

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 377**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2014** E **14199533 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016** EP **2886545**

54 Título: **Nuevos derivados de tienopirimidina, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

23.12.2013 FR 1363500

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

19.12.2016

73 Titular/es:

LES LABORATOIRES SERVIER (50.0%)
35, rue de Verdun
92284 Suresnes Cedex, FR y
VERNALIS (R&D) LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

KOTSCHY, ANDRAS;
SZLÁVIK, ZOLTÁN;
CSÉKEI, MÁRTON;
PACZAL, ATTILA;
SZABÓ, ZOLTÁN;
SIPOS, SZABOLCS;
RADICS, GÁBOR;
PROSZENYÁK, ÁGNES;
BÁLINT, BALÁZS;
BRUNO, ALAIN;
GENESTE, OLIVIER;
DAVIDSON, JAMES EDWARD PAUL;
MURRAY, JAMES BROOKE;
CHEN, I-JEN y
PERRON-SIERRA, FRANÇOISE

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 594 377 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de tienopirimidina, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen

5

La presente invención se refiere a nuevos derivados de tienopirimidina, a un procedimiento para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los compuestos de la presente invención son nuevos y presentan características farmacológicas muy valiosas en el ámbito de la apoptosis y la oncología.

10 La apoptosis, o muerte celular programada, es un proceso fisiológico crucial para el desarrollo embrionario y el mantenimiento de la homeostasis tisular.

15 La muerte celular de tipo apoptótico implica cambios morfológicos, como la condensación del núcleo, la fragmentación del ADN, y fenómenos bioquímicos, como la activación de las caspasas, que degradan componentes estructurales clave de la célula para inducir su desmantelamiento y muerte. La regulación del proceso de apoptosis es complejo e implica la activación o la represión de diversas vías de señalización intracelular (Cory S. y col., Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656).

20 La desregulación de la apoptosis está implicada en ciertas patologías. Las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la isquemia se asocian con un aumento de la apoptosis. A la inversa, deficiencias en la ejecución de la apoptosis representan un papel importante en el desarrollo de cánceres y su quimiorresistencia, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias e infecciones virales. Por consiguiente, la ausencia de apoptosis forma parte de las firmas fenotípicas del cáncer (Hanahan D. y col., Cell 2000, 100, 57-70).

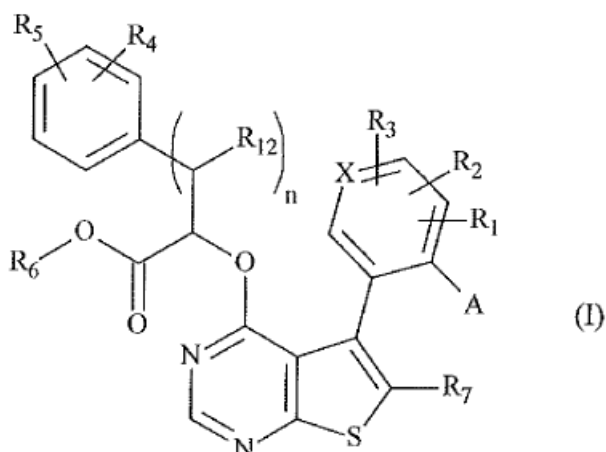
El documento WO 2013/110890 describe inhibidores de Bcl-2.

Las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 están asociadas a numerosas patologías.

25 La implicación de las proteínas de la familia Bcl-2 está descrita en numerosos tipos de cáncer, como cáncer de colon, de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vejiga, de ovario, de próstata, leucemia linfocítica crónica, linfoma, mieloma, leucemia mieloide aguda, cáncer de páncreas, etc. La sobreexpresión de las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 interviene en la tumorigénesis, en la resistencia a la quimioterapia y en el pronóstico clínico de los pacientes de cáncer. En concreto, la Mcl1, un miembro de la familia Bcl-2 antiapoptótica, se sobreexpresa en diversos tipos de cáncer (Beroukhim R. y col., Nature 2010, 899-905). Por tanto, existe una necesidad terapéutica de compuestos que inhiban la actividad antiapoptótica de las proteínas de la familia Bcl-2.

35 Los compuestos de la presente invención, además de ser nuevos, tienen propiedades proapoptóticas que posibilitan su uso en patologías que implican un defecto de la apoptosis, por ejemplo en el tratamiento del cáncer y de enfermedades inmunes y autoinmunes.

Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



donde

- ♦ A representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), unpolihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, ciano, -NR₁₀R_{10'}, -Cy₆ o un átomo halógeno,
- ♦ R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), ciano, nitro, -alquil(C₀-C₆)-NR₈R_{8'}, -O-Cy₁, -alquil(C₀-C₆)-Cy₁, -alquenil(C₂-C₆)-Cy₁, -alquinil(C₂-C₆)-Cy₁, -O-alquil(C₁-C₆)-R₉, -C(O)-OR₈, -O-C(O)-R₈, -C(O)-NR₈R_{8'}, -NR₈-C(O)-R_{8'}, -NR₈-C(O)-OR_{8'}, -alquil(C₁-C₆)-NR₈-C(O)-R_{8'}, -SO₂-NR₈R_{8'}, -SO₂-alquilo(C₁-C₆), o los sustituyentes de una de las parejas (R₁, R₂), (R₂, R₃), (R₁, R₃), (R₄, R₅), cuando están insertos sobre dos átomos de carbono adyacentes, forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un anillo aromático o no aromático compuesto por 5 a 7 miembros de anillo que puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el anillo resultante puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, -NR₁₀R_{10'}, -alquil(C₀-C₆)-Cy₁ u oxo,
- ♦ X representa un carbono o un átomo de nitrógeno,
- ♦ R₆ representa un hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₈) lineal o ramificado, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₆), heteroarilalquilo(C₁-C₆),
- ♦ R₇ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, alquenilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, -Cy₃, -alquil(C₁-C₆)-Cy₃, -alquenil(C₂-C₆)-Cy₃, -alquinil(C₂-C₆)-Cy₃, -Cy₃-Cy₄, -alquinil(C₂-C₆)-O-Cy₃, -Cy₃-alquil(C₀-C₆)-O-alquil(C₀-C₆)-Cy₄, un átomo halógeno, ciano, -C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R_{11'},
- ♦ R₈ y R_{8'} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o -alquil(C₀-C₆)-Cy₁, o (R₈, R_{8'}), junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un anillo aromático o no aromático compuesto por 5 a 7 miembros de anillo que, además del átomo de nitrógeno, puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo representado por un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, entendiéndose que uno o más de los átomos de carbono de los posibles sustituyentes pueden estar deuterados,
- ♦ R₉ representa -Cy₁, -Cy₁-alquil(C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-alquil(C₀-C₆)-O-alquil(C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-alquil(C₀-C₆)-NR₈-alquil(C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-Cy₂-O-alquil(C₀-C₆)-Cy₅, -C(O)-NR₈R_{8'}, -NR₈R_{8'}, -OR₈, -NR₈-C(O)-R_{8'}, -O-alquil(C₁-C₆)-OR₈, -SO₂-R₈, -C(O)-OR₈, -NH-C(O)-NH-R₈,
- ♦ R₁₀, R_{10'}, R₁₁ y R_{11'} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido,
- ♦ R₁₂ representa un hidrógeno o un grupo hidroxilo,

♦ Cy₁, Cy₂, Cy₃, Cy₄, Cy₅ y Cy₆ representan, independientemente entre sí, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

♦ n es un número entero igual a 0 o 1,

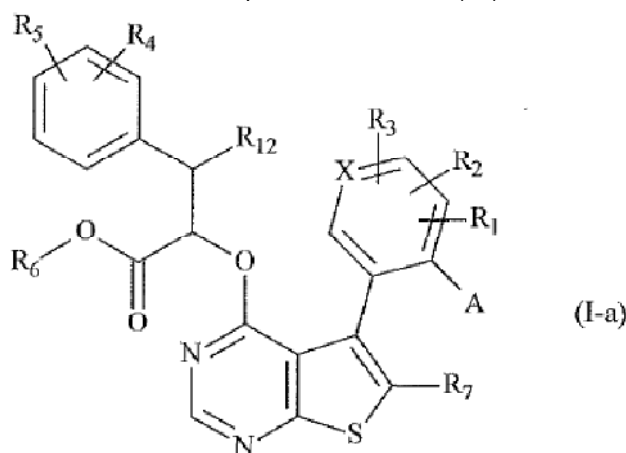
entendiéndose que:

- 5 – "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, bifenilo, indanilo o indenilo,
 – "heteroarilo" significa cualquier grupo mono o bicíclico compuesto por 5 a 10 miembros de anillo que posee al menos una fracción aromática y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno,
 10 – "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico que contiene de 3 a 10 miembros de anillo,
 – "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico que contiene de 3 a 10 miembros de anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, que puede incluir sistemas de anillo fusionado, puenteado o espiro,

- 15 pudiendo los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi estar sustituidos con 1 a 4 grupos seleccionados entre un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un grupo alqueniilo(C₂-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquilo(C₁-C₆)-S- opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxo (o N-óxido en caso apropiado), nitro, ciano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R", -NR'R", -(C=NR')-OR", polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, trifluorometoxi o halógeno, entendiéndose que R' y R" representan,
 20 independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, y entendiéndose que uno o más de los átomos de carbono de los posibles sustituyentes anteriores pueden estar deuterados,

- 25 sus enantiómeros, diastereoisómeros y atropoisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I-a):



donde

- ♦ A representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un átomo halógeno,
- 30 ♦ R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueniilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, -S-alquilo(C₁-C₆), ciano, nitro, -alquil(C₀-C₆)-NR₈R₈', -O-Cy₁, -alquil(C₀-C₆)-Cy₁, -alqueniil(C₂-C₆)-Cy₁, -alquinil(C₂-C₆)-Cy₁, -O-alquil(C₁-C₆)-R₉, -C(O)-OR₈, -O-C(O)-R₈, -C(O)-NR₈R₈', -NR₈-C(O)-R₈', -NR₈-C(O)-OR₈', -alquil(C₁-C₆)-NR₈-C(O)-R₈', -SO₂-NR₈R₈', -SO₂-alquil(C₁-C₆),
 35 o los sustituyentes de una de las parejas (R₁, R₂), (R₂, R₃), (R₁, R₃), (R₄, R₅), cuando están insertos sobre dos átomos de carbono adyacentes, forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un anillo aromático o no aromático compuesto por 5 a 7 miembros de anillo, que puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el anillo resultante puede estar sustituido

con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, -NR₁₀R₁₀', -alquil(C₀-C₆)-Cy₁ u oxo,

♦ X representa un carbono o un átomo de nitrógeno,

5 ♦ R₆ representa un hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₆), heteroarilalquilo(C₁-C₆),

♦ R₇ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, alquilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, alquilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, -Cy₃, -alquil(C₁-C₆)-Cy₃, -alquenoil(C₂-C₆)-Cy₃, -alquinil(C₂-C₆)-Cy₃, -Cy₃-Cy₄, -Cy₃-alquil(C₀-C₆)-O-alquil(C₀-C₆)-Cy₄, un átomo halógeno, ciano, -C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R₁₁',

10 ♦ R₈ y R₈' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o -alquil(C₀-C₆)-Cy₁,o (R₈, R₈'), junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un anillo aromático o no aromático compuesto por 5 a 7 miembros de anillo que, además del átomo de nitrógeno, puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo representado por un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

15 ♦ R₉ representa -Cy₁, -Cy₁-alquil(C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-alquil(C₀-C₆)-O-alquil(C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-alquil(C₀-C₆)-NR₈-alquil(C₀-C₆)-Cy₂, -C(O)-NR₈R₈', -NR₈R₈', -NR₈-C(O)-R₈', -OR₈, -O-alquil(C₁-C₆)-OR₈, -SO₂-R₈, -C(O)-OR₈, -NH-C(O)-NH-R₈,

♦ R₁₀, R₁₀', R₁₁ y R₁₁' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido,

20 ♦ R₁₂ representa hidrógeno o un grupo hidroxilo,

♦ Cy₁, Cy₂, Cy₃ y Cy₄ representan, independientemente entre sí, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

entendiéndose que:

- "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- 25 – "heteroarilo" significa cualquier grupo mono o bicíclico compuesto por 5 a 10 miembros de anillo que posee al menos una fracción aromática y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno,
- "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico que contiene de 3 a 10 miembros de anillo,
- 30 – "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico que contiene de 3 a 10 miembros de anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, que puede incluir sistemas de anillo fusionado, puentado o espiral,

35 pudiendo los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alquenoil, alquilo, alcoxi estar sustituidos con 1 a 4 grupos seleccionados entre alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquilo(C₂-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquilo(C₂-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquil(C₁-C₆)-S- opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxo (o N-óxido en caso apropiado), nitro, ciano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R", -NR'R", -(C=NR')-OR", polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, trifluorometoxi, o halógeno, entendiéndose que R' y R" representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido,

40 sus enantiómeros, diastereoisómeros y atropisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

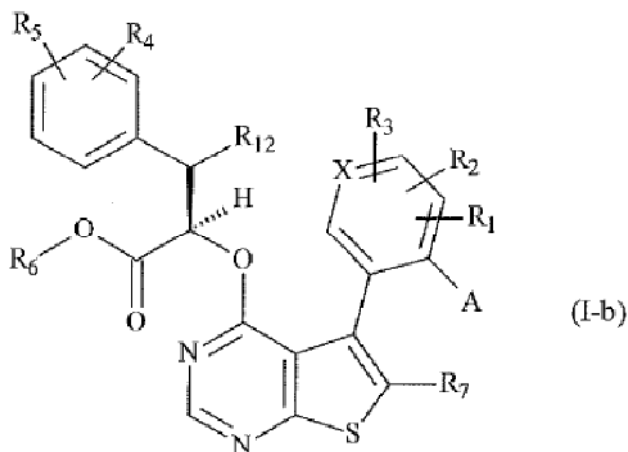
45 Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, a título no limitativo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfónico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, canfórico, etc.

Entre las bases farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, a título no limitativo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, *terc*-butilamina, etc.

Ventajosamente, al menos uno de los grupos seleccionados entre R₁, R₂ y R₃ no representa un átomo de hidrógeno.

Más particularmente, compuestos de fórmula (I) preferentes son aquellos donde n es un número entero igual a 1.

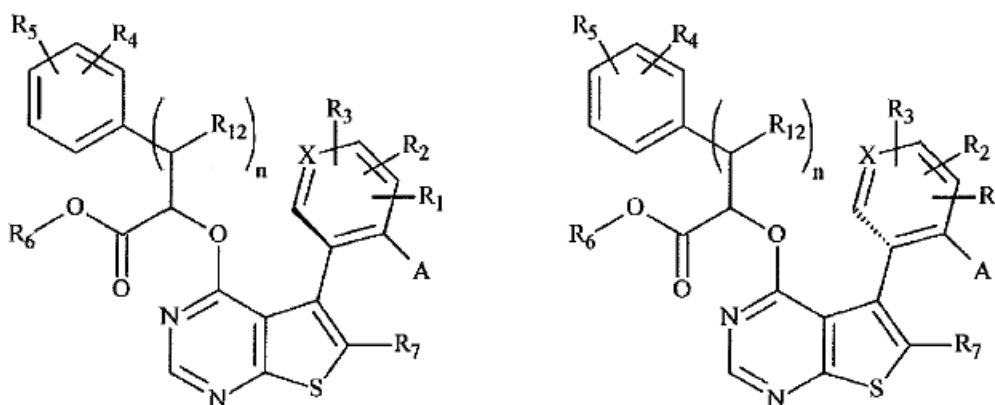
En otra realización de la invención, una posibilidad ventajosa consiste en los compuestos de fórmula (I-b):



5 donde A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₂ y X tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I).

En los compuestos preferentes de la invención, A representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un átomo halógeno. De forma especialmente preferente, A representa un grupo metilo, etilo, un átomo de bromo o un átomo de cloro.

10 Los atropisómeros son estereoisómeros que surgen por una rotación impedida alrededor de un enlace simple, donde las diferencias de energía debidas a una variedad estérica u otros contribuidores crean una barrera a la rotación que es lo suficientemente alta para posibilitar el aislamiento de conformeros individuales. Para los compuestos de acuerdo con la invención, los atropisómeros son de la siguiente manera:

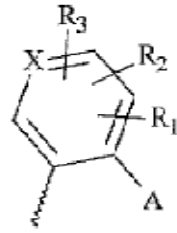


15 Un atropisómero preferente es (5S_a) cuando X representa un átomo de carbono. Otro atropisómero preferente es (5R_a) cuando X representa un átomo de nitrógeno.

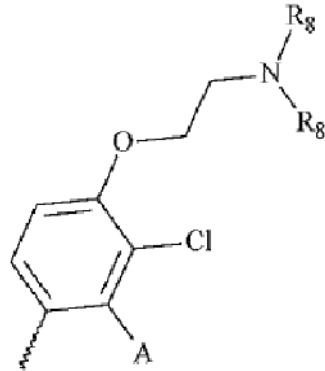
Preferentemente, X representa un átomo de carbono.

Ventajosamente, R₁₂ representa un átomo de hidrógeno.

En algunas realizaciones preferentes de la invención,

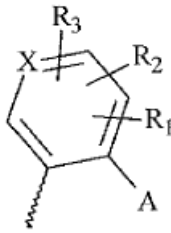


representa

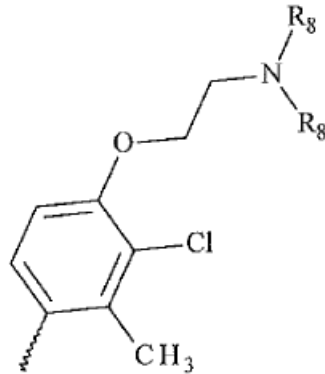


donde A, R₈ y R₈' tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I).

- 5 En los compuestos preferentes de la invención,



representa

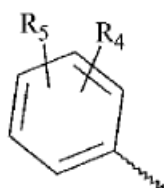


donde R₈ y R₈' tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I).

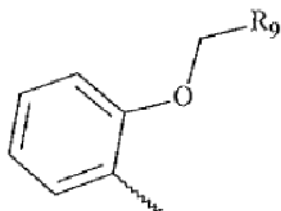
- 10 En otra realización de la invención, R₄ representa un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo -O-alquil(C₁-C₆)-R₉. Ventajosamente, R₄ representa un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, metoxi, 2-metoxietoxi o -O-alquil(C₁-C₆)-R₉.

R₅ representa preferentemente un átomo de hidrógeno.

En los compuestos preferentes de la invención,

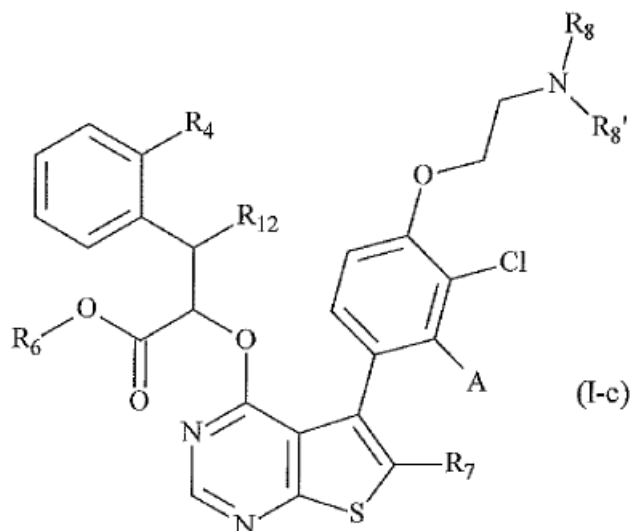


representa



donde R₉ tiene el significado definido en relación con la fórmula (I).

- 5 En otra realización de la invención, una posibilidad ventajosa consiste en los compuestos de fórmula (I-c):



donde R₄, R₆, R₇, R₈, R₈' , R₁₂ y A tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I).

- 10 Preferentemente, R₆ representa hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₈) lineal o ramificado opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilalquilo(C₁-C₆). Grupos R₆ preferentes son los siguientes: hidrógeno; metilo; etilo; 2-metoxietilo; 2,2,2-trifluoroetilo; *terc*-butilcarboniloximetilo; (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo; 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo; 2-(2-metoxietoxi)etilo. De forma especialmente preferente, R₆ representa hidrógeno.

- 15 En los compuestos preferentes de la invención, R₇ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, arilo o heteroarilo. Ventajosamente, R₇ representa un grupo alquinilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, arilo o un grupo heteroarilo. De forma especialmente preferente, R₇ representa un grupo prop-1-in-1-ilo, un grupo but-1-in-1-ilo, un grupo fenilo o un grupo furan-2-ilo. En una realización todavía más preferente, R₇ representa un grupo 4-(benciloxi)fenilo, un grupo 4-(piridin-4-ilmetoxi)fenilo, un grupo 4-fenilbut-1-in-1-ilo, un grupo 4-fluorofenilo o un grupo 5-fluorofuran-2-ilo. De forma incluso más preferente, R₇ representa un grupo 4-fluorofenilo.

- 20 En los compuestos preferentes de la invención, R₈ y R₈' representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o (R₈, R₈'), junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un anillo no aromático compuesto por 5 a 7 miembros de anillo que, además del nitrógeno, puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo representado por un átomo de hidrógeno, alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado. De forma especialmente preferente, R₈ y R₈' representan un grupo metilo o (R₈, R₈') forman juntos un grupo 4-metilpiperazinilo o 4-etilpiperazinilo. En una realización todavía más preferente, (R₈, R₈') forman juntos un grupo 4-metilpiperazinilo. En otra realización preferente, R₈ y R₈' representan un grupo metilo.
- 25

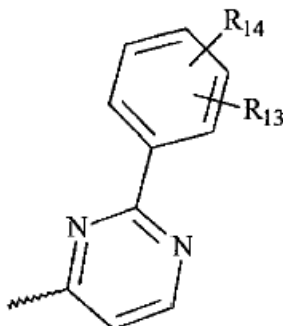
Ventajosamente, R_9 representa $-Cy_1$, $-Cy_1$ -alquil(C_0 - C_6)-O-alquil(C_0 - C_6)- Cy_2 o $-Cy_1$ -alquil(C_0 - C_6)- Cy_2 . Más particularmente, R_9 representa $-Cy_1$, $-Cy_1$ -O- CH_2 - Cy_2 , o $-Cy_1$ - Cy_2 .

Cy_1 representa preferentemente un grupo heteroarilo, en particular un grupo pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo o piridinilo. De forma especialmente preferente, Cy_1 representa un grupo pirimidin-4-ilo, pirazol-5-ilo, triazol-5-ilo, pirazin-2-ilo o piridin-4-ilo. En los compuestos preferentes de la invención, Cy_1 representa un grupo pirimidin-4-ilo.

En otra realización de la invención, Cy_1 representa un grupo heteroarilo que está sustituido con un grupo alquilo(C_1 - C_6) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi(C_1 - C_6) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un grupo $-NR'R''$, o un grupo polihaloalquilo(C_1 - C_6) lineal o ramificado, entendiéndose que R' y R'' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1 - C_6) lineal o ramificado opcionalmente sustituido.

Cy_2 representa preferentemente un grupo fenilo, piridinilo, pirazolilo morfolinilo, furanilo o ciclopropilo. De forma especialmente preferente, Cy_2 representa un grupo fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazol-1-ilo, morfolin-4-ilo, furan-2-ilo o un grupo ciclopropilo. En los compuestos preferentes de la invención, Cy_2 representa un grupo fenilo.

Otros compuestos de la invención a los que se les otorga preferencia son aquellos donde R_9 representa $-Cy_1$ - Cy_2 , representando Cy_1 un grupo pirimidinilo y Cy_2 un grupo fenilo, piridinilo, pirazolilo, morfolinilo, furanilo o ciclopropilo. De forma incluso más preferente, R_9 representa



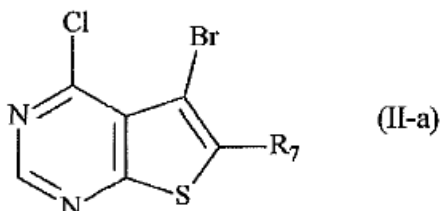
donde R_{13} y R_{14} representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo(C_1 - C_6) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi(C_1 - C_6) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, polihaloalquilo(C_1 - C_6) lineal o ramificado, o un átomo halógeno. Preferentemente, los grupos R_{13} y R_{14} son: hidrógeno; metilo; etilo; metoxi; etoxi; isopropoxi; metoxietoxi; fluoro; hidroxilo; trifluorometilo. Ventajosamente, R_{14} representa hidrógeno y R_{13} está situado en una posición *ortho* del grupo fenilo.

Entre los compuestos preferentes de la invención se pueden mencionar:

- ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxil}-3-(2-metoxifenil)propanoico,
- ácido (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2-metoxietoxi)fenil]propanoico,
- 30 - ácido (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-propanoico,
- ácido (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxil}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]-propanoico,
- ácido (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]propanoico,
- 35 - ácido (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoico,
- ácido (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoico,
- 40 - ácido (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metoxi]fenil]propanoico,
- ácido (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-{2-[(2-etoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico,
- ácido (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-[[2-(propan-2-iloxi)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico,
- 45

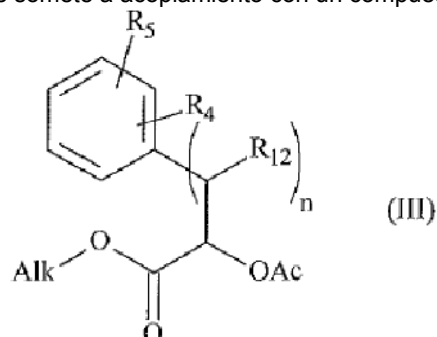
- ácido (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{2,3-dicloro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico,
- ácido (2R)-3-{2-[[1-terc-butil-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil}-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]}propanoico,
- 5 - ácido (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico,
- ácido (2R)-2-[[6-[4-(benciloxi)fenil]-{(5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi]fenil}tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico,
- ácido (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico,
- 10 - ácido (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fenilbut-1-in-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico,
- (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de metilo,
- 15 - (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de etilo,
- (2R)-3-{2-[[1-terc.-butil-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil}-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]}propanoato de etilo,
- 2,2-dimetilpropanoato de [[(2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxi
- 20 - fenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoil]oxi]metilo,
- (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)} propanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo,
- 25 - (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo,
- (2R)-2-[[{(5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il] oxo]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de 2-(2-metoxietoxi)etilo.

30 La invención se refiere también a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque como material de partida se utiliza el compuesto de fórmula (II-a):

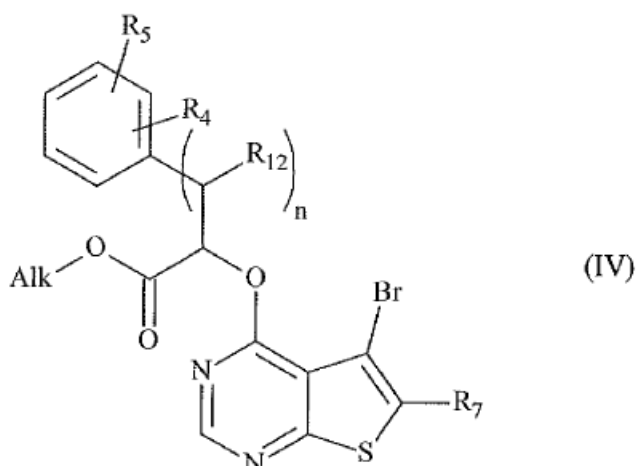


donde R₇ tiene el significado definido en relación con la fórmula (I),

compuesto de fórmula (II-a) que se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (III):

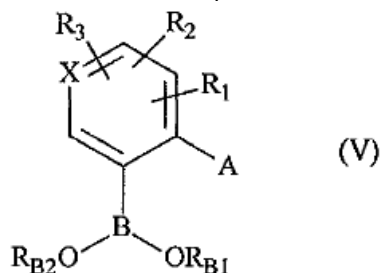


35 donde R₄, R₅, R₁₂ y n tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I), y Alk representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, para obtener el compuesto de fórmula (IV):



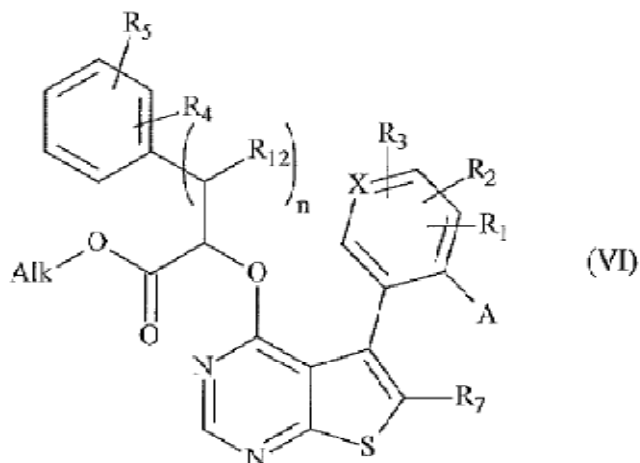
donde R₄, R₅, R₇, R₁₂ y n tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I) y Alk tiene el significado anteriormente definido,

compuesto de fórmula (IV) que también se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (V):



5

donde R₁, R₂, R₃, X y A tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I), y R_{B1} y R_{B2} representan un hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o R_{B1} y R_{B2}, junto con el oxígeno que los porta, forman un anillo opcionalmente metilado, para obtener el compuesto de fórmula (VI):



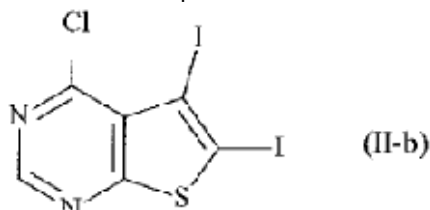
10 donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₁₂, X, A y n tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I) y Alk tiene el significado anteriormente definido,

y la función Alk-O-C(O)- éster de dicho compuesto de fórmula (VI) se hidroliza para obtener el ácido carboxílico, que se puede someter a reacción opcionalmente con un alcohol de fórmula R₆OH, donde R₆ tiene el significado definido en relación con la fórmula (I),

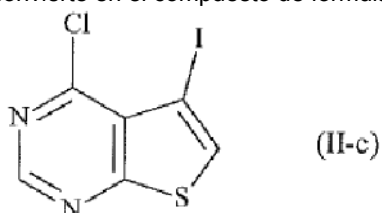
15 para obtener el compuesto de fórmula (I), que se puede purificar de acuerdo con una técnica de separación convencional, y que, si así se desea, se puede convertir en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptables y que opcionalmente se separa en sus isómeros de acuerdo con una técnica de separación convencional,

entendiéndose que, en cualquier momento considerado apropiado en el curso del procedimiento arriba descrito, algunos grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos de partida o de los productos intermedios de síntesis se pueden proteger y después desproteger y funcionalizar dependiendo de las necesidades de la síntesis.

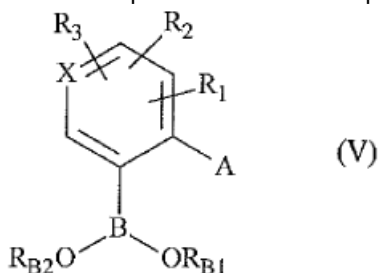
- 5 En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener utilizando un proceso alternativo, caracterizado porque como material de partida se utiliza el compuesto de fórmula (II-b):



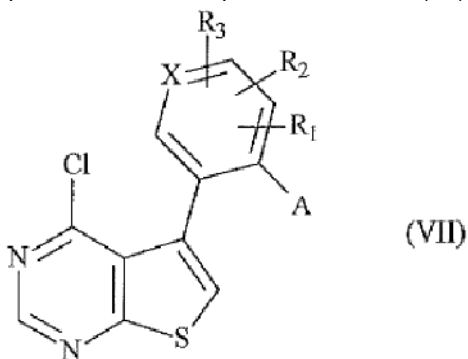
compuesto de fórmula (II-b) que se convierte en el compuesto de fórmula (II-c):



- 10 compuesto de fórmula (II-c) que se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (V):

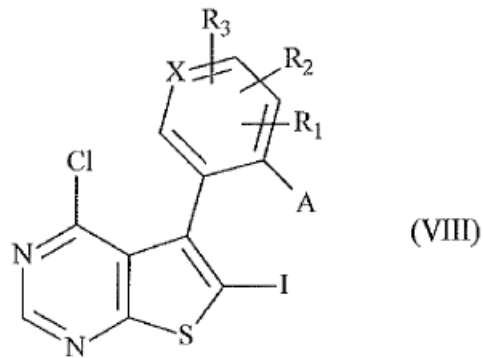


donde R_1 , R_2 , R_3 , X y A tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I), y R_{B1} y R_{B2} representan hidrógeno, un grupo alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado, o R_{B1} y R_{B2} , junto con el oxígeno que los porta, forman un anillo opcionalmente metilado, para obtener el compuesto de fórmula (VII):



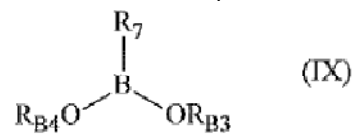
- 15 donde R_1 , R_2 , R_3 , A y X tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I),

compuesto de fórmula (VII) que se somete además a la acción de I_2 en presencia de litio diisopropilamida (base fuerte) para obtener el compuesto de fórmula (VIII):

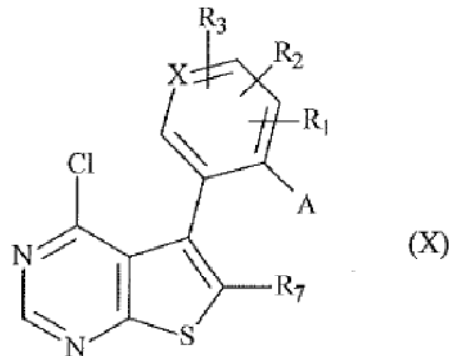


donde R_1 , R_2 , R_3 , A y X tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I),

compuesto de fórmula (VIII) que además se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (IX):

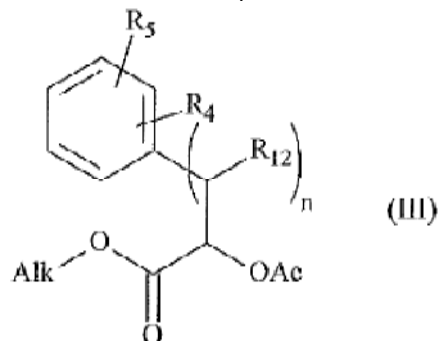


- 5 donde R_7 tiene el significado definido en relación con la fórmula (I), y R_{B3} y R_{B4} representan hidrógeno, un grupo alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado, o R_{B3} y R_{B4} , junto con el oxígeno que los porta, forman un anillo opcionalmente metilado, para obtener el compuesto de fórmula (X):

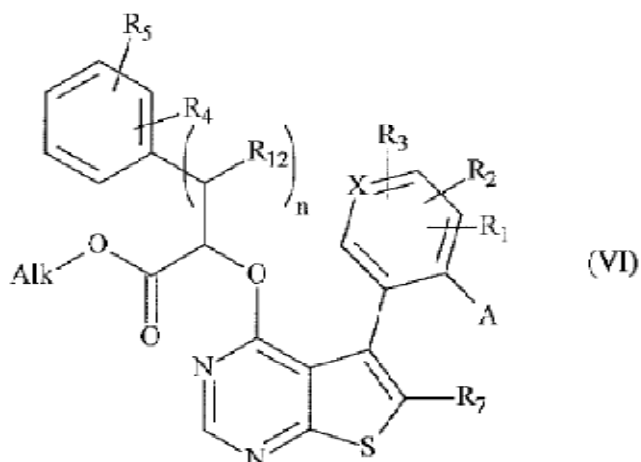


donde R_1 , R_2 , R_3 , A, X y R_7 tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I),

- 10 compuesto de fórmula (X) que además se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (III):



donde R_4 , R_5 , R_{12} y n tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I), y Alk representa un grupo alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado, para obtener el compuesto de fórmula (VI):



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_{12} , X , A y n tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I) y Alk tiene el significado anteriormente definido,

- 5 y la función éster de dicho compuesto de fórmula (VI) se hidroliza para obtener el ácido carboxílico, que opcionalmente se puede someter a reacción con un alcohol de fórmula R_6OH , donde R_6 tiene el significado definido en relación con la fórmula (I),

- 10 para obtener el compuesto de fórmula (I), que se puede purificar de acuerdo con una técnica de separación convencional, y que, si así se desea, se puede convertir en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptables y que opcionalmente se separa en sus isómeros de acuerdo con una técnica de separación convencional,

entendiéndose que, en cualquier momento considerado apropiado en el curso del procedimiento arriba descrito, algunos grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos de partida o de los productos intermedios de síntesis se pueden proteger y después desproteger y funcionalizar dependiendo de las necesidades de la síntesis.

- 15 Los compuestos de fórmulas (II-a), (II-b), (III), (V), (IX) y el alcohol R_6OH son comerciales o pueden ser obtenidos por los especialistas utilizando reacciones químicas convencionales descritas en la literatura.

El estudio farmacológico de los compuestos de la invención ha demostrado que éstos tienen propiedades proapoptóticas. La capacidad para reactivar el proceso apoptótico en células cancerosas tiene un interés terapéutico fundamental en el tratamiento de cánceres y enfermedades inmunitarias y autoinmunes.

- 20 En especial, los compuestos de acuerdo con la invención serán útiles en el tratamiento de los cánceres quimiorresistentes o radiorresistentes.

- 25 Entre los tratamientos de cánceres considerados se pueden mencionar, de forma no exclusiva, el tratamiento del cáncer de vejiga, cerebro, mama, útero, leucemias linfocíticas crónicas, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemias linfoblásticas, leucemias mieloides agudas, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón de células pequeñas.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 30 Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden mencionar más particularmente aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral, nasal, percutánea o transcutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, y en concreto pastillas o grageas, comprimidos sublinguales, sobres, paquetes, cápsulas, tabletas, pastillas para chupar, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos y ampollas bebibles o inyectables.

- 35 La posología varía en función del sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la indicación terapéutica, o los tratamientos eventualmente asociados, y se encuentra en el rango de 0,01 mg a 1 g cada 24 horas, en una o varias tomas.

Además, la presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un agente anticanceroso seleccionado entre agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores del proteasoma, inhibidores de quinasa y anticuerpos, así como a composiciones farmacéuticas que contienen este tipo de combinación y a su utilización en la producción de medicamentos útiles en el tratamiento del cáncer.

Ventajosamente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un inhibidor EGFR, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación.

En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un inhibidor mTOR/PI3K, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación.

10 En una realización preferente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un inhibidor MEK, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación.

Preferentemente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un inhibidor HER2, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación.

15 Ventajosamente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un inhibidor RAF, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación.

En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un inhibidor EGFR/HER2, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación.

20 En una realización preferente, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un taxano, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación.

En otra realización, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un inhibidor del proteasoma, un inmunomodulador o un agente alquilante, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación.

25 La combinación de un compuesto de fórmula (I) con un agente anticáncer se puede administrar de forma simultánea o secuencial. La vía de administración es preferiblemente la vía oral, y las composiciones farmacéuticas correspondientes pueden posibilitar la liberación instantánea o retardada de los ingredientes activos. Además, los compuestos de la combinación se pueden administrar en forma de dos composiciones farmacéuticas independientes, conteniendo cada una de ellas uno de los ingredientes activos, o en forma de una sola composición farmacéutica en la que están mezclados los ingredientes activos.

30 Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en combinación con radioterapia en el tratamiento del cáncer.

Por último, los compuestos de la invención pueden estar unidos con anticuerpos monoclonales o fragmentos de los mismos o con proteínas de andamiaje que pueden estar relacionadas o no con anticuerpos monoclonales.

35 El concepto "fragmentos de anticuerpo" se ha de entender como fragmentos de tipo Fv, scFv, Fab, F(ab')₂, F(ab'), scFv-Fc o diacuerpos, que generalmente tienen la misma especificidad de unión que el anticuerpo del que se derivan. De acuerdo con la presente invención se pueden obtener fragmentos de anticuerpo de la invención a partir de anticuerpos mediante métodos tales como digestión por enzimas, como pepsina o papaína, y/o por disociación de los puentes disulfuro por reducción química. De otro modo, los fragmentos de anticuerpo incluidos en la presente invención se pueden obtener mediante técnicas de recombinación genética bien conocidas por los especialistas, o también mediante síntesis de péptidos a través de, por ejemplo, sintetizadores de péptidos automáticos, como los suministrados por la compañía Applied Biosystems, etc.

45 Por el concepto "proteínas de andamiaje que pueden estar relacionadas o no con anticuerpos monoclonales" se entiende una proteína que puede contener o no un pliegue de inmunoglobulina y que proporciona una capacidad de unión similar a un anticuerpo monoclonal. Los especialistas saben cómo seleccionar el andamiaje proteínico. Más particularmente, se sabe que, para seleccionarlo, dicho andamiaje debería presentar diversas características, como las indicadas a continuación (Skerra A., J. Mol. Recogn. 2000, 13, 167-187): buena conservación filogenética, arquitectura robusta con una organización tridimensional bien conocida (como por ejemplo cristalografía o RMN), un tamaño pequeño, ninguna modificación postraducción o sólo un bajo grado de la misma, facilidad de producción, expresión y purificación. Un andamiaje proteínico de este tipo puede consistir, sin limitación, en una estructura seleccionada entre el grupo consistente en

- fibronectina y preferentemente el décimo dominio de fibronectina de tipo III (FNfn10), lipocalina, anticalina (Skerra A., J. Biotechnol. 2001, 74(4):257-75), el derivado de proteína Z del dominio B de proteína A estafilocócica, tioredoxina A o cualquier proteína con un dominio repetido, tal como una "repetición de anquirina" (Kohl y col., PNAS 2003, 100(4), 1700-1705), "repetición de armadillo", "repetición rica en leucina" o "repetición de tetratricopéptido". También se podría mencionar un derivado de andamiaje de toxinas (como por ejemplo toxinas de escorpión, insecto, planta o molusco), o inhibidores de proteínas de óxido nítrico sintasa neuronal (PIN).

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos ilustran la invención y no la limitan en modo alguno.

Procedimientos Generales

- 10 Todos los reactivos obtenidos de fuentes comerciales se han utilizado sin ninguna purificación adicional. Los disolventes anhidros se han obtenido de fuentes comerciales y se han utilizado sin ningún secado adicional.

La cromatografía flash se ha llevado a cabo en una ISCO CombiFlash Rf 200i con cartuchos de gel de sílice previamente empaquetados (RediSep® Rf Gold High Performance).

- 15 La cromatografía de capa delgada se ha llevado a cabo con placas de 5 x 10 cm revestidas con gel de sílice Merck Tipo 60 F254.

El calentamiento por microondas se ha llevado a cabo en un instrumento Anton Parr MonoWave o CEM Discover®.

- 20 Las purificaciones por HPLC preparativa se han llevado a cabo en un sistema Armen Spot Liquid Chromatography con una columna Gemini-NX® 10 µm C18, 250 mm X 50 mm d.i. funcionando con un caudal de 118 ml min⁻¹ con detección por matriz de diodos UV (210 - 400 nm) utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes, a no ser que se especifique otra cosa.

- 25 LC-MS analítica: Los compuestos de la presente invención se han caracterizado mediante cromatografía de líquido de alto rendimiento-espectroscopía de masas (HPLC-MS) sobre Agilent HP1200 con LC/MS cuadrupolo Agilent 6140, operando en modo de ionización por electrospray cuadrupolo. El intervalo de exploración del peso molecular es de 100 a 1.350. Se ha llevado a cabo una detección por UV paralela a 210 nm y 254 nm. Las muestras fueron suministradas como una solución 1 mM en ACN, o en THF/H₂O (1:1) con 5 µL inyección en bucle. Los análisis LCMS se han llevado a cabo en dos instrumentos, uno de ellos con eluyentes básicos y el otro con eluyentes ácidos. LCMS básico: columna Gemini-NX, 3 µm, C18, 50 mm X 3,00 mm d.i. a 23°C, con un caudal de 1 ml min⁻¹ utilizando bicarbonato de amonio 5 mM (Disolvente A) y acetonitrilo (Disolvente B) con un gradiente comenzando por el 100% de Disolvente A y terminando con el 100% del Disolvente B a lo largo de diversas/determinadas duraciones temporales.

- 35 LCMS ácido: columna ZORBAX Eclipse XDB-C18, 1,8 µm, 50 mm X 4,6 mm d.i. a 40°C, con un caudal de 1 ml min⁻¹ utilizando un 0,02% v/v de ácido fórmico acuoso (Disolvente A) y un 0,02% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo (Disolvente B) con un gradiente comenzando por el 100% de Disolvente A y terminando con el 100% del Disolvente B a lo largo de diversas/determinadas duraciones temporales.

- 40 Las mediciones ¹H-RMN se han realizado en un espectrómetro Bruker Avance III 500 MHz y un espectrómetro Bruker Avance III 400 MHz, utilizando DMSO-d₆ o CDCl₃ como disolvente. Los datos de ¹H-RMN están en forma de valores delta, indicados en partes por millón (ppm), utilizando el pico residual del disolvente (2,50 ppm para DMSO-d₆ y 7,26 ppm para CDCl₃) como patrón interno. Los patrones de división se designan de la siguiente manera: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), quint (quinteto), m (multiplete), br s (singlete ancho), dd (doblete de dobletes), td (triplete de dobletes), dt (doblete de tripletes), ddd (doblete de doblote de dobletes).

- 45 La combinación de cromatografía de gas y espectrometría de masas de baja resolución se han llevado a cabo en un cromatógrafo de gas Agilent 6850 y un espectrómetro de masas Agilent 5975C utilizando una columna de 15 m X 0,25 mm con revestimiento HP-5MS 0,25 µm y helio como gas portador. Fuente de iones: EI⁺, 70 eV, 230°C, cuadrupolo: 150°C, interfaz: 300°C.

Las HRMS se han determinado en un Shimadzu IT-TOF, temperatura de fuente de iones 200°C, ESI +/-, tensión de ionización: (+-) 4,5 kV. Resolución de masas min. 10000.

Los análisis elementales se han realizado en un Sistema de Análisis Elemental Thermo Flash EA 1112.

50

Abreviatura

Lista de abreviaturas Nombre

	2-Me-THF	2-metiltetrahidrofurano
	Ac	acetilo
	Ad	adamantilo
5	AIBN	2-[(1-ciano-1-metil-etil)azo]-2-metilpropanonitrilo
	AtaPhos	bis(di- <i>terc</i> -butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II)
	CuTC	tiofeno-2-carboxilato de cobre (I)
10	DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
	dba	dibencilidenoacetona
	DCM	cloruro de metileno
	periyodinano Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
15	DIPA	diisopropilamina
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno
20	eq.	equivalente
	Et	etilo
	HMDS	hexametildisilazano
	ⁱ Pr	isopropilo
	LDA	litio diisopropilamida
25	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	ⁿ Bu	<i>n</i> -butilo
	NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
30	Ph	fenilo
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi(tripirrolidin-1-il)fosfonio
	ta	temperatura ambiente
	Selectfluor	bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano
35	SPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
	TBAF	fluoruro de tetrabutil amonio
	TBAOH	hidróxido de tetrabutil amonio
	^t Bu	<i>terc</i> -butilo
	^t BuXPhos	2-di(<i>terc</i> -butilfosfino)-2',4',6'-trisisopropilbifenilo
40	TEA	trietilamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TIPSCI	cloruro de triisopropilsililo

Preparación 1a: 5-bromo-4-cloro-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidina

45 *Etapas A: 6-yodo-3H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona*

En un matraz de fondo redondo de 2 l equipado con agitador mecánico, termómetro y condensador de reflujo se cargó con la solución de 433 ml de ácido acético, 13 ml de ácido sulfúrico y 87 ml de agua. Después se añadieron 69,3 g de 3*H*-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (0,46 mol), 51,9 g de ácido peryódico (0,23 mol) y 104 g de yodo (0,41 mol) a la solución agitada y calentada a 60°C, durante 1 hora. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con una mezcla de ácido acético y agua (5:1) y después con dietil éter. El sólido cristalino beige resultante se secó al aire.

50

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 12,57 (brs, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,65 (s, 1H).

*Etapas B: 4-cloro-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidina*

En un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo y un tubo de CaCl₂ se cargaron 113 ml de oxiclورو de fósforo y 35 ml de *N,N*-dimetilaniolina (0,29 mol). Después se añadieron 75,54 g de 6-yodo-3*H*-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (0,27 mol) a la mezcla en porciones durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 105°C durante 1 hora. La suspensión resultante se enfrió a 10°C, se filtró y se lavó con hexano. El producto crudo se añadió a agua helada y se agitó durante 10

55

minutos, se filtró, se lavó con agua fría y dietil éter y se secó al aire. De este modo se obtuvo un sólido cristalino beige.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,89 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

Etapas C: 5-bromo-4-cloro-6-yodo-tieno[2,3-d]pirimidina

- 5 En un matraz de fondo redondo de 2 l equipado con agitador mecánico, termómetro y un borboteador se cargaron 600 ml de acetonitrilo. Después se añadieron 84,9 g de 4-cloro-6-yodo-tieno[2,3-d]pirimidina (0,29 mol), 50,9 g de NBS (0,29 mol) y 8,5 ml de complejo de ácido tetrafluorobórico y dietil éter. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Además se añadieron 22,9 g (0,12 mol) de NBS a la mezcla en tres porciones. Después de enfriar la suspensión a 0°C y de agitarla durante 1 hora más, el precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo y se secó al aire. De este modo se obtuvo el producto en forma de un sólido cristalino beige.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 8,88 (s, 1H).

Preparación 1b: 4-cloro-5,6-diyodo-tieno[2,3-d]pirimidina

Etapas A: 5,6-diyodo-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

- 15 A una suspensión espesa bien agitada de 61,3 g de 3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (396 mmol), 92,4 g de ácido peryódico (405 mmol), 1 l de ácido acético, 200 ml de agua y 6 ml de ácido sulfúrico cc. se añadieron 203 g de yodo (799 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C y se agitó durante 3 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron 940 ml de dietil éter y se agitó a 10°C durante otros 30 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con una mezcla 2:1 de dietil éter y etanol (100 ml) y finalmente con dietil éter (3 x 250 ml), y se secó al aire para obtener el producto en forma de un polvo de color canela.

Etapas B: 4-cloro-5, 6-diyodo-tieno[2,3-d]pirimidina

- 25 A una suspensión espesa bien agitada de 180 g de 5,6-diyodo-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (445 mmol) en 225 l de oxocloruro de fósforo se le añadieron 64 ml de *N,N*-dimetilanilina. La mezcla de reacción se calentó a 105°C y se agitó durante 1,5 horas. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 1,5 l de hexano y se agitó durante otros 20 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con hexano (3 x 500 ml) y agua (3 x 100 ml) y después se secó al aire para obtener el producto en forma de un sólido cristalino gris.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,88 (s, 1H).

Preparación 1c: 4-cloro-5-yodo-tieno[2,3-d]pirimidina

- 30 52,8 g de 4-cloro-5,6-diyodo-tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 1b) (125 mmol) se disolvieron en 400 ml de THF absoluto y se enfriaron a 0°C. Luego se añadieron 100 ml de $t\text{BuMgCl}$ (200 mmol, 2 M en dietil éter) a lo largo de 15 minutos. Después se añadieron 50 ml de agua y la solución se decantó y concentró bajo presión reducida. El producto crudo se sometió a sonicación en una mezcla de acetonitrilo y agua (3:1) y después se recogió por filtración.

- 35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,95 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

Preparación 1d: 4-cloro-6-etil-5-yodo-tieno[2,3-d]pirimidina

Etapas A: 6-etil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

- 40 Una mezcla de 701 g de 2-amino-5-etiltiofeno-3-carboxilato de etilo (3,52 mol) y 2.200 ml de formamida se calentó a 200°C y los disolventes de bajo punto de ebullición se retiraron por destilación. Dos horas después se añadieron otros 250 ml de formamida y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante otra hora y después a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se vertió en 7,5 l de agua y el precipitado se filtró, se lavó con 1,5 l de tolueno y 3 l de agua, y después se secó al aire para obtener el producto en forma de un sólido cristalino marrón.

Etapas B: 6-etil-5-yodo-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

- 45 Una mezcla de 301 g de 6-etil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona, 847 g de yodo, 1.040 g de sulfato de plata y 1,7 l de etanol se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El precipitado resultante se filtró y se lavó con etanol (3 x 400 ml). El producto se eluyó de la torta de filtración con el siguiente procedimiento: la torta de

filtración se agitó con 800 ml de *N,N*-dimetilformamida a 50°C durante 1 hora y después se filtró la suspensión. Esta secuencia se repitió 6 veces. La capa orgánica combinada se evaporó a sequedad para obtener el producto en forma de un sólido cristalino de color canela.

Etapa C: 4-cloro-6-etil-5-yodo-tieno[2,3-d]pirimidina

- 5 Una mezcla agitada de 880 ml de oxiclورو de fósforo y 102 ml de *N,N*-dimetilanilina se calentó a 95°C y a esta misma temperatura se añadieron rápidamente 220 g de 6-etil-5-yodo-3*H*-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (0,719 mol) y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 80°C y se vertió sobre una mezcla agitada de agua (1 l), hielo picado (2 kg) y DCM (700 ml). La mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos mientras la temperatura se mantenía por debajo de 20°C. Las fases se separaron, la capa inorgánica se extrajo con DCM (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica combinada se secó con MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto en forma de un sólido cristalino de color canela.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,79 (s, 1H), 3,02 (q, 2H), 1,39 (t, 3H).

Preparación 1e: 6-bromo-4-cloro-5-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidina

- 15 *Etapa A: 6-bromo-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona*

Una mezcla de 60,1 g de 3*H*-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (0,395 mol), 605 ml de ácido acético y 24 ml de bromo (0,468 mol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se calentó por LCMS. Después se añadió más bromo en tres porciones (12 ml, 5 ml, 10 ml) hasta que la conversión superó el 95%. El precipitado se filtró, se lavó con ácido acético (3 x 50 ml) y dietil éter (3 x 100 ml), y después se secó al aire para obtener el producto en forma de un polvo de color canela.

Etapa B: 6-bromo-5-yodo-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

- 25 1 l de ácido sulfúrico cc. se enfrió con un baño de agua helada y se añadieron 72,0 g de yoduro de potasio (0,434 mol) en porciones durante 15 minutos y después 32,4 g de peryodato de sodio (0,151 mol) durante un período de 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadieron a la mezcla 80,0 g de 6-bromo-3*H*-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (0,346 mol) en porciones en 30 minutos mientras la temperatura interna se mantenía entre -21°C y -19°C. La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 1,5 horas. Después se añadió hielo (3 kg) a la suspensión y el precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 500 ml) y finalmente con dietil éter (3 x 200 ml), y se secó al aire para obtener el producto en forma de un sólido cristalino de color canela.

- 30 *Etapa C: 6-bromo-4-cloro-5-yodo-tieno[2,3-d]pirimidina*

A una suspensión espesa bien agitada de 116 g de 6-bromo-5-yodo-3*H*-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (0,324 mol) en 910 ml de oxiclورو de fósforo se añadieron 41 ml de *N,N*-dimetilanilina. La mezcla de reacción agitada se calentó a 100°C durante 1,5 horas. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hexano (1100 ml) y se agitó durante otros 20 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con hexano (3 x 500 ml), agua (3 x 100 ml) y diisopropil éter (2 x 200 ml), y finalmente se secó al aire para obtener la Preparación 1e en forma de un polvo verdoso.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,95 (s, 1H).

Preparación 2a: 5-bromo-4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina

- 40 En un matraz de 2 l se introdujeron 75,08 g de 5-bromo-4-cloro-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 1a) (200 mmol), 53,63 g de 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (240 mmol), 130 g de carbonato de cesio (400 mmol), 2,245 g de Pd(OAc)₂ (10 mmol) y 8,50 g de BuX-Phos (20 mmol). Después se añadieron 600 ml de THF y 200 ml de agua y la mezcla se agitó a lo largo de la noche a 70°C bajo atmósfera de argón. El THF se evaporó y el producto se recogió por filtración. El producto crudo se sometió a sonicación en 250 ml de acetonitrilo y se filtró de nuevo. Después, la Preparación 2a se cristalizó a partir de EtOH/THF (2:1).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,02 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H).

Preparación 2b: 5-bromo-4-cloro-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidina

En un matraz de 2 l se introdujeron 112,6 g (300 mmol) de 5-bromo-4-cloro-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 1a), 254,4 g (1200 mmol) de 2-(5-fluor-2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, 195,5 g

(600 mmol) de carbonato de cesio, 3,36 g (15 mmol) de Pd(OAc)₂, 12,74 g (30 mmol) de BuX-Phos. Después se añadieron 1000 ml de THF y 400 ml de agua y la mezcla se agitó a lo largo de la noche a 70°C bajo atmósfera de argón. El THF se evaporó y el producto se recogió por filtración. El producto crudo se disolvió en THF, se añadió celite, y los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo sólido se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando heptano / EtOAc como eluyentes.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,95 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 6,23 (dd, 1H).

Preparación 2c: 5-bromo-4-cloro-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidina

En un matraz de 2 l se introdujeron 112,6 g de 5-bromo-4-cloro-6-yodo-tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 1a) (300 mmol), 93,14 g de 2-(2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (480 mmol), 215,0 g de carbonato de cesio (660 mmol), 3,367 g de Pd(OAc)₂ (15 mmol) y 12,74 g de ^tBuX-Phos (20 mmol). Después se añadieron 1.000 ml de THF y 300 ml de agua y la mezcla se agitó durante 7 horas a 70°C bajo atmósfera de argón. El THF se evaporó y el producto se recogió por filtración. El producto crudo se sometió a sonicación en 250 ml de acetonitrilo y se filtró de nuevo. Después se cristalizó la Preparación 2c a partir de EtOH/THF (2:1).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,96 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H).

15 Preparación 2d: 5-bromo-4-cloro-6-(5-cloro-2-furil)tieno[2,3-d]pirimidina

En un matraz de 1 l se introdujeron 33,29 g de 5-bromo-4-cloro-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 2c) (105,7 mmol) y 16,90 g de NCS (126,6 mmol). Después se añadieron 400 ml de THF y 20 ml de TFA, y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener la Preparación 2d.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,84 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,45 (d, 1H).

Preparación 2e: 5-bromo-4-cloro-6-(4-fluor-3-metoxi-fenil)tieno[2,3-d]pirimidina

En un matraz de 1 l se introdujeron 15,01 g de 5-bromo-4-cloro-6-yodo-tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 1a) (40 mmol), 12,10 g de 2-(4-fluor-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (44 mmol), 32,58 g de carbonato de cesio (100 mmol), 1,463 g de Pd(dppf)Cl₂ (2 mmol). Después se añadieron 150 ml de THF y 150 ml de agua, y la mezcla se agitó a lo largo de la noche a 70°C bajo atmósfera de argón. Luego se añadió salmuera a la mezcla de reacción y el pH se ajustó a un valor 6 con HCl 2M, y luego se extrajo con DCM. Los componentes volátiles de la fase orgánica se evaporaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando heptano/DCM como eluyentes.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,94 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 3,90 (s, 3H).

Preparación 2f: 4-cloro-5-yodo-6-(prop-1-inil)tieno[2,3-d]pirimidina

42,24 g de 4-cloro-5,6-diyodotieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 1b) (100 mmol), 3,509 g de Pd(PPh₃)₂Cl (5 mmol) y 1,904 g de CuI (10 mmol) se disolvieron en 400 ml de DIPA, después se hizo burbujear propino a través de la mezcla de reacción, que se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Después de la conversión completa, los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando heptano/EtOAc como eluyentes.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,92 (s, 1H), 2,25 (s, 3H).

Preparación 2g: 5-bromo-4-cloro-6-(3,4-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina

En un matraz de 250 ml se introdujeron 9,39 g de 5-bromo-4-cloro-6-yodo-tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 1a) (25 mmol), 9,00 g de 2-(3,4-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (37,5 mmol), 16,29 g de carbonato de cesio (50 mmol), y 912 mg de Pd(dppf)Cl₂ (1,25 mmol). Después se añadieron 100 ml de THF y 50 ml de agua, y la mezcla se agitó durante 2 horas a 70°C bajo atmósfera de argón. El THF se evaporó, y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,06 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 1H).

Preparación 2h: 5-bromo-4-cloro-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina

En un matraz de 250 ml se introdujeron 9,39 g de 5-bromo-4-cloro-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 1a) (25 mmol), 9,00 g de 2-(2,3-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (37,5 mmol), 16,29 g de carbonato de cesio (50 mmol), y 912 mg de Pd(dppf)Cl₂ (1,25 mmol). Después se añadieron 100 ml de THF y 50 ml de agua, y la mezcla se agitó durante 2 horas a 70°C bajo atmósfera de argón. El THF se evaporó, y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 2h.

HRMS calculada para C₁₂H₄BrClF₂N₂S: 359,8935, hallada: 360,9013 (M+H).

Preparación 2i: 5-bromo-4-cloro-6-[4-(metoximetoxi)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidina

10 15,904 g (42,4 mmol) de 5-bromo-4-cloro-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 1a), 16,784 g (63,5 mmol) de 2-(4-metoximetoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, 1,798 g (4,2 mmol) de ^tBuXPhos, 473 mg (2,1 mmol) de Pd(OAc)₂ y 41,365 g (127 mmol) de Cs₂CO₃ se disolvieron en 200 ml de THF y 200 ml de H₂O. La mezcla se agitó a 70°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Se diluyó con salmuera, el pH se ajustó a un valor 7 con HCl 2M, y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 2i.

MS: (M+H) = 385,0, 387,0.

20 A no ser que se especifique otra cosa, la mayor parte de los compuestos de las Preparaciones 3aa a 3br se obtuvieron utilizando los Procedimientos Generales 3A, 3B o 3C abajo descritos.

Procedimiento General 3A:

Etapa A:

25 1,0 eq. de (2*R*)-2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3aa-(*R*)), 2,0 eq. del alcohol apropiado y 2,0 eq. de trifetilfosfina se disolvieron en tolueno seco (0,2M para el fenol), y después se añadieron 2,0 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno. Una vez alcanzada una conversión apropiada, los volátiles se retiraron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano/EtOAc como eluyentes.

Etapa B:

30 El producto intermedio obtenido se disolvió en etanol (0,5M para el producto de la Etapa A) y después se añadió solución de etóxido de sodio (1,0M en etanol) (2-5 mol%). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después se añadió etóxido de sodio adicional si la conversión no estaba completa. La mezcla se concentró a la mitad de su volumen, después se añadieron agua y salmuera, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida, y después se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano/EtOAc como eluyentes u otros disolventes, si está indicado.

Procedimiento General 3B: (*tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5205-5208.)

Etapa A:

40 A una mezcla agitada de 1,0 eq. del carbaldehído apropiado y 1,25 eq. de cloroacetato de etilo en THF (1,0M para el carbaldehído) a -78°C se le añadieron gota a gota 1,25 eq. de solución de bis(trimetilsilil-amida) de sodio (1,0M en THF). Después de la adición se dejó que la temperatura llegara a temperatura ambiente. Cuando la reacción alcanzó un nivel apropiado de conversión al oxirano, la mezcla se extinguió con una disolución saturada de NH₄Cl, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con Et₂O, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron.

Etapa B:

45 El oxirano crudo se disolvió en THF o EtOAc (1,0M) y se transfirió a un recipiente de hidrogenación. Después se añadió un 5 mol% de Pd(OH)₂ y la mezcla se hidrogenó a 3-4,5 bar de presión de hidrógeno. En caso de un nivel bajo de conversión se añadieron a la mezcla ácido acético glacial y Pd(OH)₂ y la hidrogenación continuó. Una vez producida la reducción apropiada, la mezcla se filtró a través de un tampón de celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano/EtOAc como eluyentes (u otros disolventes, si está indicado).

Procedimiento General 3C:*Etapa A:*

A una mezcla agitada de agua/*tert*-butanol (1:1, 0,2M para el derivado cinamato) se le añadieron a temperatura ambiente 1,0 eq. de metano sulfonamida, 1 g/mmol AD-mix- α y 1,0 eq. de derivado de cinamato. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión, y la mezcla se enfrió a 0-5°C y se añadieron 2,5 eq. de metabisulfito de sodio en pequeñas porciones. La agitación continuó después durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM/metanol como eluyentes para obtener el compuesto dihidroxi apropiado.

Etapa B:

La solución del compuesto dihidroxi en diclorometano/anhídrido trifluoroacético (4:1, 0,25M) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (~ 0,25M). Después se añadió un 5 mol% de Pd/C (10 m/m%) y la mezcla se agitó a lo largo de la noche a temperatura ambiente bajo presión atmosférica de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un tampón de celite y se purificó mediante cromatografía flash utilizando hexano/cloroformo como eluyentes u otros disolventes, si está indicado.

Preparación 3aa-(rac): 2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo*Etapa A: [2-(bromometil)fenil]acetato*

En un matraz de 1 l se introdujeron 60,07 g de acetato de 2-metilfenilo (400 mmol) y 106,8 g de NBS (600 mmol). Luego se añadieron 500 ml de ciclohexano y después, bajo agitación intensa, 3,284 g de AIBN (20 mmol) a lo largo de 30 minutos. La mezcla se agitó a 80°C hasta que ya no se observó ninguna conversión, y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con ciclohexano. El agua madre se concentró bajo presión reducida, y el producto crudo se utilizó en la Etapa B sin ninguna purificación adicional.

Etapa B: 2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo

En un matraz de 2 l se introdujeron 23,10 g de LiCl anhidro (545 mmol) y 65,36 g de ZnCl₂ anhidro (479,6 mmol), que luego se secaron a 160°C bajo 0,1 mm de Hg durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón se añadieron 26,49 g de virutas de magnesio (1090 mmol) y 1 l de THF previamente enfriado en seco (0°C). La mezcla resultante se sumergió en un baño de hielo y después se agitó durante 30 minutos.

100 g de acetato de [2-(bromometil)fenilo] -producto crudo de la Etapa A- (~ 436 mmol) se disolvieron en 120 ml de THF seco y la solución se añadió a lo largo de 15 minutos a los componentes inorgánicos previamente enfriados.

Después de añadir el reactivo, la mezcla resultante se agitó durante 45 minutos manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C. Después se añadieron a la mezcla 64,82 ml de 2-oxoacetato de etilo (654 mmol, 50% en tolueno) a lo largo de 5 minutos y la mezcla resultante se agitó durante otros 15 minutos.

Los componentes inorgánicos restantes en la mezcla se retiraron por filtración y después se añadieron 500 ml de MeOH al filtrado. Esta mezcla se agitó hasta que se completó la migración intramolecular del grupo acetilo del oxígeno fenólico al oxígeno alquílico. A esta mezcla se le añadieron 30 ml de ácido acético y los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida. Después se añadieron 350 ml de agua al residuo y éste se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, y después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. Después se añadieron 100 ml de hexano al residuo y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. Los cristales blancos formados se recogieron por filtración y se lavaron con hexano para obtener la Preparación 3aa-(rac).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,53 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 5,10 (dd, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,06 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,09 (t, 3H).

Preparación 3aa-(S): (2S)-2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo y Preparación 3aa-(R): (2R)-2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo

Los enantiómeros de la Preparación 3aa-(rac) se separaron mediante cromatografía quiral. *Columna*: OD; *eluyentes*: heptano / EtOH; el enantiómero que se eluyó antes se recogió como Preparación 3aa-(S) con un 99,8% ee y el enantiómero que se eluyó después se recogió como Preparación 3aa-(R) con un 99,9% ee.

Preparación 3ab-(R): (2R)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)-propanoato de etilo

5 *EtapA: (2R)-2-acetoxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo*

103,3 g de (2R)-2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3aa-(R)) (409 mmol) se disolvieron en 280 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano. Después se añadieron 300 mg de ácido para-toluensulfónico monohidrato y la mezcla se agitó hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con 1 l de acetato de etilo, se lavó con 200 ml de una disolución saturada de NaHCO₃ y después con 200 ml de agua. 10 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron y se concentraron. Después se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano/EtOAc.

EtapB: (2R)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

137,57 g de (2R)-2-acetoxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (409 mmol) se disolvieron en 600 ml de etanol. Después se añadieron 20 ml de solución de etóxido de sodio (1,0M en etanol) y la mezcla se agitó hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se concentró a la mitad de su volumen y después se añadieron 300 ml de agua y 300 ml de salmuera, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La pureza enantiomérica del material de partida se conservó. 15

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, mezcla 1:1 de diastereoisómeros) δ 7,16 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 5,51/5,47 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,04/4,02 (q, 2H), 3,73/3,56 (m, 2H), 3,06/3,04/2,74/2,71 (dd, 2H), 1,95/1,64 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,65/1,50 (m, 2H), 1,12/1,10 (t, 3H). 20

Preparación 3ab-(S): (2S)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)-propanoato de etilo

EtapA: (2S)-2-acetoxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

103,3 g de (2S)-2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3aa-(S)) (409 mmol) se disolvieron en 280 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano. Luego se añadieron 300 mg de ácido para-toluensulfónico monohidrato y la mezcla se agitó hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con 1 l de acetato de etilo y se lavó con 200 ml de una disolución saturada de NaHCO₃ y luego con 200 ml de agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Después se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano/EtOAc. 25

30 *EtapB: (2S)-2-hidroxi-3-(2-terahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo*

137,57 g de (2S)-2-acetoxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (409 mmol) se disolvieron en 600 ml de etanol. Después se añadieron 20 ml de una solución de etóxido de sodio (1,0M en etanol) y la mezcla se agitó hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se concentró a la mitad de su volumen. Después se añadieron 300 ml de agua y 300 ml de salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La pureza enantiomérica del material de partida se conservó. 35

HRMS calculada para C₁₆H₂₂O₅: 294,1467, hallada: 317,1349 y 317,1343 (M+Na).

Preparación 3ac: (2R)-2-hidroxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoato de etilo

40 Utilizando el Procedimiento General 3A y pirazin-2-ilmetanol como alcohol apropiado se obtuvo la Preparación 3ac. El producto se purificó mediante cromatografía el columna utilizando DCM/metanol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,64 (dd, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 5,46 (d, 1H), 5,27 (dd, 2H), 4,29 (dq, 1H), 4,00 (q, 2H), 3,09 (dd, 1H), 2,79 (dd, 1H), 1,08 (t, 3H).

Preparación 3ad: (2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo y Preparación 3bi: (2S)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo

45 Utilizando el Procedimiento General 3B y 2-metoxibenzaldehído como carbaldehído apropiado se obtuvo el éster láctico en forma racémica.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (dt, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,89-6,84 (m, 2H), 5,26 (dd, 1H), 4,14 (dq, 2H), 3,24 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,19 (t, 3H).

- 5 Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía quiral; *columna*: AD, *eluyente*: 2-PrOH; el enantiómero que se eluyó antes se recogió como Preparación 3ad con un 99,8% ee y el enantiómero que se eluyó después se recogió como Preparación 3bi con un 97,8% ee.

Preparación 3ae: (2R)-2-hidroxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General 3A y (4-metoxifenil)metanol como alcohol apropiado se obtuvo la Preparación 3ae.

- 10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (d, 2H), 7,21 (dt, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,92-6,88 (m, 4H), 5,29 (dd, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,12 (dq, 2H), 3,31 (dd, 1H), 3,04 (dd, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,16 (t, 3H).

Preparación 3af: (2R)-2-hidroxi-3-[2-[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]metoxil]fenil]propanoato de etilo y Preparación 3bj: (2R)-2-hidroxi-3-[2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo

- 15 Utilizando el Procedimiento General 3A y tetrahidrofuran-2-ilmetanol como alcohol apropiado se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros de los ésteres lácticos. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía quiral. *Columna*: IC, *eluyentes*: heptano / EtOH; el diastereoisómero que se eluyó antes se recogió como Preparación 3af con un 99,6% de.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26-7,24 (m, 2H), 6,92 (dt, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,35-4,29 (m, 1H), 4,20-5,5 (dq, 2H), 4,04 (dd, 1H), 3,99-3,93 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,25 (t, 3H).

- 20 El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Preparación 3bj con un 99,5% de.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23-7,15 (m, 2H), 6,91 (dt, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 4,18 (dq, 2H), 4,06-3,97 (m, 3H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,24 (t, 3H).

Preparación 3ag: (2R)-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de metilo

- 25 1,66 g de ácido (2R)-2-hidroxi-3-fenilpropanoico (10 mmol) se disolvieron en 30 ml de metanol seco y se agitaron en presencia de una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Después se añadieron 50 ml de EtOAc al residuo y la mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 y con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó bajo presión reducida para obtener la Preparación 3ag.

- 30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33-7,21 (m, 5H), 4,46 (q, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,14 (dd, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,77 (d, 1H).

Preparación 3ah: (2R)-2-hidroxi-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]-propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General 3A y (2-metoxipirimidin-4-il)metanol como alcohol apropiado se obtuvo la Preparación 3ah.

- 35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,89 (dt, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,04 (dq, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,11 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H), 1,10 (t, 3H).

Preparación 3ai: (2R)-2-hidroxi-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]propanoato de metilo

- 40 Utilizando el Procedimiento General 3C y (2E)-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]prop-2-enoato de metilo como derivado de ácido cinámico apropiado se obtuvo la Preparación 3ai con un 99,4% ee.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,33 (m, 1H), 7,34-7,16 (m, 3H), 4,46 (ddd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,22 (dd, 1H), 3,03 (dd, 2H), 2,75 (d, 1H).

Preparación 3aj: (2R)-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-hidroxi-propanoato de metilo

Utilizando el Procedimiento General 3C y (2E)-3-[2-(difluorometoxi)fenil]prop-2-enoato de metilo como derivado de ácido cinámico apropiado se obtuvo la Preparación 3aj con un 99,9% ee.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (dd, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,53 (t, 1H), 4,46 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,21 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,68 (br s, 1H).

5 Preparación 3ak: (2R)-3-(3-fluorofenil)-2-hidroxiopropanoato de metilo

Utilizando el Procedimiento General 3C y (2E)-3-(3-fluorofenil)prop-2-enoato de metilo como derivado de ácido cinámico apropiado se obtuvo la Preparación 3ak con un 98,6% ee.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,24 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 4,46 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,13 (dd, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,64 (br s, 1H).

10 Preparación 3al: (2R)-2-hidroxi-3-(3-metoxifenil)propanoato de metilo

Utilizando el Procedimiento General 3C y (2E)-3-(3-metoxifenil)prop-2-enoato de metilo como derivado de ácido cinámico apropiado se obtuvo la Preparación 3al con un 97,3% ee.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (t, 1H), 6,83-6,77 (m, 3H), 4,48 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,12 (dd, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,33 (br s, 1H).

15 Preparación 3am: (2R)-3-(2,3-difluorofenil)-2-hidroxiopropanoato de metilo

Utilizando el Procedimiento General 3C y (2E)-3-(2,3-difluorofenil)prop-2-enoato de metilo como derivado de ácido cinámico apropiado se obtuvo la Preparación 3am con un 96,9% ee.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,19-6,93 (m, 3H), 4,48 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,20 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,73 (br s, 1H).

20 Preparación 3an: (2R)-2-hidroxi-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo

Utilizando el Procedimiento General 3C y (2E)-3-[2-(trifluorometil)fenil]prop-2-enoato de metilo como derivado de ácido cinámico apropiado se obtuvo la Preparación 3an con un 99,6% ee.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,37 (t, 1H), 4,43 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,40 (dd, 1H), 3,41 (dd, 1H), 2,70 (br s, 1H).

25 Preparación 3ao: (2R)-2-hidroxi-3-(o-tolil)propanoato de metilo

Utilizando el Procedimiento General 3C y (2E)-3-(o-tolil)prop-2-enoato de metilo como derivado de ácido cinámico apropiado se obtuvo la Preparación 3ao con un 99,3% ee.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,20-7,14 (m, 4H), 4,44 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,18 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,59 (br s, 1H), 2,37 (s, 3H).

30 Preparación 3ap: (2R)-2-hidroxi-3-(m-tolil)propanoato de metilo

Utilizando el Procedimiento General 3C y (2E)-3-(m-tolil)prop-2-enoato de metilo como derivado de ácido cinámico apropiado se obtuvo la Preparación 3ap con un 96,7% ee.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,46 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,11 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,54 (br s, 1H), 2,35 (s, 3H).

35 Preparación 3aq: (2R)-3-(3-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General 3C y (2E)-3-(3-fluor-2-metoxifenil)prop-2-enoato de etilo como derivado de ácido cinámico apropiado se obtuvo la Preparación 3aq con un 99,9% ee.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,04-6,03 (m, 3H), 4,44 (q, 1H), 4,23 (dq, 2H), 3,96 (d, 3H), 3,17 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H), 1,27 (t, 3H).

40 Preparación 3ar: (2R)-3-(5-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General 3C y (2E)-3-(5-fluor-2-metoxifenil)prop-2-enoato de etilo como derivado de ácido cinámico apropiado se obtuvo la Preparación 3ar con un 99,9% ee.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,95-6,90 (m, 2H), 6,81-6,78 (m, 1H), 4,47 (q, 1H), 4,22 (dq, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,14 (dd, 1H), 2,97 (dd, 1H), 1,28 (t, 3H).

5 Preparación 3as: (2R)-3-(4-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General 3C y (2E)-3-(4-fluor-2-metoxifenil)prop-2-enoato de etilo como derivado de ácido cinámico apropiado se obtuvo la Preparación 3as con un 99,9% ee.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,10 (t, 1H), 6,61-6,57 (m, 2H), 4,42 (q, 1H), 4,19 (dq, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,07 (dd, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,80 (d, 1H), 1,25 (t, 3H).

10 Preparación 3at: (2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxi-5-metilfenil)propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General 3C y (2E)-3-(2-metoxi-5-metilfenil)prop-2-enoato de etilo como derivado de ácido cinámico apropiado se obtuvo la Preparación 3at con un 99,9% ee.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,04 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,21 (dq, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,14 (dd, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

15 Preparación 3au: (2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxi-3-metilfenil)propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General 3C y (2E)-3-(2-metoxi-3-metilfenil)prop-2-enoato de etilo como derivado de ácido cinámico apropiado se obtuvo la Preparación 3au con un 99,8% ee.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,10-7,03 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 4,45 (q, 1H), 4,21 (dq, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,16 (dd, 1H), 3,01 (d, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,25 (t, 3H).

20 Preparación 3av: (2R)-3-[2-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]-2-hidroxi-propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General 3C y (2E)-3-[2-(terc-butoxicarbonil-amino)fenil]prop-2-enoato de etilo como derivado de ácido cinámico apropiado se obtuvo la Preparación 3av con un 99,8% ee.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (br s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 4,51 (q, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,34 (br s, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,35 (t, 3H).

25 Preparación 3aw: (2R)-3-[2-[(terc-butoxicarbonilamino)metil]fenil]-2-hidroxi-propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General 3C y (2E)-3-[2-[(terc-butoxicarbonil-amino)metil]fenil]prop-2-enoato de etilo como derivado de ácido cinámico apropiado se obtuvo la Preparación 3aw con un 98,8% ee.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (m, 1H), 5,63 (br s, 1H), 4,44-4,35 (m, 3H), 4,26 (q, 2H), 3,21 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,32 (t, 3H).

30 Preparación 3ax: (2S)-2-hidroxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)fenil]-propanoato de etilo y Preparación 3ay: (2R)-2-hidroxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)fenil]-propanoato de etilo

Etapas A: 1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)benzeno

A una solución de 2,357 ml de 2-metilbencenotiol (20 mmol) en 30 ml de DMF seco se le añadieron 8,292 g de carbonato de potasio (40 mmol). Después de 5 minutos de agitación se añadieron 3,168 ml de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (28 mmol) a lo largo de 5 minutos. La mezcla resultante se agitó hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano/EtOAc como eluyentes.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (dd, 1H), 7,24-7,13 (m, 3H), 3,40 (q, 2H), 2,48 (s, 3H).

Etapas B: 1-(bromometil)-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)benzeno

En un matraz de 25 ml se introdujeron 3,100 g de 1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)benzeno (15 mmol) y 4,005 g de NBS (22,50 mmol). Luego se añadieron 10 ml de CCl₄ y después se añadieron 49,2 mg de AIBN a lo largo de 5 minutos. La mezcla se agitó a 80°C a lo largo de la noche y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con hexano. El agua madre se concentró y se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Etapas C: (2R)-2-hidroxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)fenil]propanoato de etilo

En un matraz de 250 ml se introdujeron 632 mg de LiCl anhidro (14,90 mmol) y 1,787 g de ZnCl₂ anhidro (13,11 mmol), que luego se secaron a 160°C bajo 0,1 mm de Hg durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón se añadieron 725 mg de virutas de magnesio (29,81 mmol) y 80 ml de THF seco, previamente enfriado (0°C). La mezcla resultante se sumergió en un baño de hielo y después se añadieron a lo largo de 10 minutos 3,400 g de 1-(bromometil)-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)benzeno (~ 11,92 mmol, de la Etapa B) disueltos en 20 ml de THF seco a los componentes inorgánicos previamente enfriados. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos entre 0 y 5°C. Al compuesto orgánico de zinc preparado se le añadieron 3,546 ml de 2-oxoacetato de etilo (3,652 mmol, al 50% en tolueno) a lo largo de 5 minutos y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Los compuestos inorgánicos restantes se retiraron de la mezcla por filtración y, después de añadir una disolución saturada de NH₄Cl, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano/acetato de etilo como eluyentes, con lo que se obtuvo el éster láctico apropiado en forma racémica.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (dd, 1H), 7,33-7,23 (m, 3H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 3H), 3,21 (dd, 1H), 2,78 (d, 1H), 1,29 (t, 1H).

Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía quiral. *Columna:* AS-V, *eluyentes:* heptano / 2-PrOH; el enantiómero que se eluyó antes se recogió como Preparación 3ax con un 99,6% ee y el enantiómero que se eluyó después se recogió como Preparación 3ay con un 99,5% ee.

25 Preparación 3az: (2S)-3-(2-fluorofenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo y Preparación 3ba: (2R)-3-(2-fluorofenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General 3B y 2-fluorobenzaldehído como carbaldehído apropiado se obtuvo éster láctico en forma racémica.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,34-7,22 (m, 2H), 7,16-7,07 (m, 2H), 5,60 (d, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,05 (q, 2H), 2,99 (dd, 1H), 2,86 (dd, 1H), 1,12 (t, 3H).

Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía quiral. *Columna:* AS-V, *eluyentes:* heptano / 2-BuOH; el enantiómero que se eluyó antes se recogió como Preparación 3az con un 99,8% ee y el enantiómero que se eluyó después se recogió como Preparación 3ba con un 99,4% ee.

Preparación 3bb: 3-(benzofuran-7-il)-2-hidroxiopropanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General 3B y benzofurano-7-carbaldehído como carbaldehído apropiado se obtuvo la Preparación 3bb. Después de la reducción también se observó la saturación del furano, por lo que la hidrogenolisis se detuvo en ese momento, cuando el producto deseado estaba presente en la concentración más alta en la mezcla. El producto se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM/EtOAc como eluyentes.

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,98 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,02 (q, 2H), 3,25 (dd, 1H), 3,09 (dd, 1H), 1,07 (t, 3H).

Preparación 3bc: 3-(benzofuran-4-il)-2-hidroxiopropanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General 3B y benzofuran-4-carbaldehído como carbaldehído apropiado se obtuvo la Preparación 3bc.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 4,53 (dd, 1H), 4,24-4,12 (m, 2H), 3,37 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H), 2,80 (bs, 1H), 1,24(t,3H).

Preparación 3bd: (2R)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxiopropanoato de etilo y Preparación 3be: (2S)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxiopropanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General 3B y benzofuran-7-carbaldehído como carbaldehído apropiado y aplicando un tiempo de reacción más largo en la Etapa B se obtuvo el éster láctico parcialmente saturado como producto principal en forma racémica, que se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM/EtOAc como eluyentes.

- 5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,07 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,72 (t, 1H), 5,49 (d, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,04 (q, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,88 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 1,12 (t, 3H).

Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía quiral. *Columna:* OJ-H, *eluyentes:* heptano / 1-PrOH; el enantiómero que se eluyó antes se recogió como Preparación 3bd con un 99,6% ee y el enantiómero que se eluyó después se recogió como Preparación 3be con un 92,4% ee.

10 **Preparación 3bf: (2R)-3-[4-fluor-2-(metoximetoxi)fenil]-2-hidroxiopropanoato de etilo**

Etapa A: 4-fluor-2-(metoximetoxi)benzaldehído

- 15 A una solución de 1,242 g de 4-fluor-2-hidroxibenzaldehído (8,86 mmol) en 10 ml de acetona seca se le añadieron 2,444 g de K_2CO_3 (17,7 mmol) y 1,01 ml de clorometil metil éter (13,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua y con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener 4-fluor-2-(metoximetoxi)benzaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,39 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,78 (dt, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).

Etapa B: (2R)-3-[4-fluor-2-(metoximetoxi)fenil]-2-hidroxiopropanoato de etilo

- 20 Utilizando el Procedimiento General 3B y 4-fluor-2-(metoximetoxi)benzaldehído como carbaldehído apropiado se obtuvo el éster láctico deseado en forma racémica. Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía quiral. *Columna:* AS-V, *eluyentes:* heptano / EtOH; el enantiómero que se eluyó después se recogió como Preparación 3bf con un 96,6% ee.

- 25 ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,16 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,73 (m, 1H), 5,52 (brs, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,22 (brm, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,94 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H), 1,10 (t, 3H).

Preparación 3bg: (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-hidroxiopropanoato de etilo y

Preparación 3bh: (2S)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-hidroxiopropanoato de etilo (*Tetrahedron Lett.* 1994,35,5205-5208.)

- 30 Se sometió a reacción 1,3-benzodioxol-4-carbaldehído de acuerdo con el método General B, excepto que en la Etapa A, después de la formación del oxirano, la fase de procesamiento acuoso se omitió por completo y la solución se llevó directamente a la Etapa B para obtener el compuesto indicado en el título en forma racémica.

^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 6,78 (dd, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 5,96 (d, 2H), 5,59 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,05 (q, 2H), 2,91 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 1,13 (t, 3H).

- 35 Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía quiral, *columna:* AS-V, *eluyentes:* heptano / 1-BuOH; el enantiómero que se eluyó antes se recogió como Preparación 3bg con un 99,4% ee y el enantiómero que se eluyó después se recogió como Preparación 3bh con un 99,8% ee.

Preparación 3bk: (2R)-2-hidroxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]propanoato de etilo y

Preparación 3bo: (2S)-2-hidroxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]propanoato de etilo

- 40 Utilizando el Procedimiento General 3A y a partir de 2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3aa-(rac)) y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado se obtuvo el éster láctico en forma racémica.

- 45 ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17 (m, 1H), 7,10 (dm, 1H), 6,94 (dm, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,4 (d, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,06 (t, 2H), 4,02 (m, 2H), 2,97 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 2,69 (t, 2H), 2,49 (brs, 4H), 2,30 (brs, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,11 (t, 3H).

Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía quiral. *Columna*: OD, *eluyentes*: heptano / 1-PrOH; el enantiómero que se eluyó antes se recogió como Preparación 3bk con un 99,8% ee y el enantiómero que se eluyó después se recogió como Preparación 3bo con un 99,6% ee.

Preparación 3bl: (2R)-2-hidroxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoato de etilo

5 *EtapA A: (2R)-2-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo*

A una solución de 13,633 g de (2R)-2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3aa-(R)) (54 mmol) en 200 ml de etanol seco se le añadieron 30 ml de solución de etóxido de sodio (1,0M) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. En caso necesario, la adición de la solución de etóxido de sodio se repitió hasta que completó la disociación del grupo acetilo. La mezcla se diluyó con 600 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El material obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

10 *EtapA B: (2R)-2-hidroxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoato de etilo*

A una solución de 9,18 g de (2R)-2-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (43,7 mmol) en 130 ml de DMF seco se le añadieron 6,040 g de carbonato de potasio (43,7 mmol). Después de 5 minutos de agitación se añadieron 7,7 ml de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (48 mmol) a lo largo de 5 minutos. La mezcla resultante se agitó hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se extrajo con salmuera/EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. el producto se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano/EtOAc como eluyentes.

20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,23 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 5,50 (d, 1H), 4,75 (q, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,02 (q, 2H), 3,00 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 1,09 (t, 3H).

Preparación 3bm: (2S)-2-hidroxi-3-[2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General 3A a partir de (2S)-2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3aa-(S)) y [(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metanol como alcohol apropiado se obtuvo la Preparación 3bm.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7,24 (m, 2H), 6,92 (dt, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,35-4,29 (m, 1H), 4,20 (dq, 2H), 4,04 (dd, 1H), 3,99-3,93 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,25 (t, 3H).

Preparación 3bn: (2R)-2-hidroxi-3-[2-(2-piridilmetoxi)fenil]propanoato de etilo

30 Utilizando el Procedimiento General 3A y 2-piridilmetanol como el alcohol apropiado se obtuvo la Preparación 3bn.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (dm, 1H), 7,85 (td, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35 (ddd, 1H), 7,19 (td, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,88 (td, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,09 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H), 1,09 (t, 3H).

35 **Preparación 3bp: (2R)-2-hidroxi-3-[2-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo**

10,1 g (40 mmol) de la Preparación 3aa-(R), 10,8 g (60 mmol) de la Preparación 9du y 15,7 g de PPh₃ (60 mmol) se disolvieron en 120 ml de tolueno seco y después se añadieron 13,8 g (60 mmol) de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes. El producto intermedio obtenido se disolvió en 50 ml de dioxano-agua 1:1 y se añadieron 4,0 g de LiOH X H₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía en fase inversa preparativa utilizando una solución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes. 688 mg de este producto intermedio se disolvieron en 10 ml de EtOH y se añadieron 0,3 ml cc. de H₂SO₄. La mezcla se agitó a 70°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con una disolución cc. de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 3bp.

MS: (M+H)⁺ = 373,2.

Preparación 3bq: (2R)-3-[2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]-2-hidroxipropanoato de etilo

5 3,98 g (15,8 mmol) de (2R)-2-hidroxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo, 4,84 g (23,7 mmol) de la Preparación 9eq y 6,22 g (23,7 mmol) de PPh₃ se disolvieron en 17 ml de tolueno absoluto y después se añadieron gota a gota 10,8 ml de DEAD al 40% (23,7 mmol) (en tolueno). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes. MS: (M+H)⁺ = 369,0. Después se disolvió en 50 ml de EtOH y se añadieron 4 ml cc. de H₂SO₄. La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se neutralizó con una disolución cc. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 3bq.

MS: (M+H)⁺ = 397,0.

Preparación 3br: ácido (2R)-2-hidroxi-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

15 37,84 g (150 mmol) de (2R)-2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3aa-(R)), 48,65 g (225 mmol) de [2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bp) y 59,01 g (225 mmol) de trifetilfosfina se disolvieron en 160 ml de tolueno absoluto y después se añadieron 102,47 ml (225 mmol) de dietilazodicarboxilato. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida. Después se añadieron 400 ml de Et₂O y la mezcla se sometió a sonicación y se filtró (para eliminar el PPh₃). El Et₂O se retiró en vacío. El residuo se disolvió en 130 ml de THF y después se añadieron 30 g de NaOH en 130 ml de H₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se acidificó con HCl 2M y el THF se retiró en vacío. Luego se añadieron 300 ml de diclorometano y el precipitado se filtró, se lavó con H₂O fría y el DCM se secó en vacío para obtener la Preparación 3br.

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,88 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,81 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (dd, 1H), 2,44 (dd, 1H).

Preparación 3bs: (2R)-2-hidroxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-fenil]propanoato de etilo

30 51,7 g (136 mmol) de la Preparación 3br se disolvieron en 520 ml de EtOH y después se añadieron 20 ml cc. de H₂SO₄. La mezcla se agitó a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con agua, se neutralizó con una disolución cc de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 3bs.

HRMS calculada para C₂₃H₂₄N₂O₅: 408,1685, hallada: 409,1757 (M+H).

35 **Preparación 4a: (2R)-2-15-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo**

40 En un matraz de 2 l se introdujeron 48,45 g de 5-bromo-4-cloro-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 2a) (141 mmol), 45,63 g de (2R)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ab-(R)) (155 mmol) y 137,8 g de Cs₂CO₃ (423 mmol). Luego se añadieron 1,4 l de *tert*-butanol y la mezcla se agitó a 70°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Aproximadamente 1 l de disolvente se evaporó bajo presión reducida, luego se diluyó con agua, el pH se ajustó a un valor 8 con HCl 2M, y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 4a como una mezcla de diastereoisómeros.

45 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 8,67/8,66 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,43 (dm, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,08/7,06 (dm, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,87/5,70 (dd, 1H), 5,60/5,55 (m, 1H), 4,23-4,08 (m, 2H), 3,80-3,48 (m, 2H), 3,52/3,49 (dd, 1H), 3,19/3,17 (dd, 1H), 2,09-1,49 (m, 6H), 1,15/1,10 (t, 3H).

HRMS calculada para C₂₈H₂₆BrFN₂O₅S: 600,0730, hallada: 601,0809/601,0798 (M+H).

50 **Preparación 4b: (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoato de etilo**

5 En un matraz de 50 ml se introdujeron 1,718 g de 5-bromo-4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 2a) (5,00 mmol), 1,512 g de (2*R*)-2-hidroxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoato de etilo (Preparación 3ac) (5,00 mmol) y 5,700 g de Cs₂CO₃ (17,5 mmol). Luego se añadieron 15 ml de *tert*-butanol y la mezcla se agitó a 70°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con agua, el pH se ajustó a un valor entre 6 y 7 con HCl 2M, y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 4b.

MS: (M+H)⁺ = 609,0.

10 **Preparación 4c: (2*R*)-2-[5-bromo-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo**

15 En un matraz de 2 l se introdujeron 50,03 g de 5-bromo-4-cloro-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 2b) (150 mmol), 44,15 g de (2*R*)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ab-(*R*)) (150 mmol) y 146,6 g de Cs₂CO₃ (450 mmol). Luego se añadieron 1,5 l de *tert*-butanol y la mezcla se agitó a 70°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Aproximadamente 1 l de disolvente se evaporó, luego se diluyó con DCM y agua, el pH se ajustó a un valor 8 con HCl 2M, y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 4c como una mezcla de diastereoisómeros.

20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8,63/8,62 (s, 1H), 7,44 (dm, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,19 (tm, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,17 (m, 1H), 5,80/5,68 (dd, 1H), 5,61/5,55 (t, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,78-3,40 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,00 25 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,68-1,37 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,14/1,11 (t, 3H).

HRMS calculada para C₂₆H₂₄BrFN₂O₆S: 590,0522, hallada: 591,0599 (M+H).

25 **Preparación 4d: (2*R*)-2-[5-bromo-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo**

30 En un matraz de 1 l se introdujeron 36,87 g de 5-bromo-4-cloro-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 2c) (117 mmol), 37,83 g de (2*R*)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ab-(*R*)) (129 mmol) y 98,00 g de Cs₂CO₃ (300 mmol). Luego se añadieron 400 ml de *tert*-butanol y la mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y salmuera, y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 4d como una mezcla de diastereoisómeros.

MS: (M+H)⁺ = 609,0.

35 **Preparación 4e: (2*R*)-2-[5-bromo-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo**

40 En un matraz de 25 ml se introdujeron 0,631 g de 5-bromo-4-cloro-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 2c) (2,00 mmol), 0,673 g de (2*R*)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ad) (3,00 mmol) y 0,195 g de Cs₂CO₃ (6,00 mmol). Luego se añadieron 10 ml de *tert*-butanol y la mezcla se agitó a 60°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y salmuera, y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 4e.

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,60 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,22 (td, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,86 (td, 1H), 6,77 (dd, 1H), 5,64 (dd, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,87 (dd, 1H), 3,24 (dd, 1H), 1,10 (t, 3H).

Preparación 4f: (2*R*)-2-[5-bromo-6-(5-cloro-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoato de etilo

50 En un matraz de 250 ml se introdujeron 6,05 g de 5-bromo-4-cloro-6-(5-cloro-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 2d) (17,3 mmol), 6,28 g de (2*R*)-2-hidroxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 3ae) (19,0 mmol) y 19,7 g de Cs₂CO₃ (60,5 mmol). Luego se añadieron 60 ml de *tert*-butanol y la mezcla se agitó a 80°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió agua y

se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener la Preparación 4f.

MS: (M+H)⁺ = 643,0.

5 Preparación 4g: (2R)-2-[5-bromo-6-(5-cloro-2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo

En un matraz de 25 ml se introdujeron 0,315 g de 5-bromo-4-cloro-6-(5-cloro-2-furil)tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 2d) (0,90 mmol), 0,267 g de (2R)-2-hidroxi-3-[2-[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 3af) (0,90 mmol) y 0,977 g de Cs₂CO₃ (3,00 mmol). Luego se añadieron 5 ml de *tert*-butanol y la mezcla se agitó a 65°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió agua, el pH se ajustó a un valor 8 con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 4g.

MS: (M+H)⁺ = 607,0.

15 Preparación 4h: (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

En un matraz de 25 ml se introdujeron 24,00 g de 5-bromo-4-cloro-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 2e) (64,0 mmol), 22,69 g de (2R)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ab-(R)) (77,0 mmol) y 62,8 g de Cs₂CO₃ (63,0 mmol). Luego se añadieron 150 ml de *tert*-butanol y la mezcla se agitó a 70°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 4h como una mezcla de diastereoisómeros.

MS: (M+H)⁺ = 631,0.

25 Preparación 4i: (2R)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoato de metilo

En un matraz de 50 ml se introdujeron 5,00 g de 4-cloro-6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 1d) (15,4 mmol), 3,47 g de (2R)-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 3ag) (19,3 mmol) y 6,28 g de Cs₂CO₃ (19,3 mmol). Luego se añadieron 15 ml de DMSO y la mezcla se agitó a 60°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, el pH se ajustó a 4 con HCl 2M y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 4i.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,48 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,23 (m, 1H), 5,75 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,93 (q, 2H), 1,33 (t, 3H).

35 Preparación 4j: (2R)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

En un matraz de 100 ml se introdujeron 3,25 g de 4-cloro-6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 1d) (10,0 mmol), 3,24 g de (2R)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ab-(R)) (11,0 mmol) y 9,77 g de Cs₂CO₃ (30,0 mmol). Luego se añadieron 50 ml de *tert*-butanol y la mezcla se agitó a 70°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió salmuera y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 4j como una mezcla de diastereoisómeros.

MS: (M+H)⁺ = 583,0.

45 Preparación 4k: (2R)-2-(5-yodo-6-prop-1-iniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo

En un matraz de 25 ml se introdujeron 0,669 g de 4-cloro-5-yodo-6-prop-1-inil-tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 2f) (2,00 mmol), 0,673 g de (2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ad) (3,00 mmol) y 1,955 g de Cs₂CO₃ (6,00 mmol). Luego se añadieron 10 ml de *tert*-butanol y la mezcla se agitó a 60°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con

salmuera, y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 4k.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,52 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,89-6,84 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 4,23-4,12 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,49 (dd, 1H), 3,39 (dd, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,18 (t, 3H).

MS: (M+H)⁺ = 523,0.

Preparación 4l: (2R)-2-(5-yodo-6-prop-1-iniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloixifenil)propanoato de etilo

En un matraz de 500 ml se introdujeron 8,92 g de 4-cloro-5-yodo-6-prop-1-inil-tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 2f) (26,7 mmol), 8,83 g de (2R)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloixifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ab-(R)) (30,0 mmol) y 29,3 g de Cs₂CO₃ (90,0 mmol). Luego se añadieron 300 ml de *tert*-butanol y la mezcla se agitó a 65°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió salmuera y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la **Preparación 4l** como una mezcla de diastereoisómeros.

MS: (M+H)⁺ = 593,0

Preparación 4m: ácido 2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoico

500 mg de ácido (2R)-2-hidroxi-3-fenilpropanoico (2,77 mmol) se disolvieron en 3 ml de DMF seco. Después se añadieron 133 mg de hidruro de sodio (3,32 mmol, al 60% en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Ésta se añadió gota a gota a una solución de 650 mg de 4-cloro-6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 1d) (2,00 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Luego se añadieron 2,5 ml de una disolución de NaOH al 10% y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con Et₂O. La fase acuosa se acidificó y el precipitado amarillo se filtró y se secó para obtener la Preparación 4m.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 13,29 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 5,62 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 3,29 (dd, 1H), 2,91 (q, 2H), 1,26 (t, 3H).

HRMS calculada para C₁₇H₁₅N₂O₃S: 453,9848, hallada: 454,9918 (M+H).

Preparación 4n: (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo

En un matraz de 25 ml se introdujeron 687 mg de 5-bromo-4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 2a) (2,00 mmol), 673 mg de (2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ad) (3,00 mmol) y 1,955 g de Cs₂CO₃ (6,00 mmol). Luego se añadieron 10 ml de *tert*-butanol y la mezcla se agitó a 60°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 4n.

MS: (M+H)⁺ = 531,0.

Preparación 4o: (2R)-2-[5-bromo-6-(3,4-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloixifenil)propanoato de etilo

En un matraz de 250 ml se introdujeron 6,0 g de 5-bromo-4-cloro-6-(3,4-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 2g) (16,59 mmol), 5,97 g de (2R)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloixifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ab-(R)) (18,25 mmol) y 18,93 g de Cs₂CO₃ (58,1 mmol). Luego se añadieron 100 ml de *tert*-butanol y la mezcla se agitó a 60°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Aproximadamente 50 ml de disolvente se evaporaron bajo presión reducida, luego se diluyó con agua, el pH se ajustó a un valor 8 con HCl 2M, y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 4o como una mezcla de diastereoisómeros.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,69 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,90 (t, 1H), 5,82/5,70 (dd, 1H), 5,62/5,56 (t, 1H), 4,22-4,08 (m, 2H), 3,75/3,65 (td, 1H), 3,61-3,45 (m, 2H), 3,20/3,16 (d, 1H), 2,10-1,48 (m, 6H), 1,17/1,14 (t, 3H).

Preparación 4p: (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo

4,12 g de 5-bromo-4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 2a) (12,0 mmol) y 3,80 g de (2R)-2-hidroxi-3-[2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 3bj) (12,9 mmol) se disolvieron en 30 ml de *terc*-butanol, luego se añadieron 13,03 g de Cs₂CO₃ (40,0 mmol) y la mezcla se agitó a 65°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se vertió sobre agua helada, el pH se ajustó a un valor 6 con HCl 2M, y se filtró y lavó con agua para obtener la Preparación 4p.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,67 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,21 (dt, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 5,71 (dd, 1H), 4,20-4,09 (m, 3H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 2,04-1,78 (m, 4H), 1,12 (t, 3H).

Preparación 4q: (2R)-2-(6-etil-5-yodo-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo

2,809 g de 4-cloro-6-etil-5-yodo-tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 1d) (8,92 mmol), 1,00 g de (2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ad) (4,46 mmol) y 1,598 g de Cs₂CO₃ (4,91 mmol) se disolvieron en 5 ml de DMSO seco y se calentaron a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se diluyó con agua, el pH se ajustó a un valor 7 con HCl 2M, y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 4q.

MS: (M+H)⁺ = 513,0.

Preparación 4r: (2S)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo

2,809 g de 4-cloro-6-etil-5-yodo-tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 1d) (8,92 mmol), 1,00 g de (2S)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3bi) (4,46 mmol) y 1,598 g de Cs₂CO₃ (4,91 mmol) se disolvieron en 5 ml de DMSO seco y se calentaron a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con agua, el pH se ajustó a un valor 7 con HCl 2M, y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 4r.

MS: (M+H)⁺ = 513,0.

Preparación 4s: (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoato de etilo

5,39 g de 5-bromo-4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 2a) (15,7 mmol) y 5,50 g de (2R)-2-hidroxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoato de etilo (Preparación 3bl) (18,8 mmol) se disolvieron en 60 ml de *terc*-butanol, luego se añadieron 15,32 g de Cs₂CO₃ (47,0 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se vertió sobre agua helada, el pH se ajustó a un valor 6 con HCl 2M, y se filtró y se lavó con agua para obtener la Preparación 4s.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,53 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,27-7,16 (m, 3H), 6,97 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,75 (dd, 1H), 4,45-4,38 (m, 2H), 4,22 (q, 2H), 3,55 (dd, 1H), 3,33 (dd, 1H), 1,24 (t, 3H).

Preparación 4t: (2R)-2-[5-bromo-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloifenil)propanoato de etilo

En un matraz de 250 ml se introdujeron 6,00 g de la Preparación 2h (16,59 mmol), 5,97 g de la Preparación 3ab-(R) (18,25 mmol) y 18,93 g de Cs₂CO₃ (58,1 mmol). Después se añadieron 100 ml de *terc*-butanol y la mezcla se agitó a 60°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Aproximadamente 50 ml de disolvente se evaporaron bajo presión reducida, luego se diluyó con agua, el pH se ajustó a un valor 8 con HCl 2M, y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 4t como una mezcla de diastereoisómeros.

HRMS calculada para $C_{28}H_{25}BrF_2N_2O_5S$: 618,0636; hallada: 619,0695 (M+H).

Preparación 4u: (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo

5 1,718 g (5 mmol) de la Preparación 2a y 2,18 g (6 mmol) de la Preparación 3bq se disolvieron en 50 ml de dioxano y después se añadieron 4,887 g de Cs_2CO_3 (15 mmol). La mezcla se agitó a 70°C bajo N_2 hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con agua, el pH se ajustó a un valor 7 con HCl 2M, y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 4u.

10 MS: (M+H)⁺ = 702,6, (M+2H)²⁺ = 351,0.

Preparación 4v: (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo

15 En un matraz se introdujeron 20,0 g de 5-bromo-4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 2a) (58,2 mmol), 23,77 g de (2R)-2-hidroxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 3bs) (58,2 mmol) y 56,89 g de Cs_2CO_3 (174,6 mmol), después se añadieron 250 ml de THF absoluto y la mezcla se agitó a 70°C bajo N_2 hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener la Preparación 4v.

20 MS: (M+H)⁺ = 715,0, 717,2.

Preparación 4w: (2S)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloifenil)propanoato de etilo

25 En un matraz de 2 l se introdujeron 48,45 g de 5-bromo-4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 2a) (141 mmol), 45,63 g de (2S)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ab-(S)) (155 mmol) y 137,8 g de Cs_2CO_3 (423 mmol). Después se añadieron 1,4 L de *tert*-butanol y la mezcla se agitó a 70°C bajo N_2 hasta que ya no se observó ninguna conversión. Aproximadamente 1 l de disolvente se evaporó bajo presión reducida, luego se diluyó con agua, el pH se ajustó a un valor 8 con HCl 2M, y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 4w como una mezcla de diastereoisómeros.

30 MS: (M+H) = 601,2.

Preparación 5a: 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

Etapa A: (4-bromo-2-clorofenoxi)trimetilsilano

35 20,8 g de 4-bromo-2-clorofenol (100 mmol) se disolvieron en 150 ml de THF seco y después se añadieron 24,2 g de HMDS (150 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85°C bajo atmósfera de argón durante 1,5 horas y después se concentró bajo presión reducida, con lo que se obtuvo el producto, que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

¹H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): 7,49 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 0,26 (s, 9H).

40 *Etapa B: 4-bromo-2-cloro-3-metilfenol*

45 A una solución de 12,1 g de DIPA seco (120 mmol) en 250 ml de THF seco a -78°C se le añadieron gota a gota 48 ml de solución "BuLi en hexanos (2,5M, 120 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura y luego se añadieron gota a gota 28,0 g de (4-bromo-2-clorofenoxi)-trimetilsilano (100 mmol). Después de 2,5 horas se añadieron gota a gota 21,3 g de MeI (150 mmol) y luego se retiró el baño de enfriamiento, y la solución se agitó a lo largo de la noche. La reacción se extinguió con 100 ml de una disolución de NH_4OH y 200 ml de una disolución de NH_4Cl , y se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. La masa oscura resultante se sometió a reflujo varias veces con hexano puro (alícuotas de 150-150 ml) y se decantó dejando una brea oscura. Las fases orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida, con lo que se obtuvieron

50 19,0 g de producto crudo, que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): 7,32 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 2,49 (s, 3H).

Etapa C: (4-bromo-2-cloro-3-metilfenoxi)trimetilsilano

5 A una solución de 19,0 g de 4-bromo-2-cloro-3-metilfenol (86,0 mmol) en 150 ml de THF seco se le añadieron 20,8 g de HMDS (129 mmol). La mezcla se agitó a 85°C bajo un globo de argón durante 1,5 horas y después se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se utilizó sin ninguna purificación adicional.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): 7,30 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 2,50 (s, 3H), 0,28 (s, 9H).

Etapa D: 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

10 Una solución de 25,2 g de (4-bromo-2-cloro-3-metilfenoxi)trimetilsilano (86,0 mmol) en 250 ml de THF se enfrió a -78°C bajo argón y después se añadieron gota a gota 38 ml de ^tBuLi en hexanos (2,5 M, 94,6 mmol).
15 Cinco minutos después se añadieron gota a gota 19,2 g de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (103 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y se dejó que la mezcla se calentara lentamente a temperatura ambiente. Después, la mezcla se añadió a 200 ml de solución de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida y se pasaron a través de un tampón de gel de sílice utilizando hexano y EtOAc como eluyentes. El producto crudo se recristalizó a partir de una mezcla de EtOAc y hexano para obtener la Preparación 5a.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 10,40 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,27 (s, 12H).

Preparación 5b: 1-12-[2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina

20 10,0 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (37,2 mmol), 8,7 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (60,3 mmol) y 15,8 g de PPh₃ (60,3 mmol) se disolvieron en 100 ml de tolueno seco y después se añadieron gota a gota 27 ml de azodicarboxilato de dietilo (60,3 mmol, solución al 40% en tolueno). La mezcla se agitó a 50°C bajo argón durante 1,5 horas. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y se añadieron 100 ml de Et₂O. Los cristales blancos precipitados se filtraron y se lavaron con Et₂O. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante
25 cromatografía flash utilizando CHCl₃ y MeOH como eluyentes. El aceite de color marrón claro resultante se cristalizó a partir de hexano para obtener la Preparación 5b en forma de un sólido de color hueso.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 7,56 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,50 (br s, 4H), 2,29 (br s, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

Preparación 5c: [2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]triisopropilsilano

30 *Etapa A: (4-bromo-2-clorofenoxi)triisopropilsilano*

200 g de 4-bromo-2-clorofenol (0,97 mol) y 126 ml de TIPSCI (1,18 mol) se disolvieron en 1,6 l de DCM. Después se añadieron 167 g de imidazol (2,45 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 1,5 l de EtOAc. La mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión
35 reducida. La impureza de hidróxido de triisopropilsililo se retiró por destilación (120°C a 0,01 mmHg). El residuo se filtró a través de un pequeño tampón de sílice con hexano y se concentró bajo presión reducida. El producto (aceite incoloro) se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,49 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 1,31 (septete, 3H), 1,14 (d, 18H).

40 MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 63 (30), 79 (24), 93 (41), 170 (17), 235 (19), 251 (16), 265 (24), 293 (23), 319 (77), 321 (100), 323 (28), 362 (1, [M⁺]).

Etapa B: (4-bromo-2-cloro-3-metilfenoxi)triisopropilsilano

76,0 ml de DIPA seco (0,54 mol) se disolvieron en 1,2 l de THF seco bajo atmósfera de argón y después se añadieron gota a gota 51,2 ml de solución de ^tBuLi (10M en hexanos, 0,512 mol) a -78°C. La mezcla se agitó durante 45 minutos a la misma temperatura. Después se añadieron gota a gota 178 g de (4-bromo-2-clorofenoxi)-triisopropilsilano (0,488 mol) a -78°C y la suspensión blanca se agitó durante 8 horas. Luego se añadieron 36,5 ml de Mel (0,586 mmol) a esta temperatura y la mezcla de reacción se agitó a lo largo de la noche sin ningún enfriamiento adicional. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 1,5 l de EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró

bajo presión reducida. El producto crudo se filtró a través de un pequeño tampón de sílice utilizando hexano como eluyente y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto en forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,30 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,32 (septete, 3H), 1,14 (d, 18H).

Etapa C: [2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triiisopropilsilano

- 5 178 g de (4-bromo-2-cloro-3-metilfenoxi)triiisopropilsilano (0,472 mol) se disolvieron en 1,4 l de THF seco bajo atmósfera de argón y después se añadieron gota a gota 52 ml de solución de nBuLi (10M en hexanos, 0,52 mol) a -78°C . La mezcla se agitó durante 5 minutos a esta temperatura. Después se añadieron 116 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,569 mol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió
- 10 en 1,5 L de EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. La impureza de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se eliminó por destilación (80°C a 0,01 mmHg). El producto crudo se trituró en MeOH, con lo que se obtuvo la Preparación 5c en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 7,53 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,34 (s, 12H), 1,32 (m, 3H), 1,12 (d, 18H).

15 **Preparación 5d: 2-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano**

- 5,371 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (20,0 mmol) y 15,74 g de PPh_3 (60,0 mmol) se disolvieron en 50 ml de MeOH seco bajo N_2 . Después se añadieron 13,82 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (60,0 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 5d.
- 20

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,59 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 77 (21), 82 (100), 225 (29), 267 (18), 282 (32, $[\text{M}]^+$), 284 (11, $[\text{M}]^+$).

Preparación 5e: [2-cloro-3-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]triiisopropilsilano

- 25 *Etapa A: (4-bromo-2-cloro-3-etilfenoxi)triiisopropilsilano*

- 7,07 g de (4-bromo-2-clorofenoxi)triiisopropilsilano (19,4 mmol, véase la Etapa A en la Preparación 5c) se disolvieron en 60 ml de THF seco bajo N_2 y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 11,7 ml de LDA (23,3 mmol en THF 2M, EtPh) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después se añadieron 4,23 g de yoduro de etilo (38,9 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una disolución saturada de NH_4Cl , se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano como eluyente para obtener una mezcla de producto y material de partida. Éstos se separaron mediante cromatografía en fase inversa utilizando MeCN puro como eluyente.
- 30

- 35 MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 63 (15), 93 (65), 121 (26), 161 (15), 183 (13), 263 (10), 279 (14), 347 (71), 349 (100), 351 (28), 390 (1, $[\text{M}]^+$), 392 (1, $[\text{M}]^+$).

Etapa B: [2-cloro-3-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]triiisopropilsilano

- 1,08 g de (4-bromo-2-cloro-3-etilfenoxi)triiisopropilsilano (2,76 mmol) se disolvieron en 20 ml de THF seco bajo N_2 y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 1,9 ml de nBuLi (3,03 mmol en hexanos 1,6M) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadieron 1,02 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,00 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una disolución saturada de NH_4Cl , se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 5e.
- 40

- 45 MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 55 (25), 83 (100), 93 (50), 225 (14), 295 (9), 395 (67), 397 (26).

Preparación 5f: 1-[2-[2-cloro-3-fluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina

Etapa A: 1-[2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)etil]-4-metilpiperazina

1,91 g de 4-bromo-3-fluorofenol (10,0 mmol), 1,73 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (12,0 mmol) y 5,00 g de PPh₃ inmovilizado (15,0 mmol) se disolvieron en 30 ml de tolueno seco bajo N₂. Después se añadieron 2,99 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (13,0 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 6 horas. Luego se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener 1-[2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)etil]-4-metilpiperazina.

MS (M+H): 317,2.

Etapa B: 1-[2-(4-bromo-2-cloro-3-fluorofenoxi)etil]-4-metilpiperazina

2,35 g de 1-[2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)etil]-4-metilpiperazina (7,41 mmol) se disolvieron en 40 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 7,2 ml de LDA (14,4 mmol en THF 2M, EtPh) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después se añadieron 2,10 g de 1,1,1,2,2,2-hexacloroetano (8,89 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con salmuera, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtro y se concentro bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener 1-[2-(4-bromo-2-cloro-3-fluorofenoxi)etil]-4-metilpiperazina.

MS (M+H): 351,0.

Etapa C: 1-[2-[2-cloro-3-fluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina

1,94 g de 1-[2-(4-bromo-2-cloro-3-fluorofenoxi)etil]-4-metilpiperazina (5,50 mmol) se disolvieron en 25 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 4,2 ml de ^tBuLi (6,60 mmol en hexanos 1,6M) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadieron 2,04 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (10,0 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con salmuera, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 5f.

MS (M+H): 399,2.

25 Preparación 5g: 2-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

Etapa A: (4-bromo-2-fluorofenoxi)triisopropilsilano

3,82 g de 4-bromo-2-fluorofenol (20,0 mmol) se disolvieron en 50 ml de DCM. Después se añadieron 5,14 ml de TIPSCI (24,0 mmol) y 2,72 g de imidazol (40,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano como eluyente para obtener (4-bromo-2-fluorofenoxi)-triisopropilsilano.

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 63 (35), 77 (100), 105 (44), 153 (43), 182 (25), 233 (75), 235 (75), 261 (9), 263 (9), 303 (17), 305 (17), 346 (3, [M⁺]), 348 (3, [M⁺]).

Etapa B: (4-bromo-2 fluor-3-metilfenoxi)triisopropilsilano

6,50 g de (4-bromo-2-fluorofenoxi)triisopropilsilano (18,7 mmol) se disolvieron en 60 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 11,2 ml de LDA (22,5 mmol en THF 2M, EtPh) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después se añadieron 2,3 ml de MeI (37,4 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una disolución saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano como eluyente para obtener (4-bromo-2-fluoro-3-metilfenoxi)triisopropilsilano.

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 63 (21), 77 (100), 61 (105), 167 (52), 196 (43), 247 (60), 249 (59), 275 (25), 277 (25), 317 (14), 319 (14), 360 (5, [M⁺]), 362 (5, [M⁺]).

Etapa C: [2-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triisopropilsilano

6,61 g de (4-bromo-2-fluor-3-metilfenoxi)triisopropilsilano (18,3 mmol) se disolvieron en 80 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 13,8 ml de nBuLi (22,0 mmol en hexanos 1,6M) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después se añadieron 5,6 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (27,4 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una disolución saturada de NH₄Cl, se extrajo con Et₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante

cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener [2-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]trisisopropilsilano.

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 77 (39), 83 (100), 195 (26), 223 (20), 241 (10), 323 (4), 365 (4).

5 *Etapas D: 2-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol*

6,00 g de [2-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]trisisopropilsilano (14,7 mmol) se disolvieron en 20 ml de THF. Luego se añadieron 16,2 ml de TBAF (16,2 mmol) en THF 1M y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después se diluyó con EtOAc y Et₂O, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 5g.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,09 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 2,36 (d, 3H), 1,27 (s, 12H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 152 (100), 166 (18), 195 (21), 237 (18), 252 (19, [M⁺]).

Preparación 5h: 1-metil-4-[2-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]piperazina

Etapas A: 1-[2-(3-bromo-4-metilfenoxi)etil]-4-metilpiperazina

15 0,50 g de 3-bromo-4-metilfenol (2,67 mmol), 0,46 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (3,21 mmol) y 0,84 g de PPh₃ (3,21 mmol) se disolvieron en 10 ml de THF seco bajo N₂. Luego se añadieron 1,47 ml de azodicarboxilato de dietilo (3,21 mmol, 40% en tolueno) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando una solución acuosa de TFA al 0,1% y MeCN como eluyentes para obtener 1-[2-(3-bromo-4-metilfenoxi)etil]-4-metilpiperazina.

MS (M+H): 313,1.

Etapas B: 1-metil-4-[2-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-etil]piperazina

25 1,70 g de 1-[2-(3-bromo-4-metilfenoxi)etil]-4-metilpiperazina (5,43 mmol), 1,52 g de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5,97 mmol), 395 mg de PdCl₂ X dppf (0,54 mmol) y 1,60 g de KOAc (16,3 mmol) se disolvieron en 20 ml de DMF seco bajo N₂. La mezcla se agitó a 85°C durante 5 horas. Luego se filtró a través de celite, se diluyó con Et₂O, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Después se añadió heptano, las impurezas sólidas se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se utilizó como Preparación 5h sin ninguna purificación adicional.

30 MS (M+H): 361,2.

Preparación 5i: 2-(3-cloro-5-fluor-4-metoxi-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapas A: 1-bromo-3-cloro-5-fluor-4-metoxi-2-metilbenceno

35 13,01 g de 3-cloro-1-fluor-2-metoxi-4-metilbenceno (74,5 mmol) se disolvieron en 200 ml de AcOH. Luego se añadieron 4,1 ml de bromo (80,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Para completar la conversión se requirieron otros 6 ml de bromo. Después, la mezcla se vertió sobre agua helada, el pH se ajustó con cuidado a 8 con KOH sólido y K₂CO₃, y luego se añadió una disolución saturada de Na₂S₂O₃ hasta que desapareció el color marrón del bromo. Después se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y luego con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener 1-bromo-3-cloro-5-fluor-4-metoxi-2-metilbenceno.

40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,29 (d, 1H), 3,95 (d, 3H), 2,47 (d, 3H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 75 (26), 95 (42), 107 (25), 130 (96), 132 (35), 237 (57), 239 (74), 252 (77, [M⁺]), 254 (100, [M⁺]), 256 (23, [M⁺]).

Etapas B: 2-(3-cloro-5-fluor-4-metoxi-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

45 761 mg de 1-bromo-3-cloro-5-fluor-4-metoxi-2-metilbenceno (3,0 mmol) se disolvieron en 15 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 2,1 ml de ⁿBuLi (3,3 mmol en hexanos 1,6M) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después se añadieron 0,69 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,4 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una disolución saturada de NH₄Cl, se extrajo con DCM, se secó sobre

Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 5i.

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 200 (100), 201 (57), 243 (52), 285 (26), 300 (35, [M⁺]), 302 (11, [M⁺]).

5 Preparación 5j: 1-[3-cloro-2-metoxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-metilpiperazina

Etapa A: 1-(5-bromo-3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metilpiperazina

1,27 g de 1-bromo-3-cloro-5-fluor-4-metoxi-2-metilbenceno (5,00 mmol, véase la Etapa A de la Preparación 5i) se disolvieron en 15 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Por separado, 0,58 ml de 1-metilpiperazina (5,25 mmol) se disolvieron también en 15 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a 0°C con agua helada. Luego se añadieron 3,3 ml de nBuLi (5,25 mmol en hexanos 1,6M) y la mezcla se agitó durante 10 minutos, y después se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Esta última mezcla se transfirió a la solución de 1-bromo-3-cloro-5-fluor-4-metoxi-2-metilbenceno en THF y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Después se añadieron agua y salmuera y la mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

MS (M+H): 333,0.

Etapa B: 1-[3-cloro-2-metoxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-metilpiperazina

334 mg de 1-(5-bromo-3-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)-4-metilpiperazina (1,00 mmol) se disolvieron en 10 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 0,66 ml de nBuLi (1,05 mmol en hexanos 1,6M) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después se añadieron 0,25 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,20 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con salmuera, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida, y se utilizó como Preparación 5j sin ninguna purificación adicional.

MS (M+H): 381,2.

Preparación 5k: 2-cloro-6-metoxi-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

Etapa A: 4-bromo-2-metoxi-5-metilfenol

1,38 g de 2-metoxi-5-metilfenol (10,0 mmol) se disolvieron en 20 ml de THF. Luego se añadieron 1,87 g de NBS (10,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-bromo-2-metoxi-5-metilfenol.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,00 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 51 (44), 65 (40), 94 (88), 137 (22), 173 (29), 175 (30), 201 (83), 203 (78), 216 (100, [M⁺]), 218 (96, [M⁺]).

Etapa B: 4-bromo-2-cloro-6-metoxi-3-metilfenol

1,09 g de 4-bromo-2-metoxi-5-metilfenol (5,00 mmol) se disolvieron en 20 ml de THF. Luego se añadieron 701 mg de NCS (5,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando una solución acuosa de TFA al 0,1% y MeCN como eluyentes para obtener 4-bromo-2-cloro-6-metoxi-3-metilfenol.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 6,98 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 63 (37), 128 (53), 171 (42), 209 (26), 237 (67), 250 (77, [M⁺]), 252 (100, [M⁺]), 254 (24, [M⁺]).

Etapa C: (4-bromo-2-cloro-6-metoxi-3-metilfenoxi)trisiopropilsilano

772 mg de 4-bromo-2-cloro-6-metoxi-3-metilfenol (3,07 mmol) y 788 ml de TIPSCl (3,68 mmol) se disolvieron en 10 ml de DCM. Luego se añadieron 418 mg de imidazol (6,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante

cromatografía flash utilizando heptano como eluyente para obtener (4-bromo-2-cloro-6-metoxi-3-metilfenoxi)trisiopropilsilano.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 6,95 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,30 (septete, 3H), 1,10 (d, 18H).

5 MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 59 (19), 183 (15), 279 (27), 308 (13), 348 (76), 350 (100), 352 (28), 363 (66), 365 (89), 367 (24).

Etapa D: [2-cloro-6-metoxi-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]trisiopropilsilano

3,07 mmol de (4-bromo-2-cloro-6-metoxi-3-metilfenoxi)trisiopropilsilano se disolvieron en 20 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 2,1 ml de "BuLi (3,40 mmol en hexanos 1,6M) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadieron 820 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,00 mmol, disuelto en 5 ml de THF seco) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una disolución saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener [2-cloro-6-metoxi-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]trisiopropilsilano.

15 MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 225 (14), 254 (10), 296 (13), 396 (67), 398 (26), 411 (100), 413 (39).

Etapa E: 2-cloro-6-metoxi-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

3,07 mmol de [2-cloro-6-metoxi-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]trisiopropilsilano se disolvieron en 5 ml de THF. Luego se añadieron 3,5 ml de TBAF (3,50 mmol en THF 1M) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 5k.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,71 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).

25 MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 183 (23), 198 (100), 199 (52), 223 (13), 241 (9), 283 (6), 298 (51, [M⁺]), 300 (17, [M⁺]).

Preparación 5l: 2-cloro-3,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

Etapa A: (4-bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)trisiopropilsilano

5,00 g de 4-bromo-2-cloro-6-metilfenol (22,6 mmol) y 5,80 ml de TIPSCI (27,1 mmol) se disolvieron en 50 ml de DCM. Luego se añadieron 3,07 g de imidazol (45,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano como eluyente para obtener (4-bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)trisiopropilsilano.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,31 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,39 (septete, 3H), 1,13 (d, 18H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 93 (33), 183 (30), 307 (14), 333 (87), 335 (100), 337 (30).

Etapa B: (4-bromo-2-cloro-3,6-dimetilfenoxi)trisiopropilsilano

35 6,70 g de (4-bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)trisiopropilsilano (17,7 mmol) se disolvieron en 80 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 10,6 ml de LDA (21,2 mmol en THF 2M, EtPh) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después se añadieron 2,2 ml de MeI (35,4 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una disolución saturada de NH₄Cl, se extrajo con Et₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano como eluyente. El material de partida que no había reaccionado se separó mediante cromatografía en fase inversa utilizando MeCN como eluyente para obtener (4-bromo-2-cloro-3,6-dimetilfenoxi)trisiopropilsilano.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,23 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,40 (septete, 3H), 1,13 (d, 18H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 93 (23), 146 (17), 197 (26), 347 (76), 349 (100), 351 (27).

45 *Etapa C: [2-cloro-3,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-trisiopropilsilano*

1,18 g de (4-bromo-2-cloro-3,6-dimetilfenoxi)trisiopropilsilano (3,00 mmol) se disolvieron en 15 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 2,25 ml de "BuLi (3,60 mmol en hexanos 1,6M) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después se añadieron 1,02 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5,00 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a

temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una disolución saturada de NH_4Cl , se extrajo con Et_2O , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener [2-cloro-3,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]triisopropilsilano.

- 5 MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 83 (100), 101 (30), 225 (14), 395 (54), 397 (21).

Etapa D: 2-cloro-3,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

- 968 mg de [2-cloro-3,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]triisopropilsilano (2,20 mmol) se disolvieron en 10 ml de THF. Luego se añadieron 2,4 ml de TBAF (2,40 mmol en THF 1M) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se diluyó con Et_2O y EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 5l.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,48 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 91 (14), 147 (22), 182 (100), 183 (61), 225 (43), 267 (14), 282 (26, $[\text{M}^+]$), 284 (9, $[\text{M}^+]$).

- 15 **Preparación 5m: 2-cloro-6-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol**

Etapa A: 4-bromo-2-cloro-6-fluor-3-metilfenol

- 3,21 g de 2-cloro-6-fluor-3-metilfenol (20,0 mmol) se disolvieron en 60 ml de THF. Luego se añadieron 3,74 g de NBS (21,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-bromo-2-cloro-6-fluor-3-metilfenol.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,25 (d, 1H), 5,63 (s, 1H), 2,44 (d, 3H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 75 (37), 95 (36), 159 (100), 161 (31), 238 (47, $[\text{M}^+]$), 240 (61, $[\text{M}^+]$), 242 (15, $[\text{M}^+]$).

Etapa B: (4-bromo-2-cloro-6-fluor-3-metilfenoxi)triisopropilsilano

- 25 4,06 g de 4-bromo-2-cloro-6-fluor-3-metilfenol (19,9 mmol) y 4,35 ml de TIPSCl (20,3 mmol) se disolvieron en 50 ml de DCM. Luego se añadieron 2,31 g de imidazol (33,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano como eluyente para obtener (4-bromo-2-cloro-6-fluor-3-metilfenoxi)triisopropilsilano.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,21 (d, 1H), 2,45 (d, 3H), 1,32 (septete, 3H), 1,10 (d, 18H).

- 30 MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 77 (100), 97 (37), 187 (22), 215 (58), 267 (42), 269 (54), 311 (13), 351 (32), 353 (43).

Etapa C: [2-cloro-6-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]triisopropilsilano

- 35 6,22 g de (4-bromo-2-cloro-6-fluor-3-metilfenoxi)triisopropilsilano (15,7 mmol) se disolvieron en 65 ml de THF seco bajo N_2 y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 11,8 ml de $^t\text{BuLi}$ (18,9 mmol en hexanos 1,6M) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después se añadieron 5,34 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (26,2 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una disolución saturada de NH_4Cl , se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener [2-cloro-6-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]triisopropilsilano.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,37 (d, 1H), 2,54 (d, 3H), 1,33 (m, 15H), 1,10 (d, 18H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 83 (100), 101 (18), 275 (8), 399 (7).

Etapa D: 2-cloro-6-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

- 45 5,18 g de [2-cloro-6-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]triisopropilsilano (11,7 mmol) se disolvieron en 15 ml de THF. Luego se añadieron 12,9 ml de TBAF (12,9 mmol en THF 1M) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de HCl pH 5, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 5m.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,45 (d, 1H), 5,74 (s, 1H), 2,56 (d, 3H), 1,34 (s, 12H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 59 (30), 85 (17), 151 (23), 186 (100), 187 (63), 229 (49), 272 (25), 286 (22, [M⁺]), 288 (7, [M⁺]).

5 **Preparación 5n: 3-(2-cloro-3-metil-4-{4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il}fenil)-N,N-dimetilpropano-1-amina**

Etapas A: 1-bromo-3-cloro-4-yodo-2-metilbenceno

7,93 g de 4-bromo-2-cloro-1-yodobenceno (25,0 mmol) se disolvieron en 300 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 13,8 ml de LDA (27,5 mmol en THF 2M, EtPh) y la mezcla se agitó durante 75 minutos. Después se añadieron 3,1 ml de Mel (50,0 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una disolución saturada de NH₄Cl la mayor parte de los componentes volátiles se evaporó bajo presión reducida. Después se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano como eluyente para obtener 1-bromo-3-cloro-4-yodo-2-metilbenceno.

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,55 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 2,62 (s, 3H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 63 (27), 89 (47), 124 (35), 251 (43), 330 (81, [M⁺]), 332 (100, [M⁺]), 334 (25, [M⁺]).

Etapas B: 3-(4-bromo-2-cloro-3-metilfenil)-N,N-dimetilprop-2-ino-1-amina

20 1,66 g de 1-bromo-3-cloro-4-yodo-2-metilbenceno (5,00 mmol), 626 ml de N,N-dimetilprop-2-ino-1-amina (7,00 mmol), 176 mg de PdCl₂(PPh₃)₂ (0,25 mmol) y 95 mg de yoduro de cobre (I) (0,50 mmol) se disolvieron en 26 ml de DIPA seco y la mezcla se agitó a 40°C bajo N₂ durante 30 minutos. Después, la mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes. Después se purificó adicionalmente mediante cromatografía en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener 3-(4-bromo-2-cloro-3-metilfenil)-N,N-dimetilprop-2-ino-1-amina.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,38 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,38 (s, 6H).
MS (M+H): 286,0.

Etapas C: 3-(4-bromo-2-cloro-3-metilfenil)-N,N-dimetilpropano-1-amina

30 641 mg de 3-(4-bromo-2-cloro-3-metilfenil)-N,N-dimetilprop-2-ino-1-amina (2,13 mmol) se disolvieron en 3 ml de AcOH. Luego se añadieron 300 mg fósforo rojo y 5 ml de HI (solución acuosa al 67%). La mezcla se calentó a 180°C durante 20 minutos mediante irradiación de microondas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se neutralizó con NaOH 2M, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener 3-(4-bromo-2-cloro-3-metilfenil)-N,N-dimetilpropano-1-amina.

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,35 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 2,70 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,29 (t, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,74 (quint, 2H), MS (M+H): 290,0.

Etapas D: 3-[2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-N,N-dimetilpropano-1-amina

40 378 mg de 3-(4-bromo-2-cloro-3-metilfenil)-N,N-dimetilpropano-1-amina (1,30 mmol) se disolvieron en 5 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 0,94 ml de ^tBuLi (1,50 mmol en hexanos 1,6M) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadieron 370 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,80 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con agua y salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida, y se utilizó como la Preparación 5n sin ninguna purificación adicional.

45 MS (M+H): 338,2.

Preparación 5o: [2-bromo-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]triisopropilsilano

Etapas A: (2,4-dibromofenoxi)triisopropilsilano

7,56 g de 2,4-dibromofenol (30,0 mmol) y 7,7 ml de TIPSCI (36,0 mmol) se disolvieron en 100 ml de DCM. Luego se añadieron 4,08 g de imidazol (60,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano como eluyente para obtener (2,4-dibromofenoxi)triisopropilsilano.

- 5 MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 109 (39), 137 (43), 201 (22), 279 (24), 309 (27), 337 (20), 363 (48), 365 (100), 367 (52).

Etapa B: (2,4-dibromo-3-metilfenoxi)triisopropilsilano

- 11,15 g de (2,4-dibromofenoxi)triisopropilsilano (27,3 mmol) se disolvieron en 100 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 16,4 ml de LDA (32,8 mmol en THF 2M, EtPh) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después se añadieron 3,4 ml de MeI (54,6 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una disolución saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano como eluyente para obtener (2,4-dibromo-3-metilfenoxi)triisopropilsilano.

- 15 MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 139 (19), 161 (14), 351 (13), 377 (54), 379 (100), 381 (53).

Etapa C: [2-bromo-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triisopropilsilano

- 8,70 g de (2,4-dibromo-3-metilfenoxi)triisopropilsilano (20,6 mmol) se disolvieron en 50 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 14,2 ml de ^tBuLi (22,7 mmol en hexanos 1,6M) y la mezcla se agitó durante 1 minuto. Después se añadieron 6,1 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (30,0 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una disolución saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando MeCN como eluyente para obtener la Preparación 5o.

- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,57 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,37-1,27 (m, 15H), 1,13 (d, 18H).
25 MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 55 (54), 83 (100), 139 (27), 425 (53), 427 (54).

Preparación 5p: 1-[2-[2,3-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina

Etapa A: 4-bromo-2,3-diclorofenol

- 1,63 g de 2,3-diclorofenol (10,0 mmol) se disolvieron en 30 ml de DCM y la mezcla se enfrió a 0°C. Luego se añadieron 512 ml de bromo (10,0 mmol), se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. Después se lavó con una disolución saturada de Na₂S₂O₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener una mezcla de 6-bromo-2,3-diclorofenol y 4-bromo-2,3-diclorofenol.

- 35 MS (M-H): 239,0.

Etapa B: 1-[2-(4-bromo-2,3-diclorofenoxi)etil]-4-metilpiperazina

- 1,90 g de una mezcla de 6-bromo-2,3-diclorofenol y 4-bromo-2,3-diclorofenol (7,85 mmol), 2,27 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (15,7 mmol) y 4,12 g de PPh₃ (15,7 mmol) se disolvieron en 20 ml de tolueno seco bajo N₂. Luego se añadieron 3,62 g de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (15,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. Después se concentró bajo presión reducida y los regioisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes. El isómero deseado se purificó adicionalmente mediante cromatografía en fase inversa utilizando agua y MeCN como eluyentes para obtener 1-[2-(4-bromo-2,3-diclorofenoxi)etil]-4-metilpiperazina.

- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,69 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,42-2,18 (m, 8H), 2,13 (s, 3H)
45 MS (M+H): 367,0.

Etapa C: 1-[2-[2,3-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina

2,10 g de 1-[2-(4-bromo-2,3-diclorofenoxi)etil]-4-metilpiperazina (5,70 mmol) se disolvieron en 25 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 3,9 ml de ^tBuLi (6,28

mmol en hexanos 1,6M) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadieron 2,0 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (10,0 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con salmuera, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener la Preparación 5p.

MS (M+H): 415,2.

Preparación 5q: 1-[2-[[3-cloro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oxi]etil]-4-metilpiperazina

10 *Etapa A: 5-bromo-3-cloro-4-metilpiridin-2-ol*

4,86 g de 5-bromo-4-metilpiridin-2-ol (25,8 mmol) se disolvieron en 250 ml de THF. Luego se añadieron 4,49 g de NCS (33,6 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C en la oscuridad durante 45 minutos. Después se concentró bajo presión reducida y se cristalizó a partir de Et₂O y heptano para obtener un producto de sobrepeso, que se cristalizó a partir de 100 ml de MeCN para obtener 5-bromo-3-cloro-4-metilpiridin-2-ol.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 11,50 (br s, 1H), 7,74 (s, 1H), 2,36 (s, 3H).
MS (M+H): 222,0, (M-H): 220,0.

Etapa B: 1-[2-[(5-bromo-3-cloro-4-metil-2-piridil)oxi]etil]-4-metilpiperazina

2,326 g de 5-bromo-3-cloro-4-metilpiridin-2-ol (10,45 mmol), 2,163 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (15,00 mmol) y 3,935 g de PPh₃ (15,00 mmol) se disolvieron en 30 ml de tolueno seco bajo N₂. Luego se añadieron 3,454 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (15,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante 20 minutos. Después se concentró bajo presión reducida y los isómeros estructurales se separaron mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes. El isómero que se eluyó antes se recogió como 1-[2-[(5-bromo-3-cloro-4-metil-2-piridil)oxi]etil]-4-metilpiperazina.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,24 (s, 1H), 4,41 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,48-2,15 (m, 11H), 2,12 (s, 3H).
MS (M+H): 348,0.

Etapa C: 1-[2-[[3-cloro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oxi]etil]-4-metilpiperazina

1,917 g de 1-[2-[(5-bromo-3-cloro-4-metil-2-piridil)oxi]etil]-4-metilpiperazina (5,50 mmol) se disolvieron en 30 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 4,1 ml de ^tBuLi (6,60 mmol en hexanos 1,6M) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadieron 1,46 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (7,15 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con salmuera, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 5q.

MS (M+H): 396,2.

35 **Preparación 5r: 1-[3-[2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propil]-4-metilpiperazina**

Etapa A: 3-(4-bromo-2-cloro-3-metilfenil)prop-2-ino-1-ol

17,43 g de 1-bromo-3-cloro-4-yodo-2-metilbenceno (52,60 mmol, véase la Etapa A en la Preparación 5n), 3,37 ml de prop-2-ino-1-ol (57,86 mmol), 369 mg de PdCl₂(PPh₃)₂ (0,53 mmol) y 501 mg de yoduro de cobre (I) (2,63 mmol) se disolvieron en 100 ml de DIPA seco y la mezcla se agitó a 40°C bajo N₂ durante 20 minutos. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 3-(4-bromo-2-cloro-3-metilfenil)prop-2-ino-1-ol.

45 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,40 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,54 (d, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,87 (t, 1H).
MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 63 (35), 115 (100), 223 (56), 258 (15, [M⁺]), 260 (18, [M⁺]), 262 (5, [M⁺]).

Etapa B: metanosulfonato de 3-(4-bromo-2-cloro-3-metilfenil)prop-2-ino-1-ol

5,427 g de 3-(4-bromo-2-cloro-3-metilfenil)prop-2-ino-1-ol (20,9 mmol) y 4,37 ml de DIPEA (25,1 mmol) se disolvieron en 50 ml de DCM seco bajo N₂. Luego se añadieron con cuidado 1,78 ml de cloruro de

metanosulfonilo (23,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener metanosulfonato de 3-(4-bromo-2-cloro-3-metilfenil)prop-2-inilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,45 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

5 *Etapa C: 1-[3-(4-bromo-2-cloro-3-metilfenil)prop-2-inil]-4-metilpiperazina*

4,31 g de metanosulfonato de 3-(4-bromo-2-cloro-3-metilfenil)prop-2-inilo (12,8 mmol) se disolvieron en 120 ml de MeCN, y la mezcla se añadió a una mezcla agitada de 2,65 g de K_2CO_3 (19,2 mmol), 14,2 ml de 1-metilpiperazina (127,7 mmol) y 120 ml de MeCN. La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Luego se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener 1-[3-(4-bromo-2-cloro-3-metilfenil)prop-2-inil]-4-metilpiperazina.

MS (M+H): 341,0.

Etapa D: 1-[3-(4-bromo-2-cloro-3-metilfenil)propil]-4-metilpiperazina

15 1,51 g de 1-[3-(4-bromo-2-cloro-3-metilfenil)prop-2-inil]-4-metilpiperazina (4,42 mmol) se disolvieron en 15 ml de AcOH. Luego se añadieron 500 mg de fósforo rojo y 10 ml de HI (solución acuosa al 67%). La mezcla se calentó a 180°C durante 5 minutos mediante irradiación de microondas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se neutralizó con NaOH 2M, se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener 1-[3-(4-bromo-2-cloro-3-metilfenil)propil]-4-metilpiperazina.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7,50 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 2,68 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,46-2,15 (m, 10H), 2,13 (s, 3H), 1,67 (quint, 2H).

MS (M+H): 345,0.

Etapa E: 1-[3-[2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-propil]-4-metilpiperazina

25 708 mg de 1-[3-(4-bromo-2-cloro-3-metilfenil)propil]-4-metilpiperazina (2,04 mmol) se disolvieron en 10 ml de THF seco bajo N_2 y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 1,7 ml de $^t\text{BuLi}$ (2,70 mmol en hexanos 1,6M) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadieron 0,61 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,00 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con salmuera, se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener la Preparación 5r.

MS (M+H): 393,4.

35 **Preparación 5s: 1-[2-[2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina**

Etapa A: 4-bromo-2,3-dimetilfenol

40 1,22 g de 2,3-dimetilfenol (10,0 mmol) se disolvieron en 50 ml de MeCN. Luego se añadieron 1,78 g de NBS (10,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-bromo-2,3-dimetilfenol.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,24 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,68 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 77 (45), 91 (62), 121 (100), 200 (76, $[\text{M}]^+$), 202 (74, $[\text{M}]^+$).

Etapa B: 1-[2-(4-bromo-2,3-dimetilfenoxi)etil]-4-metilpiperazina

45 1,54 g de 4-bromo-2,3-dimetilfenol (7,66 mmol), 2,21 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (15,3 mmol) y 6,03 g de PPh_3 (23,0 mmol) se disolvieron en 20 ml de tolueno seco bajo N_2 . Luego se añadieron 5,29 g de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (23,0 mmol) y la mezcla se agitó a 45°C durante 2 horas. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener 1-[2-(4-bromo-2,3-dimetilfenoxi)etil]-4-metilpiperazina.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,31 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 4,06 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,70-2,38 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Etapa C: 1-[2-[2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina

2,10 g de 1-[2-(4-bromo-2,3-dimetilfenoxi)etil]-4-metilpiperazina (6,42 mmol) se disolvieron en 25 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 4,2 ml de ^tBuLi (6,74 mmol en hexanos 1,6M) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después se añadieron 1,44 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (7,06 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con salmuera, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 5s.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,46 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,02 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,48 (br s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (br s, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,26 (s, 12H).
MS (M+H): 375,4.

Preparación 5t: 2-(4-bromo-3-cloro-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

2,92 g de 1-bromo-2-cloro-4-yodo-3-metilbenceno (8,81 mmol) se disolvieron en 30 ml de THF seco bajo N₂ y luego se añadieron gota a gota 4,8 ml de EtMgCl (9,69 mmol en THF 2M) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se añadieron 5,4 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (26,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 5t.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,49 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Preparación 5u: 1-[2-[2-cloro-3-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina

Etapa A: 1-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)etil]-4-metilpiperazina

10,373 g (50 mmol) de 4-bromo-2-clorofenol, 14,442 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (100 mmol) y 26,229 g de PPh₃ (100 mmol) se disolvieron en 250 ml de tolueno y después se añadieron 23,027 g de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (100 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

MS (M+H)⁺ = 333,0.

Etapa B: 1-[2-(4-bromo-2-cloro-3-etilfenoxi)etil]-4-metilpiperazina

2,0 g (6 mmol) de 1-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)etil]-4-metilpiperazina se disolvieron en 50 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 6 ml de LDA (12 mmol en THF 2M) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después se añadieron 982 mg (6,3 mmol) de yodoetano y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una disolución saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida.

MS (M+H)⁺ = 360,8, 362,8.

Etapa C: 1-[2-[2-cloro-3-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina

2.099 mg (5,8 mmol) de 1-[2-(4-bromo-2-cloro-3-etilfenoxi)etil]-4-metilpiperazina se disolvieron en 30 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron gota a gota 4,645 ml de BuLi (11,61 mmol en THF 2,5M). La mezcla se agitó durante 5 h. Después se añadieron 2,6 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (12,77 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 5u.

MS: (M+H)⁺ = 409,2

Preparación 5v: 1-[2-[3-bromo-2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina

Etapa A: (2-cloro-4-yodofenoxi)triisopropilsilano

10,178 g de 2-cloro-4-yodofenol (40,0 mmol), 11,06 g (80 mmol) de K₂CO₃ y 10,17 ml de TIPSCl (48,0 mmol) se disolvieron en 100 ml de ACN. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano como eluyente para obtener (2-cloro-4-yodofenoxi)triisopropilsilano.

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 63 (6.5), 93 (8), 155 (9), 170 (10), 281 (7), 297 (7.5), 311 (10), 339 (17), 367 (100), 368 (20), 369 (40), 370 (6.5), 410 (1.5, [M⁺]).

Etapa B: (3-bromo-2-cloro-4-yodofenoxi)triisopropilsilano

820 mg de (2-cloro-4-yodofenoxi)triisopropilsilano (2 mmol) se disolvieron en 10 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 1,15 ml de LDA (2,3 mmol en THF 2M) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después se añadieron 814 mg (2,5 mmol) de 1,2-dibromotetracloroetano y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una disolución saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano como eluyente para obtener (3-bromo-2-cloro-4-yodofenoxi)triisopropilsilano.

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 63 (21), 79 (20), 93 (48), 195 (18), 248 (15), 250 (19), 445 (75), 447 (100), 448 (18), 449 (26), 488 (0.4, [M⁺]).

Etapa C: [3-bromo-2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-triisopropilsilano

900 mg de (3-bromo-2-cloro-4-yodofenoxi)triisopropilsilano (1,84 mmol) se disolvieron en 10 ml de THF seco bajo N₂ y se añadieron gota a gota 1,01 ml de EtMgCl (2,02 mmol en THF 2M) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 minutos. Luego se añadieron 0,47 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener [3-bromo-2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]triisopropilsilano.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,39 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 1,38 (s, 12H), 1,32 (m, 3H), 1,12 (d, 18H).

Etapa D: 3-bromo-2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

El producto intermedio resultante se disolvió en 10 ml de THF y se añadieron 0,5 ml de solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 3-bromo-2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,97 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 1,28 (s, 12H).

Etapa E: 1-[2-[3-bromo-2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina

133 mg de 3-bromo-2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0,4 mmol) se disolvieron en 5 ml de tolueno. Luego se añadieron 82 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0,57 mmol) y 149 mg de PPh₃ (0,57 mmol). Después se añadieron 131 mg de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0,57 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener 1-[2-[3-bromo-2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina (Preparación 5v).

MS: (M+H)⁺ = 459,2.

Preparación 5w: 1-[2-(2,3-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil]-4-metilpiperazina

Etapa A: 1-[2-(4-bromo-2,3-diclorofenoxi)etil]-4-metilpiperazina

2,0 g (6 mmol) de 1-[2-(4-bromo-2-clorofenoxi)etil]-4-metilpiperazina (Preparación 5, Etapa A) se disolvieron en 50 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 6 ml de LDA (12 mmol en THF 2M) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después se añadieron 3125 mg (13,2 mmol) de hexacloroetano y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se

extinguió con una disolución saturada de NH_4Cl , se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener 1-[2-(4-bromo-2,3-diclorofenoxi)etil]-4-metilpiperazina.

Etapa B: 1-[2-[2,3-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina

5 1.630 mg (4,43 mmol) de 1-[2-(4-bromo-2,3-diclorofenoxi)etil]-4-metilpiperazina se disolvieron en 20 ml de THF seco bajo N_2 , la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona y se añadieron 3,9 ml de BuLi (THF 2,5M). La mezcla se agitó durante 5 h. Luego se añadieron 2,1 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (10,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 5w.

10 MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 415,0, 417,0$.

Preparación 5x: ácido (3-cloro-2-ciano-4-triisopropilsililoxi-fenil)bórico

Etapa A: (4-bromo-2-cloro-3-yodofenoxi)triisopropilsilano

15 10,91 g de (4-bromo-2-clorofenoxi)triisopropilsilano (Preparación 5c, Etapa A) (30 mmol) se disolvieron en 100 ml de THF seco y después se enfriaron a -78°C . A esta temperatura se añadieron 20 ml (1,8M en THF, 1,2 eq) de LDA a lo largo de 5 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 90 min. Luego se añadieron 9,89 g (39 mmol, 1,3 eq) de I_2 a -78°C en una porción. Después de 20 minutos de agitación, la mezcla se extinguió con una disolución saturada de NH_4Cl , se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano como eluyente para obtener (4-bromo-2-cloro-3-yodofenoxi)triisopropilsilano.

20 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,59 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 1,31 (m, 3H), 1,06 (d, 18H).

Etapa B: 6-bromo-2-cloro-3-triisopropilsililoxi-benzonitrilo

25 3,62 g de (4-bromo-2-cloro-3-yodofenoxi)triisopropilsilano (7,40 mmol) se disolvieron en 20 ml de DMF seco y se añadieron 0,795 g (8,88 mmol, 1,2 eq) de CuCN. La mezcla se agitó a lo largo de la noche a 120°C . La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 6-bromo-2-cloro-3-triisopropilsililoxi-benzonitrilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,41 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 1,31 (m, 3H), 1,13 (d, 18H).

Etapa C: ácido (3-cloro-2-ciano-4-triisopropilsililoxi-fenil)bórico

30 1,50 g de 6-bromo-2-cloro-3-triisopropilsililoxi-benzonitrilo (3,85 mmol) se disolvieron en 10 ml de THF seco bajo N_2 y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Luego se añadieron 1,85 ml de nBuLi (4,63 mmol, 2,5M en hexanos) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después se añadieron 0,853 ml de borato de trietilo (5,01 mmol, 1,3 eq) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una disolución saturada de NH_4Cl , se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener ácido (3-cloro-2-ciano-4-triisopropilsililoxi-fenil)bórico.

35 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,52 (bs, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 1,34 (m, 3H), 1,07 (d, 18H).

Preparación 5y: [2-cloro-3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]triisopropilsilano

Etapa A: 2-cloro-3-triisopropilsililoxi-fenol

40 A una solución agitada de 10,0 g de 2-clorobenceno-1,3-diol (69,17mmol) en 100 ml de MeCN seco se le añadieron 19,12 g de carbonato de potasio (138,35 mmol, 2 eq.) y 16,15 ml de TIPSCl (76,09 mmol, 1,1 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 30 min. El carbonato de potasio se retiró por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 2-cloro-3-triisopropilsililoxi-fenol en forma de un aceite incoloro.

45 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,01 (t, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,62 (bs, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,14 (d, 18H).

Etapa B: [2-cloro-3-(metoximetoxi)fenoxi]trisisopropilsilano

4,70 g de 2-cloro-3-trisisopropilsililoxi-fenol (15,62 mmol) se disolvieron en 50 ml de THF seco y la mezcla se enfrió a 0°C bajo atmósfera de argón. Luego se añadieron lentamente 0,687 g de NaH (17,18 mmol, 1,1 eq., al 60% en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a dicha temperatura. Después de añadir

5 1,41 ml de MOMCl (18,74 mmol, 1,2 eq.) se dejó que la mezcla resultante se calentara a temperatura ambiente y se agitó hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes inorgánicos de la mezcla de reacción se retiraron por filtración. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para obtener [2-cloro-3-(metoximetoxi)fenoxi]trisisopropilsilano en forma de un aceite de color amarillo claro, que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,03 (t, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 1,33 (m, 3H), 1,14 (d, 18H).

Etapa C: [2-cloro-3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]trisisopropilsilano

5,39 g de [2-cloro-3-(metoximetoxi)fenoxi]trisisopropilsilano (15,62 mmol) se disolvieron en 50 ml de THF seco y la mezcla se enfrió a -78°C bajo atmósfera de argón. Después se añadieron 7,50 ml de butil-litio (18,74 mmol, 1,2 eq., 2,5M en hexano). La mezcla resultante se agitó durante 90 min. Luego se añadieron 78 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (23,43 mmol, 1,5 eq.) al producto intermedio orto-litiado. Después de 30 minutos de agitación a -78°C, se observó una conversión completa. La mezcla se extinguió con una disolución saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener [2-cloro-3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]trisisopropilsilano en forma de un aceite amarillo.

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,52 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 1,35 (s, 12H), 1,33 (m, 3H), 1,14 (d, 18H).

Preparación 6a: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)-propanoato de etilo

25 186,6 g de (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4a) (310,3 mmol) y 99,99 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (372,3 mmol) se disolvieron en 1,2 l de THF, y luego se disolvieron 202,2 g de Cs₂CO₃ (620,6 mmol) en 300 ml de agua. Luego se añadieron 11,0 g de AtaPhos (15,51 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura de reflujo hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte de los componentes volátiles se evaporó bajo presión reducida y la mezcla se diluyó después con diclorometano y salmuera. Después de una agitación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 8 con HCl 2M. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El par de diastereoisómeros que se eluyó después se recogió como Preparación 6a.

30 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, mezcla 1:1 de diastereoisómeros): 10,27 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,16/7,14 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,74/6,73 (t, 1H), 6,34/6,36 (d, 1H), 5,55/5,52 (m, 1H), 5,54/5,41 (dd, 1H), 4,06 (q, 2H), 3,68/3,54 (m, 2H), 3,10/3,07 (dd, 1H), 2,44 (dd, 1H), 1,98/1,90 (br s, 1H), 1,85/1,83 (s, 3H), 1,79 (br s, 2H), 1,64 (br s, 1H), 1,59 (br s, 1H), 1,54 (br s, 1H), 1,09/1,08 (t, 3H).
40 HRMS: (M+H) = 663,1728 y 663,1717.

Preparación 6b: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]-propanoato de etilo

45 2,52 g de (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoato de etilo (Preparación 4b) (4,1 mmol) y 2,2 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (8,2 mmol) se disolvieron en 30 ml de 1,4-dioxano. Luego se añadieron 2,67 g de Cs₂CO₃ (8,2 mmol) disueltos en 15 ml de agua. Después se añadieron 284 mg de AtaPhos (0,41 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a 100°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte de los componentes volátiles se evaporó bajo presión reducida y la mezcla se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de una agitación, el pH de la solución acuosa se ajustó a 7 con HCl 2M. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Preparación 6b.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 10,27 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,76-8,61 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (dm, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,30 (dm, 1H), 5,46 (dd, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,49 (dd, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,08 (t, 3H).
HRMS: (M+H) = 671,1533.

- 5 **Preparación 6c: (2R)-2-[(5Sa)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo y Preparación 6q: (2R)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo**

174,0 g de (2R)-2-[5-bromo-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4c) (294,2 mmol) y 94,81 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (353,0 mmol) se disolvieron en 1,18 l de THF. Luego se añadieron 191,7 g de Cs₂CO₃ (588,4 mmol) disueltos en 300 ml de agua. Después se añadieron 10,41 g de AtaPhos (14,71 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte de los componentes volátiles se evaporó bajo presión reducida y la mezcla se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de una agitación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 8 con HCl 2M. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes.

20 El par de diastereoisómeros que se eluyó antes se recogió como Preparación 6q.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, mezcla 1:1 de diastereoisómeros): 10,44 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,02/7,00 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,95/6,94 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 6,21/6,19 (d, 1H), 5,87 (dd, 1H), 5,71 (t, 1H), 5,55/5,49 (t, 1H), 5,47/5,34 (dd, 1H), 4,10 (q, 1H), 4,08 (q, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,23 (dd, 1H), 2,33 (dd, 1H), 2,22/2,21 (t, 3H), 2,03-1,49 (m, 6H), 1,11/1,10 (t, 3H).
HRMS: (M+H) = 653,1518

25

El par de diastereoisómeros que se eluyó después se recogió como Preparación 6c.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, mezcla 1:1 de diastereoisómeros): 10,40 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,81/6,80 (t, 1H), 6,38/6,36 (d, 1H), 5,89 (dd, 1H), 5,69 (t, 1H), 5,56/5,52 (t, 1H), 5,56/5,43 (dd, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,36 (dd, 1H), 1,95/1,94 (s, 3H), 1,82-1,51 (m, 6H), 1,09 (t, 3H).
HRMS: (M+H) = 653,1485 y 653,1492.

30

Preparación 6d: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

36,3 g de (2R)-2-[5-bromo-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4d) (63,3 mmol) y 18,7 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (69,6 mmol) se disolvieron en 400 ml de THF. Luego se añadieron 32,6 g de Cs₂CO₃ (100,0 mmol) disueltos en 100 ml de agua. Después se añadieron 1,8 g de AtaPhos (2,5 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura de reflujo hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de una agitación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 8 con HCl 2M. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El par de diastereoisómeros que se eluyó después se recogió como Preparación 6d.

35

40

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, mezcla 1:1 de diastereoisómeros): 10,40 (s, 1H), 8,58/8,57 (s, 1H), 7,80/7,79 (d, 1H), 7,15 (tm, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,39 (dm, 1H), 5,69 (dm, 1H), 5,57 (m, 1H), 5,55/5,43 (ddd, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,13 (td, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,94/1,93 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,71-1,48 (m, 3H), 1,09 (td, 3H).
MS: (M+H)⁺ = 635,0.

45

Preparación 6e: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo

50

2,013 g de (2R)-2-[5-bromo-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4e) (4,0 mmol) y 1,396 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (5,2 mmol) se disolvieron en 16 ml de 1,4-dioxano. Luego se añadieron 2,607 g de Cs₂CO₃ (8,0 mmol) disueltos en 4 ml de agua. Después se añadieron 57 mg de AtaPhos (0,08 mmol) y la mezcla se enjuagó con nitrógeno y se calentó a 110°C mediante irradiación de microondas hasta que ya no se observó

55

ninguna conversión. Luego se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de una agitación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 5 con HCl 2M. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes.

5

El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Preparación 6e.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 10,40 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,18 (td, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,36 (dd, 1H), 5,67 (d, 1H), 5,40 (dd, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,00 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,07 (t, 3H).

10

HRMS: (M+H) = 565,1187.

Preparación 6f: (2R)-2-[6-(5-cloro-2-furil)-(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)tieno(2,3-d)pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoato de etilo

11,11 g de (2R)-2-[5-bromo-6-(5-cloro-2-furil)tieno(2,3-d)pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 4f) (17,28 mmol) y 7,0 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (26,0 mmol) se disolvieron en 100 ml de 1,4-dioxano. Luego se añadieron 11,4 g de Cs₂CO₃ (35,0 mmol) disueltos en 50 ml de agua. Después se añadieron 1,22 g de AtaPhos (1,73 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura de reflujo hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de una agitación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 6 con HCl 2M. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Preparación 6f.

15

20

MS: (M+H) = 705,0.

25

Preparación 6g: (2R)-2-[6-(5-cloro-2-furil)-(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)tieno(2,3-d)pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]-propanoato de etilo

547 mg de (2R)-2-[5-bromo-6-(5-cloro-2-furil)tieno(2,3-d)pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 4g) (0,752 mmol) y 403 mg de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (1,5 mmol) se disolvieron en una mezcla de 5 ml de THF y 5 ml de 1,4-dioxano. Luego se añadieron 652 mg de Cs₂CO₃ (2,0 mmol) disueltos en 5 ml de agua. Después se añadieron 53 g de AtaPhos (0,075 mmol) y al mezcla se enjuagó con nitrógeno y se calentó a 100°C mediante irradiación de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de una agitación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 6 con HCl 2M. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Preparación 6g.

30

35

MS: (M+H) = 669,0.

40

Preparación 6h: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tieno(2,3-d)pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)-propanoato de etilo

22,0 g de (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tieno(2,3-d)pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4h) (34,84 mmol) y 11,23 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (41,80 mmol) se disolvieron en 200 ml de THF. Luego se añadieron 34,05 g de Cs₂CO₃ (104,5 mmol) disueltos en 200 ml de agua. Después se añadieron 2,46 g de AtaPhos (3,48 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de una agitación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 7 con HCl 2M. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El par de diastereoisómeros que se eluyó después se recogió como Preparación 6h.

45

50

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, mezcla 1:1 de diastereoisómeros): 10,30 (s, 1H), 8,61/8,60 (s, 1H), 7,26/7,23 (d, 1H), 7,19/7,17 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,56/5,53 (m, 1H), 5,53/5,42 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,68/3,56 (m, 2H), 3,59/3,58 (s, 3H), 3,15

(m, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,03-1,89 (br s, 1H), 1,86/1,84 (s, 3H), 1,79 (br s, 2H), 1,71-1,48 (br s, 3H), 1,10 (td, 3H).

MS: (M+H) = 693,0.

- 5 **Preparación 6i: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo y Preparación 6n: (2R)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo**

10 13,17 g de (2R)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 4i) (28,12 mmol) y 10,57 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (39,37 mmol) se disolvieron en 100 ml de 2-Me-THF. Luego se añadieron 40 ml de TBAOH (solución acuosa 1M). Después se añadieron 893 mg de AtaPhos (1,406 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura de reflujo hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con EtOAc y 1 ml de HCl (solución acuosa 2M) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó antes se recogió como Preparación 6n.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 10,22 (br,s 1H), 8,53 (s, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,66 (m, 2H), 5,45 (dd, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,93 (dd, 1H), 2,66 (dd, 1H), 2,62 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,15 (t, 3H).
HRMS: (M+H) = 483,1137.

- 20 El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Preparación 6i.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 10,26 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,97 (d, 1 H), 6,94 (d, 1H), 6,65 (m, 2H), 5,30 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,99 (dd, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,54 (dd, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,15 (t, 3H).
HRMS: (M+H) = 483,1126.

- 25 **Preparación 6j: (2R)-2-[6-etil-(5S_a)-5-(4-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo y Preparación 6o: (2R)-2-[6-etil-(5R_a)-5-(4-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo**

30 2,25 g de (2R)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 4i) (2,67 mmol) y 1,76 g de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (8,0 mmol) se disolvieron en 15 ml de 2-Me-THF. Luego se añadieron 2,75 g de Ag₂CO₃ (10,0 mmol). Después se añadieron 309 mg de Pd(PPh₃)₄ (0,267 mmol) y la mezcla se enjuagó con nitrógeno y se calentó a 100°C mediante irradiación de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego diluyó con acetato de etilo y salmuera. Después de una agitación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 5 con HCl 2M. Después de la separación de fases, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó antes se recogió como Preparación 6j.

35 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 9,44 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,70 (m, 2H), 5,47 (dd, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,95 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H), 2,62 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,15 (t, 3H).
40 HRMS: (M+H) = 449,1509.

El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Preparación 6o.

45 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 9,64 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,66 (m, 2H), 5,28 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,97 (dd, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,58 (dd, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,14 (st, 3H).
HRMS: (M+H) = 449,1540.

- Preparación 6k: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo**

50 5,0 g de (2R)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4j) (9,33 mmol,) y 3,22 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetranietil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (12,0 mmol) se disolvieron en 60 ml de THF. Luego se añadieron 6,52 g de Cs₂CO₃ (20,0 mmol) disueltos en 20 ml de agua. Después se añadieron 330 mg de AtaPhos (0,466 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a 65°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de una agitación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 8 con HCl 2M.

Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El par de diastereoisómeros que se eluyó después se recogió como Preparación 6k.

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, mezcla 1:1 de diastereoisómeros): 10,24 (br s, 1H), 8,52/8,51 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,01 (dm, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,3 (m, 1H), 5,55/5,51 (m, 1H), 5,50 (dd, 1H), 5,37 (dd, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,98/1,97 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,68-1,47 (m, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,06 (td, 3H).
MS: (M+H) = 597.2.

10 **Preparación 6l: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-prop-1-inil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-nietoxifenil)propanoato de etilo**

472 mg de (2R)-2-(5-yodo-6-prop-1-iniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4k) (0,90 mmol) y 403 mg de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (1,5 mmol) se disolvieron en 10 ml de 1,4-dioxano. Luego se añadieron 652 mg de Cs₂CO₃ (2,0 mmol) disueltos en 2 ml de agua. Después se añadieron 64 mg de AtaPhos (0,09 mmol) y la mezcla se enjuagó con nitrógeno y se calentó a 110°C mediante irradiación de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de una agitación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 5 con HCl 2M. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Preparación 6l.

15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 10,34 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,89 (dm, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,19 (dm, 1H), 5,34 (dd, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,01 (dd, 1H), 2,49 (dd, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,07 (t, 3H).
20 HRMS: (M+H) = 537,1247.

25 **Preparación 6m: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-prop-1-inil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloixifenil)propanoato de etilo**

10,59 g de (2R)-2-(5-yodo-6-prop-1-iniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloixifenil)propanoato de etilo (Preparación 4l) (17,87 mmol) y 5,76 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (21,45 mmol) se disolvieron en 100 ml de THF. Luego se añadieron 11,64 g de Cs₂CO₃ (35,74 mmol) disueltos en 30 ml de agua. Después se añadieron 1,26 g de AtaPhos (1,79 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de una agitación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 8 con HCl 2M. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes.

El par de diastereoisómeros que se eluyó después se recogió como Preparación 6m.

MS: (M+H) = 607,0.

40 **Preparación 6p: (2R)-2-[(5S_a)-5-bromo-6-(3,4-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloixifenil)propanoato de etilo**

9,18 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-bromo-6-(3,4-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloixifenil)propanoato de etilo (Preparación 4o) (14,82 mmol) y 5,17 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (19,26 mmol) se disolvieron en 50 ml de THF. Luego se añadieron 6,52 g de Cs₂CO₃ (20 mmol) disueltos en 20 ml de agua. Después se añadieron 525 mg de AtaPhos (0,74 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura de reflujo hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte de los componentes volátiles se evaporó bajo presión reducida y la mezcla se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de una agitación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 8 con HCl 2M. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El par de diastereoisómeros que se eluyó después se recogió como Preparación 6p.

45 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, mezcla 1:1 de diastereoisómeros): 10,33 (br s, 1H), 8,63/8,62 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,19/7,17 (d, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,76/6,76 (dd, 1H), 6,34/6,29 (d, 1H),

5,56/5,53 (m, 1H), 5,54/5,42 (dd, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,68/3,54 (m, 2H), 3,11/3,08 (dd, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,05-1,89 (m, 1H), 1,86/1,84 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,72-1,45 (m, 3H), 1,09/1,08 (t, 3H).
MS: (M+H) = 681,0

5 **Preparación 6r: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo**

7,22 g de (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 4p) (12,00 mmol) y 4,83 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (18,00 mmol) se disolvieron en 60 ml de dioxano. Luego se añadieron 7,82 g de Cs₂CO₃ (24,00 mmol) disueltos en 30 ml de agua. Después se añadieron 708 mg de AtaPhos (1,00 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura de reflujo hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte de los componentes volátiles se evaporó bajo presión reducida y la mezcla se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de una agitación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 6 con HCl 2M. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Preparación 6r.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 10,25 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,43 (dd, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,97 (dd, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,48 (dd, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,05 (t, 3H).

Preparación 6s: (2R)-2-[5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)-tieno(2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoato de etilo (mezcla de diastereoisómeros)

9,17 g de (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoato de etilo (Preparación 4s) (15,35 mmol) y 4,95 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (18,42 mmol) se disolvieron en 50 ml de THF. Luego se añadieron 15,00 g de Cs₂CO₃ (46,05 mmol) disueltos en 50 ml de agua. Después se añadieron 1,09 g de AtaPhos (1,54 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte de los componentes volátiles se evaporó bajo presión reducida y la mezcla se diluyó con salmuera. El pH se ajustó a un valor 6 con HCl 2M, y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener la Preparación 6s como una mezcla de diastereoisómeros.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,26 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 3H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,82-6,68 (m, 1H), 6,33/6,19 (dd, 1H), 5,36/5,29 (dd, 1H), 4,83-4,64 (m, 2H), 4,09/4,04 (q, 2H), 3,15/3,01 (dd, 1H), 2,50/2,37 (dd, 1H), 2,32/1,85 (s, 3H), 1,1111,07 (t, 3H).

Preparación 6t: (2R)-2-[(5S_a)-S-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

9,18 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-bromo-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4t) (14,82 mmol) y 5,17 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (19,26 mmol) se disolvieron en 50 ml de THF. Luego se añadieron 6,52 g de Cs₂CO₃ (20 mmol) disueltos en 20 ml de agua. Después se añadieron 525 mg de AtaPhos (0,74 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura de reflujo hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte de los componentes volátiles se evaporó bajo presión reducida y la mezcla se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de una agitación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 8 con HCl 2M. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El par de diastereoisómeros que se eluyó después se recogió como Preparación 6t.
HRMS calculada para C₃₅H₃₁ClF₂N₂O₆S: 680,1559; hallada: 681,1618 y 681,1624 de los dos isómeros.

50 **Preparación 6u: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo**

1,407 g (2 mmol) de la Preparación 4u y 699 mg de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (2,6 mmol) se disolvieron en 25 ml de THF. Luego se añadieron 912 mg de Cs₂CO₃ (2,8 mmol) disueltos en 15 ml de agua. Después se añadieron 71 mg de AtaPhos (0,1 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a 90°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte de los

componentes volátiles se evaporó bajo presión reducida y la mezcla se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de una agitación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 6 con HCl 2M. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Preparación 6u.

MS: (M+H)⁺ = 764,6.

Preparación 6v: (2R)-2-[5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil) tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]-propanoato de etilo

10 Utilizando el Procedimiento General (XXXIV) y la Preparación 5a como el derivado de ácido bórico adecuado se obtuvo la Preparación 6v como la mezcla de diastereoisómeros.

MS (ESI⁺): 777,2

Preparación 6w: (2R)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)-propanoato de etilo

15 186,6 g de (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4a) (310,3 mmol) y 99,99 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (372,3 mmol) se disolvieron en 1,2 l de THF. Luego se añadieron 202,2 g de Cs₂CO₃ (620,6 mmol) disueltos en 300 ml de agua. Después se añadieron 11,0 g de AtaPhos (15,51 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura de reflujo hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte de los componentes volátiles se evaporó bajo presión reducida y la mezcla se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de una agitación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 8 con HCl 2M. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El par de diastereoisómeros que se eluyó antes se recogió como Preparación 6w.

HRMS: (M+H) = 663,1717 y 663,1746

Preparación 6x: (2S)-2-[5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

30 186,6 g de (2S)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4w) (310,3 mmol) y 99,99 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (372,3 mmol) se disolvieron en 1,2 l de THF. Luego se añadieron 202,2 g de Cs₂CO₃ (620,6 mmol) disueltos en 300 ml de agua. Después se añadieron 11,0 g de AtaPhos (15,51 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura de reflujo hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte de los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y la mezcla se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de una agitación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 8 con HCl 2M. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, y el producto se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener la Preparación 6x como una mezcla de diastereoisómeros.

40 MS: (M+H) = 663,2.

Preparación 7a: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

45 132,3 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6a) (199,5 mmol), 43,17 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (299,3 mmol) y 94,20 g de PPh₃ (359,1 mmol) se disolvieron en 1 l tolueno seco. Luego se añadieron 78,09 g de azodicarboxilato di-*tert*-butilo (339,2 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. 980 ml de tolueno se evaporaron. Después se añadieron 500 ml de Et₂O y la mezcla se agitó y se sometió a sonicación. Los cristales blancos precipitados se filtraron y se lavaron con Et₂O para obtener 65,9 g de óxido de trifetilfosfina puro. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH, como eluyentes para obtener la Preparación 7a.

50 MS: (M+H)⁺ = 789,2.

Preparación 7b: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

4,94 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6a) (7,5 mmol), 1,34 g de 2-(dimetilamino)etanol (15 mmol) y 3,94 g de PPh₃ (15 mmol) se disolvieron en 30 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 3,45 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (15 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 7b.

MS: (M+H)⁺ = 734,2.

10 Preparación 7c: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

11,55 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6c) (7,5 mmol), 5,77 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (40 mmol) y 10,49 g de PPh₃ (40 mmol) se disolvieron en 100 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 9,21 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (40 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 7c.

MS: (M+H)⁺ = 695,2.

20 Preparación 7d: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metilfenil]-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

2,87 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6c) (5,05 mmol), 1,35 g de 2-(dimetilamino)etanol (15,15 mmol) y 3,98 g de PPh₃ (15,15 mmol) se disolvieron en 100 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 3,49 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (15,15 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 7d.

MS: (M+H)⁺ = 724,2.

Preparación 7e: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

30 19,05 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6d) (30 mmol), 8,65 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (60 mmol) y 15,74 g de PPh₃ (60 mmol) se disolvieron en 200 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 13,81 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (60 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 7e.

MS: (M+H)⁺ = 761,2.

Preparación 7f: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

40 13,5 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluor-3-metoxi-fenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6h) (13,5 mmol), 5,62 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (39 mmol) y 10,22 g de PPh₃ (39 mmol) se disolvieron en 250 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 10,22 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (39 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 7f.

45 MS: (M+H)⁺ = 819,0.

Preparación 7g: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

9,86 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6k) (6,46 mmol), 1,73 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (12,0

mmol) y 3,15 g de PPh₃ (12,0 mmol) se disolvieron en 40 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 2,76 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (12,0 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 7g.

5 MS: (M+H)⁺ = 723,2.

Preparación 7h: (2R)-2-1(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-prop-1-iniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

10 6,60 g de (2R)-2-[(5S_a)-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-prop-1-iniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6m) (10,87 mmol), 2,88 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (20 mmol) y 5,25 g de PPh₃ (20 mmol) se disolvieron en 450 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 4,61 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (20 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 7h.

MS: (M+H)⁺ = 733,2.

15 **Preparación 7i: (2R)-2-[6-(5-cloro-2-furil)-5-(5S_a)-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoato de etilo**

20 5,30 g de (2R)-2-[6-(5-cloro-2-furil)-5-(5S_a)-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 6f) (7,5 mmol), 2,16 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (15 mmol) y 3,93 g de PPh₃ (15 mmol) se disolvieron en 30 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 3,45 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (15 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 7i.

MS: (M+H)⁺ = 831,0.

25 **Preparación 7j: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3,4-difluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo**

30 6,85 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(3,4-difluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6p) (10,06 mmol), 2,90 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (20,12 mmol) y 5,27 g de PPh₃ (20,12 mmol) se disolvieron en 20 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 4,63 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (20,12 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 7j.

MS: (M+H)⁺ = 681,0.

Preparación 7k: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

35 *Etapas A: 5-bromo-4-cloro-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina*

40 En un matraz de 250 ml se introdujeron 9,39 g de 5-bromo-4-cloro-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 1a) (25 mmol), 9,00 g de 2-(2,3-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (37,5 mmol), 16,29 g de Cs₂CO₃ (50 mmol) y 0,912 g de Pd(dppf)Cl₂ (1,25 mmol). Después se añadieron 100 ml de THF y 50 ml de agua, y la mezcla se agitó a 70°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 9,07 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,46 (m, 2H).

HRMS calculada para C₁₂H₄BrClF₂N₂S: 359,8935, hallada: 360,9013 (M+H).

45 *Etapas B: (2R)-2-[5-bromo-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo*

En un matraz de 250 ml se introdujeron 8,3 g de 5-bromo-4-cloro-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina (23 mmol), 7,48 g de (2R)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ab-(R)) (25,4 mmol) y 26,23 g de Cs₂CO₃ (80,5 mmol). Después se añadieron 100 ml de *terc*-butanol y la mezcla se

agitó a 60°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, el pH se ajustó entre 6 y 7 con HCl 2M y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener el producto de la Etapa B como una mezcla de diastereoisómeros.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 8,71 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 5,83/5,71 (dd, 1H), 5,60/5,56 (t, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,75-3,18 (m, 4H), 1,99-1,56 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,15/1,16 (t, 3H).

HRMS calculada para C₂₈H₂₅BrF₂N₂O₅S: 618,0636, hallada: 619,0695 (M+H).

10 **Etapa C:** (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

8,75 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-bromo-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (14,1 mmol) y 4,92 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (18,3 mmol) se disolvieron en 50 ml de THF. Luego se añadieron 6,11 g de Cs₂CO₃ (18,8 mmol) disueltos en 20 ml de agua. Después se añadieron 0,5 g de AtaPhos (0,7 mmol) y la mezcla se agitó bajo N₂ a temperatura de reflujo hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes. El par de diastereoisómeros que se eluyó después se recogió como el producto de la Etapa C.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, mezcla 1:1 de diastereoisómeros): 10,24 (br s, 1H), 8,66/8,65 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,38/6,32 (d, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,45 (dd, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,68/3,54 (m, 2H), 3,32 (dd, 1H), 2,47 (dd, 1H), 2,06-1,48 (m, 6H), 1,90/1,88 (s, 3H), 1,07/1,06 (t, 3H).

25 HRMS calculada para C₃₅H₃₁ClF₂N₂O₆S: 680,1559, hallada: 681,1618/681,1624 (M+H).

Etapa D: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3,4-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)-propanoato de etilo

6,49 g de (2R)-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (9,5 mmol), 2,75 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (19 mmol) y 4,98 g de PPh₃ (19 mmol) se disolvieron en 20 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 4,38 g de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (19 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 7k.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, mezcla 1:1 de diastereoisómeros): 8,67 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 3H), 7,13 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 6,33/6,28 (d, 1H), 5,54/5,51 (m, 1H), 5,45 (dd, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,68/3,54 (m, 2H), 3,02/2,99 (dd, 1H), 2,69 (t, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,46 (br s, 4H), 2,22 (br s, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,03-1,46 (m, 6H), 1,93/1,92 (s, 3H), 1,05 (t, 3H).

HRMS calculada para C₄₂H₄₅ClF₂N₂O₆S: 806,2716, hallada: 807,2763/807,2793 (M+H).

40 **Preparación 7l:** (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-12-(dimetilamino)etoxi]fenil]-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

6,85 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(2,3-difluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6t) (10,06 mmol), 1,793 g de *N,N*-dimetiletanolamina (20,12 mmol) y 5,27 g de PPh₃ (20,12 mmol) se disolvieron en 20 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 4,63 g de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (20,12 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 7l.

MS: (M+H)⁺ = 752,6.

50 **Preparación 7m:** (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-12-(piperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

862 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6a) (1,3 mmol), 338 mg de *N*-(2-hidroxi-etil)piperazina (2,6 mmol) y 682 mg de PPh₃ (2,6 mmol) se disolvieron en 25 ml de tolueno seco. Luego

se añadieron 600 mg de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (2,6 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se evaporó el tolueno, se añadieron 5 ml de Et₂O y la mezcla se agitó y se sometió a sonicación. Los cristales blancos precipitados se filtraron y se lavaron con Et₂O. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 7m.

MS: (M+H)⁺ = 775,2.

Preparación 7n: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

862 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6a) (1,3 mmol), 411 mg de 2-(4-etilpiperazin-1-il)etanol (2,6 mmol) y 682 mg de PPh₃ (2,6 mmol) se disolvieron en 25 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 600 mg de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (2,6 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se evaporó el tolueno, se añadieron 5 ml de Et₂O y la mezcla se agitó y se sometió a sonicación. Los cristales blancos precipitados se filtraron y se lavaron con Et₂O (PPh₃O). El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 7n.

MS: (M+H)⁺ = 802,4, 803,4.

Preparación 7o: (2R)-2-[(5R_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

132,3 g de (2R)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6w) (199,5 mmol), 43,17 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (299,3 mmol) y 94,20 g de PPh₃ (359,1 mmol) se disolvieron en 1 l tolueno seco. Luego se añadieron 78,09 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (339,2 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. 980 ml de tolueno se evaporaron. Después se añadieron 500 ml de Et₂O y la mezcla se agitó y se sometió a sonicación. Los cristales blancos precipitados se filtraron, se lavaron con Et₂O para obtener 65,9 g de óxido de trifenilfosfina puro. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 7o.

MS: (M+H)⁺ = 789,2.

Preparación 7p: (2S)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

132,3 g de (2S)-2-[5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6x) (199,5 mmol), 43,17 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (299,3 mmol) y 94,20 g de PPh₃ (359,1 mmol) se disolvieron en 1 l tolueno seco. Luego se añadieron 78,09 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (339,2 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. 980 ml de tolueno se evaporaron. Después se añadieron 500 ml de Et₂O y la mezcla se agitó y se sometió a sonicación. Los cristales blancos precipitados se filtraron, se lavaron con Et₂O para obtener 65,9 g óxido de trifenilfosfina puro. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 7p.

MS: (M+H)⁺ = 789,2.

Preparación 8a: (2R)-2-[(5S_a1)-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)-propanoato de etilo

199,5 mmol de (2R)-2-[(5S_a)-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-il-oxifenil)-propanoato de etilo (Preparación 7a) se disolvió en 1 L de EtOH. Luego se añadió 1 l de HCl 1,25M en EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte del EtOH se evaporó. Después se añadió Et₂O y la sal de HCl precipitada (sólido blanco) se filtró y se lavó con Et₂O. La sal de HCl se trató con cuidado con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener la Preparación 8a.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,53 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,53 (t, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,46 (dd, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,92 (dd, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,53 (br s, 4H), 2,44 (dd, 1H), 2,36 (br s, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).
HRMS calculada para C₃₇H₃₈ClFN₄O₅S: 704,2235, hallada: 705,2288 (M+H).

5 Preparación 8b: (2R)-2-[(5S_a)-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo

5,60 mmol de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 7b) se disolvieron en 40 ml de EtOH. Luego se añadieron 20 ml de HCl 1,25M en EtOH y la mezcla se agitó hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadieron con cuidado agua y una disolución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y DCM como eluyentes para obtener la Preparación 8b.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 9,53 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,71 (dm, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,18 (dm, 1H), 5,46 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,92 (dd, 1H), 2,69 (t, 2H), 2,43 (dd, 1H), 2,22 (s, 6H), 1,88 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).
HRMS calculada para C₃₄H₃₃ClFN₃O₅S: 649,1813, hallada: 650,1887 (M+H).

Preparación 8c: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)-propanoato de etilo

20 184 mmol de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluoro-2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)-propanoato de etilo (Preparación 7c) se disolvieron en 1 l de EtOH. Luego se añadió 1 l de HCl 1,25M en EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte del EtOH se evaporó. Después se añadió Et₂O y la sal de HCl precipitada (sólido blanco) se filtró y se lavó con Et₂O. La sal de HCl se trató con cuidado con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 8c.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 9,55 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,59 (t, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,88 (dd, 1H), 5,72 (t, 1H), 5,47 (dd, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,95 (dd, 1H), 2,77 (t, 2H), 2,53 (br s, 4H), 2,35 (dd, 1H), 2,30 (br s, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).
HRMS calculada para C₃₅H₃₆ClFN₄O₆S: 694,2028, hallada: 695,2106 (M+H).

Preparación 8d: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metilfenil]-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo

35 30 ml de HCl 1,25M en EtOH se añadió a 1,5 mmol de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metilfenil]-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 7d) y la mezcla se agitó hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con cuidado con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 8d.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 9,56 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,99 (td, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,59 (td, 1H), 6,23 (dd, 1H), 5,88 (dd, 1H), 5,71 (t, 1H), 5,48 (dd, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,96 (dd, 1H), 2,71 (t, 2H), 2,35 (dd, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,98 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).
HRMS calculada para C₃₂H₃₁ClFN₃O₆S: 639,1606, hallada: 640,1679 (M+H).

45 Preparación 8e: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)-propanoato de etilo

50 30 mmol de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)-propanoato de etilo (Preparación 7e) se disolvieron en 200 ml de EtOH. Luego se añadieron 200 ml de HCl 1,25M en EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 8e.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 9,55 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,60 (t, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,69 (d, 1H), 5,48 (dd, 1H), 4,28 (t, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,95 (dd, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,51 (br s, 4H), 2,34 (dd, 1H), 2,31 (br s, 4H), 2,13 (br s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

5 HRMS calculada para C₃₅H₃₇ClN₄O₆S: 676,2122, hallada: 677,2194 (M+H).

Preparación 8f: (2R)-2-[(5S_a)-6-(5-cloro-2-furil)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)-propanoato de etilo

10 200 ml de HCl 1,25M en EtOH se añadieron a 7 mmol de (2R)-2-[6-(5-cloro-2-furil)-5-(5S_a)-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d] pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 7i) y la mezcla se agitó a 80°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción, y ésta se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 8f.

15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 9,56 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,59 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,48 (dd, 1H), 4,28 (t, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,95 (dd, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,58 (br s, 4H), 2,44 (br s, 4H), 2,35 (dd, 1H), 2,23 (br s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).
HRMS calculada para C₃₅H₃₆Cl₂N₄O₆S: 710,1733, hallada: 711,1797 (M+H).

20 **Preparación 8g: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxi-fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo**

25 19 mmol de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluoro-3-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)-propanoato de etilo (Preparación 7f) se disolvieron en 300 ml de EtOH. Luego se añadieron 150 ml de HCl 1,25M en EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 8g.

30 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 9,57 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,97 (td, 1H), 6,93 (ddd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,53 (t, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,46 (dd, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,95 (dd, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,72 (br s, 4H), 2,68 (br s, 4H), 2,41 (dd, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,07 (t, 3H).
HRMS calculada para C₃₈H₄₀ClFN₄O₆S: 734,2341, hallada: 735,2406 (M+H).

Preparación 8h: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo

35 6 mmol de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil) propanoato de etilo (Preparación 7g) se disolvieron en 100 ml de EtOH. Luego se añadieron 40 ml de HCl 1,25M en EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ y la reacción se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 8h.

45 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 9,53 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,5 (t, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,42 (dd, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,49 (br s, 4H), 2,41 (dd, 1H), 2,27 (br s, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,17 (t, 3H), 1,05 (t, 3H).
HRMS calculada para C₃₃H₃₉ClFN₄O₅S: 638,2330, hallada: 639,2377 (M+H).

Preparación 8i: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-prop-1-iniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)-propanoato de etilo

50 10 mmol de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-prop-1-iniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 7h) se disolvieron en 100 ml de EtOH. Luego se añadieron 40 ml de HCl 1,25M en EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte del EtOH se evaporó. Después se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 8i.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 9,53 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,70 (dm, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,05 (dm, 1H), 5,41 (dd, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 2,97 (dd, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,51 (br s, 4H), 2,42 (dd, 1H), 2,26 (br s, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,08 (t, 3H).
HRMS calculada para C₃₄H₃₇ClN₄O₅S: 648,2173, hallada: 649,2275 (M+H).

5 **Preparación 8j: (2R)-2-[5-[5-cloro-4-metil-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxil]-3-piridil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (mezcla de diastereoisómeros)**

Etapa A: (2R)-2-[5-[5-cloro-4-metil-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxil]-3-piridil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo

- 10 1,504 g de (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4a) (2,50 mmol) y 1,052 g de 1-[2-[[3-cloro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oxi]etil]-4-metilpiperazina (Preparación 5q) (2,66 mmol) se disolvieron en 15 ml de THF. Luego se añadieron 1,63 g de Cs₂CO₃ (5,00 mmol) disueltos en 5 ml de agua. Después se añadieron 177 mg de AtaPhos (0,25 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura de reflujo hasta
- 15 que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, y después se purificaron mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapa B: (2R)-2-[5-[5-cloro-4-metil-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxil]-3-piridil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (mezcla de diastereoisómeros)

- 20 El (2R)-2-[5-[5-cloro-4-metil-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxil]-3-piridil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo obtenido se disolvió en 50 ml de EtOH. Luego se añadieron 10 ml de HCl 1,25M en EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió con cuidado una disolución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se
- 25 concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 8j como una mezcla de diastereoisómeros.

- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,57 (br s, 1H), 8,65/8,64 (s, 1H), 8,07/7,68 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 2H), 6,98/6,96 (td, 1H), 6,72/6,70 (dd, 1H), 6,54/6,48 (td, 1H), 6,29/6,05 (dd, 1H), 5,55/5,42 (dd, 1H), 4,60-4,41 (m, 2H), 4,07-4,01 (m, 2H), 3,05/2,92 (dd, 1H), 2,72/2,69 (t, 2H), 2,48-2,12 (m, 9H), 2,09 (s, 3H),
- 30 2,08/1,90 (s, 3H), 1,10/1,05 (t, 3H).
MS (M+H): 706,2.

Preparación 8k: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxil]fenil]-6-(3,4-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo

- 35 7,85 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxil]fenil]-6-(3,4-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 7j) (9,72 mmol) se disolvieron en 70 ml de EtOH. Luego se añadieron 50 ml de HCl 1,25M en EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte del EtOH se evaporó. Después se añadieron agua y una disolución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida.
- 40 El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 8k.

- ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 9,54 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,53 (t, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,46 (dd, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 2,92 (dd, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,50 (br s, 4H), 2,43 (dd, 1H), 2,25 (br s, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).
- 45 HRMS calculada para C₃₇H₃₇ClF₂N₄O₅S: 722,2141, hallada: 723,221 (M+H).

Preparación 8l: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo

- Etapa A: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo*
- 50

12,47 g de (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4a) (20,7 mmol) y 8,20 g de 2-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Preparación 5d) (29,0 mmol) se disolvieron en 145 ml de THF. Luego

se añadieron 13,50 g de Cs_2CO_3 (41,50 mmol) disueltos en 48 ml de agua. Después se añadieron 1,17 g de AtaPhos (1,66 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura de reflujo hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte de los componentes volátiles se evaporó y el residuo se diluyó con salmuera. El pH se ajustó a un valor 6 con HCl 2M y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, y después se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes. El par de diastereoisómeros que se eluyó después se recogió como (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo.

10 **Etapa B:** (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo

El producto de la Etapa A se disolvió en 300 ml de EtOH. Luego se añadieron 150 ml de HCl 1,25M en EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte del EtOH se evaporó. Después se añadió con cuidado una disolución saturada de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 8l.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 9,52 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,22 (t, 2H), 7,14 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,53 (t, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,45 (dd, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,91 (dd, 1H), 2,44 (dd, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

HRMS calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{ClFN}_2\text{O}_5\text{S}$: 592,1235; hallada 593,1307 (M+H).

20 **Preparación 8m:** (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxilfenil]-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo

9,72 mmol de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxilfenil]-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 7k) se disolvieron en 70 ml de EtOH. Luego se añadieron 60 ml de HCl 1,25M en EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadieron hielo y una disolución saturada de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 8m.

30 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 9,54 (br s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,52 (t, 1H), 6,21 (d, 1H), 5,47 (dd, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 2,86 (dd, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,53 (dd, 30 1H), 2,51 (br s, 4H), 2,39 (br s, 4H), 2,19 (br s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,04 (t, 3H).
HRMS calculada para $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: 722,2141; hallada 723,2177 (M+H).

Preparación 8n: (2R)-2-[(5S_a)-[3-cloro-2-metil-4-[2-(dimetilamino)etoxilfenil]-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo

35 7,85 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(dimetilamino)etoxilfenil]-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 71) (9,72 mmol) se disolvieron en 70 ml de EtOH. Luego se añadieron 50 ml de HCl 1,25M en EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte del EtOH se evaporó. Después se añadieron agua y una disolución saturada de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 8n.

MS: (M+H)⁺ = 667,8.

45 **Preparación 8o:** (2R)-2-[(5S_a)-[3-cloro-2-metil-4-[2-(piperazin-1-il)etoxilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo

50 900 mg de (2R)-2-[(5S_a)-[3-cloro-2-metil-4-[2-(piperazin-1-il)etoxilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 7m) se disolvieron en 5 ml de EtOH. Luego se añadieron 5 ml de HCl 1,25M en EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte del EtOH se evaporó. Después se añadió Et₂O y la sal de HCl precipitada (sólido blanco) se filtró y se lavó con Et₂O. La sal de HCl se trató con cuidado con una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener la Preparación 8o.

MS: (M+H)⁺ = 691,0.

Preparación 8p: (2R)-2-[(5S_a)-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)-propanoato de etilo

5 952 mg de (2R)-2-[(5S_a)-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-il-oxifenil)propanoato de etilo (Preparación 7n) se disolvieron en 5 ml de EtOH. Luego se añadieron 5 ml de HCl 1,25M en EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte del EtOH se evaporó. Después se añadió Et₂O y la sal de HBI precipitada (sólido blanco) se filtró y se lavó con Et₂O. La sal de HCl se trató con cuidado con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener la Preparación 8p.

10 MS: (M+H)⁺ = 719,2.

Preparación 8q: (2R)-2-[(5R_a)-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)-propanoato de etilo

15 199,5 mmol de (2R)-2-[(5R_a)-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-il-oxifenil)-propanoato de etilo (Preparación 7o) se disolvieron en 1 l EtOH. Luego se añadió 1 l de HCl 1,25M en EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte del EtOH se evaporó. Después se añadió Et₂O y la sal de HBI precipitada (sólido blanco) se filtró y se lavó con Et₂O. La sal de HCl se trató con cuidado con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener la Preparación 8q.

20 MS: (M+H) = 705,2.

Preparación 8r: (2S)-2-[(5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)-propanoato de etilo

25 199,5 mmol de (2S)-2-[(5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-il-oxifenil)-propanoato de etilo (Preparación 7p) se disolvieron en 1 l EtOH. Luego se añadió 1 l de HCl 1,25M en EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte del EtOH se evaporó. Después se añadió Et₂O y la sal de HBI precipitada (sólido blanco) se filtró y se lavó con Et₂O. La sal de HCl se trató con cuidado con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener la Preparación 8r.

30 MS: (M+H) = 705,2.

A no ser que se especifique otra cosa, la mayor parte de los compuestos de las Preparaciones 9aa a 9er se obtuvieron utilizando los Procedimientos Generales 9A a 9H abajo descritos.

Procedimiento General 9A:

35 El acetal apropiado (1,0 eq.) se agitó con una disolución de HCl 2N (3 ml/mmol) a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se añadió NaOH (5,7 eq.) por porciones. El pH se ajustó a 8 utilizando una disolución de K₂CO₃ al 10%. Después se añadió borohidruro de sodio (2,0 eq.) por porciones, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C y mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes.

40

Procedimiento General 9B:

45 El acetal apropiado (1,0 eq.) se agitó con una disolución de HCl 1N (3 ml/mmol) a 50°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se añadió NaOH (2,85 eq.) por porciones. El pH se ajustó a 8 utilizando una disolución de K₂CO₃ al 10%. Después se añadió borohidruro de sodio (2,0 eq.) por porciones, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C y mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes.

Procedimiento General 9C:

5 A una mezcla del clorhidrato de amidina apropiado (1,2 eq.) y (E)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-eno-2-ona (Preparación 9a1, 1,0 eq.) en metanol seco (0,5 ml/mmol) se le añadió metóxido de sodio (1,2 eq.) por porciones y la mezcla se agitó a 75°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró bajo presión reducida. Después se añadió agua al residuo y éste se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes.

Procedimiento General 9D:

10 A una mezcla del clorhidrato de hidrazina apropiado (1,2 eq.) y (E)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-eno-2-ona (Preparación 9a1, 1,0 eq.) en metanol seco (0,5 ml/mmol) se le añadió metóxido de sodio (1,2 eq.) por porciones y la mezcla se agitó a 75°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró bajo presión reducida. Después se añadió agua al residuo y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes.

Procedimiento General 9E:

15 A una solución del derivado de metilsulfonilo apropiado (Preparación 9a3 1,0 eq.) en acetonitrilo seco (3 ml/mmol) se le añadieron K₂CO₃ (2,0 eq.) y la amina apropiada (1,5 eq.) y la mezcla se agitó a 70°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El precipitado se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes.

20 **Procedimiento General 9F:**

25 A una solución de 1H-pirazol (1,0 eq.) en DMF (0,5 ml/mmol) se le añadió KOH (1,0 eq.). Después, la mezcla se enfrió a 0°C y se le añadió gota a gota el haluro apropiado (1,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes.

Procedimiento General 9G:

30 A la suspensión de hidruro de sodio (1,10 eq.) en tetrahidrofurano (0,20 ml/mmol) se le añadió gota a gota una solución de pirazol (1,0 eq.) en tetrahidrofurano (0,12 ml/mmol), manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos se añadió el haluro apropiado (1,20 eq.) y la mezcla se siguió agitando a la misma temperatura durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 15 horas. Una vez completada la reacción, el precipitado resultante se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se vertió sobre una mezcla de agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante destilación.

Procedimiento General 9H:

40 A una solución del alquilpirazol apropiado (1,0 eq.) en tetrahidrofurano seco se le añadió gota a gota (1,5 ml/mmol) de n-butil-litio (1,10 eq.) a -70°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después se dejó que se calentara a 0°C en aproximadamente 30 minutos y se enfrió en un baño de hielo seco. Luego se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (1,10 eq.) a -70°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. La mezcla se enfrió a 15°C y se le añadió gota a gota una disolución saturada de cloruro de amonio a 15°C. Después, la mezcla se vertió en una disolución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

45 A una solución del aldehído crudo apropiado (1,0 eq.) en etanol (0,5 ml/mmol) se le añadió borohidruro de sodio (1,30 eq.) por porciones a -15°C. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió sobre hielo picado y se agitó durante 16 horas. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. La fase oleosa se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta sequedad.

50

Preparación 9a1: (E)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-eno-2-ona

En un matraz de 2 l se mezclaron 502,1 g de 1,1-dimetoxipropan-2-ona (4,25 mol) y 506,4 g de 1,1-dimetoxi-*N,N* dimetil-metanoamina (4,25 mol) y la mezcla se agitó a 105°C durante 3 horas. El MeOH formado se retiró de forma continua mediante destilación. Cuando se detuvo la formación de MeOH (a 65°C de temperatura de cabeza), la mezcla de reacción se destiló en vacío (disminuyendo la presión lentamente a 30 mbar) para
 5 eliminar productos secundarios y los materiales de partida que no habían reaccionado. El producto crudo se destiló a 0,1 mbar. Las fracciones se recogieron entre 107 y 118°C de temperatura de cabeza (temperatura del baño 160-165°C) para obtener un aceite amarillo.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 7,59 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,25 (s, 6H), 3,09 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

Preparación 9a2: 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfanil-pirimidina

10 198 g de metóxido de sodio (3,67 mmol) se disolvieron en 3 l de MeOH y se enfriaron a 0°C. Luego se añadieron 322 g de tiocarbamida (4,23 mol) por porciones y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después se añadieron gota a gota 488 g de (*E*)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-eno-2-ona (Preparación 9a1) (2,82 mol) a 0°C y la mezcla se calentó a 70°C durante 4 horas. Luego se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron gota a gota 237 ml de yoduro de metilo (3,81 mol), manteniendo la temperatura por debajo de
 15 28°C. La mezcla resultante se agitó a lo largo de la noche a temperatura ambiente. Después se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 500 ml de Et₂O y se filtró a través de un tampón de sílice utilizando Et₂O como eluyente. El filtrado se concentró bajo presión reducida
 20 para obtener un aceite de color marrón claro.

¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆): 8,69 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,33 (s, 6H), 2,52 (s, 3H).

Preparación 9a3: 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonil-pirimidina

A una solución de 180 g de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfanil-pirimidina (Preparación 9a2, 940 mmol) en 1,5 l de metanol y 1,5 l de H₂O se le añadieron 752 g de Oxone (peroximonosulfato de potasio, 1220 mmol) por
 25 porciones a -5°C y la solución se agitó a 0°C a lo largo de la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a la mitad de su volumen utilizando un baño a 30°C. Después se filtró y los precipitados se lavaron con DCM. El filtrado se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener un aceite de color marrón claro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,98 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,47 (s, 6H), 3,39 (s, 3H).

30 Preparación 9a4: 2-metilsulfonil-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidina

Etapas A:

A una solución de 7,24 g de (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9aa, 47,5 mmol) y 30,0 g de 3,4-dihidro-2H-pirano (357 mmol) en 150 ml de DCM se le añadieron 452 mg de ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (2,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se
 35 diluyó con DCM y después se lavó con agua y con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 2-metilsulfanil-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidina.

MS: (M+H)⁺ = 241,2.

40 *Etapas B:*

A una solución de 11,4 g de 2-metilsulfanil-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidina (47,5 mmol) en 500 ml de DCM se le añadieron 24,6 g de MCPBA (ácido 3-cloroperoxibenzoico, 143 mmol) por porciones a 0°C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Los precipitados se filtraron y el filtrado se lavó con agua y con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró
 45 bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 9,05 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,74 (d, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,88-1,40 (m, 6H).

Preparación 9a5: 5-(dimetoximetil)-1H-pirazol

- A una mezcla de 4,11 g de clorhidrato de hidrazina (60,0 mmol) y 8,66 g de (*E*)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-eno-2-ona (Preparación 9a1, 50,0 mmol) en metanol seco se le añadieron 3,241 g de metóxido de sodio (60,0 mmol) por porciones y la mezcla se agitó a 50°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró bajo presión reducida. Después se añadió agua al residuo y éste se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 12,78 (br s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,24 (s, 6H).

Preparación 9aa: (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol

- 10 A partir de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfanil-pirimidina (Preparación 9a2) y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título en forma de cristales blancos.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,61 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,63 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 2,49 (s, 3H).

Preparación 9ab: [2-(2-metoxietilsulfanil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

- 15 1,51 g de metóxido de sodio (28,0 mmol) se disolvieron en 15 ml de MeOH y la mezcla se enfrió a 0°C. Luego se añadieron 2,44 g de tiocarbamida (32,0 mol) por porciones y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después se añadieron gota a gota 3,46 g de (*E*)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-eno-2-ona (Preparación 9a1) (20,0 mol) a 0°C y la mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 2 horas. Luego se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 4,17 g de 1-bromo-2-metoxietano (30 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 50°C y después a lo largo de la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener un aceite de color amarillo claro (4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxietilsulfanil)pirimidina).

- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,68 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,32 (t, 2H), 3,28 (s, 3H).

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

- 30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,60 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,63 (t, 1H), 4,48 (d, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,27 (s, 3H).

Preparación 9ac: [2-(3-metoxipropilsulfanil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

- 35 1,51 g de metóxido de sodio (28,0 mmol) se disolvieron en 15 ml de MeOH y se enfriaron a 0°C. Luego se añadieron 2,44 g de tiocarbamida (32,0 mol) por porciones y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después se añadieron gota a gota 3,46 g de (*E*)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-eno-2-ona (Preparación 9a1) (20,0 mol) a 0°C y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas. Luego se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 4,59 g de 1-bromo-3-metoxipropano (30 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 50°C y después a lo largo de la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó utilizando cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener un aceite de color amarillo claro (4-(dimetoximetil)-2-(3-metoxipropilsulfanil)pirimidina).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,68 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,43 (t, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,24 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

- 45 *Etapa B:*

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,60 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,63 (t, 1H), 4,48 (d, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,12 (t, 2H) 1,88 (m, 2H).

Preparación 9ad: (2-etoxipirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

5 A una solución de 1.500 mg de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonyl-pirimidina (Preparación 9a3, 6,46 mmol) en 60 ml de etanol se le añadieron 527 mg de etóxido de sodio (7,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-(dimetoximetil)-2-etoxipirimidina.

10 MS: (M+H) $^+$ = 199,2.

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

MS: (M+H) $^+$ = 155,2

Preparación 9ae: (2-isopropoxipirimidin-4-il)metanol

15 *Etapa A:*

A una solución de 1500 mg de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonyl-pirimidina (Preparación 9a3, 6,46 mmol) en 50 ml de propan-2-ol se le añadió una solución de 310 mg de hidruro de sodio (60%, 7,75 mmol) en 10 ml de propan-2-ol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-(dimetoximetil)-2-isopropoxipirimidina.

20 MS: (M+H) $^+$ = 213,2.

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

MS: (M+H) $^+$ = 169,2

25 **Preparación 9af: (2-propoxipirimidin-4-il)metanol**

Etapa A:

A una solución de 1.500 mg de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonyl-pirimidina (Preparación 9a3, 6,46 mmol) en 50 ml de propan-1-ol se le añadió una solución de 310 mg de hidruro de sodio (60%, 7,75 mmol) en 10 ml de propan-1-ol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-(dimetoximetil)-2-propoxipirimidina.

30 MS: (M+H) $^+$ = 213,2.

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

35 MS: (M+H) $^+$ = 169,2

Preparación 9ag: [2-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

40 Se enfrió a 0°C 2-metoxietanol (10 ml) y se le añadieron 413 mg de hidruro de sodio (60%, 10,33 mmol) por porciones. Luego se añadieron 2,00 g de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonyl-pirimidina (Preparación 9a3) (8,61 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Después se añadió agua al residuo y éste se extrajo con DCM. Las capas orgánicas

combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron bajo presión reducida para obtener 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxietoxi)pirimidina.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 229,2$.

Etapa B:

- 5 A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 185,2$

Preparación 9ah: [2-(2-etoxietoxi)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

- 10 20 ml de 2-etoxietanol se enfriaron a 0°C . Después se añadieron 240 mg de hidruro de sodio (6,00 mmol) por porciones y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. Luego se añadió una solución de 1,16 g de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonil-pirimidina (Preparación 9a3, 5,00 mmol) en 3 ml de 2-etoxietanol, se retiró la refrigeración y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Después se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-(dimetoximetil)-2-(2-etoxietoxi)pirimidina.

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,54 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,53 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,59 (q, 2H), 3,42 (s, 6H), 1,22 (t, 3H).

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

- 20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,47 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,71 (br s, 2H), 4,56 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,62 (q, 2H), 1,25 (t, 3H).

Preparación 9ai: [2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

- 25 A una solución de 5,00 g de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonil-pirimidina (Preparación 9a3, 21,5 mmol) en 54 ml de acetonitrilo seco se le añadieron 5,95 g de K_2CO_3 (43,1 mmol) y 3,24 g de 2,2,2-trifluoroetanol (32,3 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró, y el precipitado se lavo con EtOAc. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-(dimetoximetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidina.

- 30 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,74 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,05 (q, 2H), 3,34 (s, 6H).

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,65 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,69 (t, 1H), 5,02 (q, 2H), 4,51 (d, 2H).

Preparación 9ai: [2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-4-il]metanol

- 35 *Etapa A:*

- 40 A una solución de 2,00 g de la Preparación 9a3 (8,61 mmol) en acetonitrilo se le añadieron 2,38 g de K_2CO_3 (17,2 mmol) y después 3,3,3-trifluoropropan-1-ol, y la mezcla así obtenida se agitó durante 10 horas a 60°C . La mezcla de reacción se enfrió y se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener 4-(dimetoximetil)-2-(3,3,3-trifluoropropoxi) pirimidina.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,68 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,53 (t, 2H), 3,33 (s, 6H), 2,83 (m, 2H).

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,59 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,63 (t, 1H), 4,49 (m, 4H), 2,81 (m, 2H).

Preparación 9ak: (2-fenoxipirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

- 5 A una solución de 1,50 g de la Preparación 9a3 (6,46 mmol) en 50 ml de THF se le añadieron 2,14 g de K_2CO_3 (15,5 mmol). Luego se añadieron 729 mg de fenol (7,75 mmol) y la mezcla así obtenida se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener 4-(dimetoximetil)-2-fenoxipirimidina.

- 10 MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 247,2$.

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 203,2$

Preparación 9al: (2-aminopirimidin-4-il)metanol

- 15 *Etapa A:*

A una mezcla agitada de 2,29 g de clorhidrato de guanidina (24,0 mmol) y 8 ml de metanol se le añadieron 1,30 g de metóxido de sodio (24,0 mmol) y 3,46 g de la Preparación 9a1 (20,0 mmol), y la mezcla se agitó a 75°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró bajo presión reducida. Después se añadieron 30 ml de agua. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener 4-(dimetoximetil)pirimidin-2-amina.

- 20

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,26 (d, 1H), 6,71 (br s, 2H), 6,61 (d, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,28 (s, 6H).

Etapa B:

Una solución de 5,01 g de 4-(dimetoximetil)pirimidin-2-amina (29,5 mmol) en 100 ml de solución acuosa de HCl 2N se agitó a 60°C durante 5h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se añadieron 7,60 g de NaOH (190 mmol) por porciones. El pH se ajustó a 8 utilizando una disolución de K_2CO_3 al 10%. Luego se añadieron 2,24 g de borohidruro de sodio (59,0 mmol) por porciones, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (MeOH - que contenía un 1% de NH_3 - y DCM).

- 25

- 30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,20 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,49 (br s, 2H), 5,35 (t, 1H), 4,30 (d, 2H).

Preparación 9am: [2-(metilamino)pirimidin-4-il]metanol

A una solución de metilamina 2M en THF (3 ml) se le añadieron 232 mg de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonilpirimidina (Preparación 9a3, 1,00 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida. Después se añadieron al residuo 3 ml de HCl 2N y la mezcla se agitó a 60°C durante 2h. Luego se enfrió a 0°C y el pH se ajustó a 9 utilizando disolución de NaOH 2N. Después se añadieron 76 mg de borohidruro de sodio (2,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto indicado en el título.

- 35

- 40

MS: $(\text{M}+2\text{H})^+ = 141,4$.

Preparación 9an: [2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]metanol

A 3 ml de solución de dimetilamina (2M en THF, 6 mmol) se le añadieron 232 mg de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonilpirimidina (Preparación 9a3, 1,00 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con

- 45

- 5 salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida. Luego se añadieron al residuo 3 ml de HCl 2N y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0°C y el pH se ajustó a 9 utilizando una disolución de NaOH 2N. Después se añadieron 76 mg de borohidruro de sodio (2,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto indicado en el título.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 154,4$.

Preparación 9ao: [2-(2-metoxietilamino)pirimidin-4-il]metanol

Etapas A:

- 10 A partir de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonilpirimidina (Preparación 9a3) y 2-metoxietanamina y utilizando el Procedimiento General 9E se obtuvo 4-(dimetoximetil)-N-(2-metoxietil)pirimidin-2-amina.
- ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,32 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,61 (br s, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,62 (m, 2H) 3,56 (m, 2H), 3,38 (s, 6H), 3,36 (s, 3H).

Etapas B:

- 15 A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.
- ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,22 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,64 (br s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,65 (m, 2H) 3,58 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,39 (s, 3H).

Preparación 9ap: [2-[2-metoxietil(metil)amino]pirimidin-4-il]metanol

Etapas A:

- 20 A partir de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonilpirimidina (Preparación 9a3) y 2-metoxi-N-metil-etanamina como reactivo de amina y utilizando el Procedimiento General 9E se obtuvo 4-(dimetoximetil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpirimidin-2-amina.
- ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,32 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,04 (s, 1H), 3,82 (t, 2H) 3,58 (t, 2H), 3,40 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).

25 *Etapas B:*

A partir de este producto y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,25 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,57 (d, 2H), 3,90 (br s, 1H), 3,85 (t, 2H) 3,61 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).

Preparación 9aq: [2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]metanol

30 *Etapas A:*

A partir de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonilpirimidina (Preparación 9a3) y 1-metilpiperazina y utilizando el Procedimiento General 9E se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,34 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,06 (s, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,41 (s, 6H), 2,46 (m, 4H), 2,34 (s, 3H).

35 *Etapas B:*

A partir de 4-(dimetoximetil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,33 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,41 (t, 1H), 4,35 (d, 2H), 3,70 (m, 4H), 2,36 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).

40 **Preparación 9ar: (2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)metanol**

Etapas A:

3,50 g de la Preparación 9a3 (15,1 mmol) se agitaron en 23 ml de morfolina a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener 4-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]morfolina.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,42 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,06 (s, 1H), 3,67 (m, 8H), 3,31 (s, 6H).

Etapa B:

A partir de 4-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]morfolina y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,36 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,43 (t, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,65 (m, 8H).

10 **Preparación 9as: [2-(1H-[1,2,3]triazol-1-il)pirimidin-4-il]metanol**

Etapa A:

15 A una solución de 829 mg de 1H-[1,2,3]triazol (12,0 mmol) en acetona se le añadieron 2,07 g de K_2CO_3 (15,0 mmol) y después la Preparación 9a3, y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener 4-(dimetoximetil)-2-(1H-[1,2,3]triazol-1-il)pirimidina en forma de cristales blancos.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 9,06 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,40 (s, 6H).

Nota: También se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-(1H-[1,2,3]triazol-2-il)pirimidina.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 9,03 (d, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,66 (d, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,39 (s, 6H).

20 *Etapa B:*

A partir de 1,40 g de 4-(dimetoximetil)-2-(1H-[1,2,3]triazol-1-il)pirimidina y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,97 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 5,86 (t, 1H), 4,69 (d, 2H).

Preparación 9at: [2-(bencilamino)pirimidin-4-il] metanol

25 A una solución de 0,32 ml de bencilamina en 4 ml de DCM se le añadieron 460 mg de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfonilpirimidina (Preparación 9a3, 2,00 mmol) y la solución se agitó a 40°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida. Después se añadieron al residuo 6 ml de HCl 2N y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. Luego se enfrió a 0°C y el pH se ajustó a 9 utilizando una disolución de NaOH 2N. Después se añadieron 30 152 mg de borohidruro de sodio (2,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto indicado en el título.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 216,2$.

Preparación 9au: [2-(ciclopropilmetoxi)pirimidin-4-il]metanol

35 *Etapa A:*

40 10 ml de ciclopropilmetanol se enfriaron a 0°C. Luego se añadieron 1,10 g de hidruro de sodio (27,5 mmol) por porciones y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Esta mezcla se añadió a 953 mg de 2-metilsulfonil-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidina (Preparación 9a4, 3,50 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 2-(ciclopropilmetoxi)-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidina.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 265,2$.

Etapa B:

A una solución de 732 mg de 2-(ciclopropilmetoxi)-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-pirimidina (2,77 mmol) en 50 ml de EtOH se le añadieron 160 mg de p-toluensulfonato de piridinio (0,64 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener el producto indicado en el título.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,55 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,59 (t, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,11 (d, 2H), 1,25 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,33 (m, 2H).

Preparación 9aw: [2-(4-piridilmetoxi)pirimidin-4-il]metanol

- 10 A una solución de 164 mg de 4-piridilmetanol (1,50 mmol) en 3 ml de DMF se le añadieron 80 mg de hidruro de sodio (60%, 2,0 mmol) a 0°C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta mezcla se añadió a una solución de 272 mg de 2-metilsulfonyl-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidina (Preparación 9a4, 1,00 mmol) en 1 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 15 ml de EtOH. Luego se añadieron 160 mg de p-toluensulfonato de piridinio (0,64 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener el producto indicado en el título.

MS: (M+H) $^+$ = 218,2.

- 20 **Preparación 9ax: (2-benciloxipirimidin-4-il)metanol**

Etapa A:

- 25 A 4,25 ml de fenilmetanol enfriados a 0°C se le añadieron 545 mg de hidruro de sodio (13,6 mmol) por porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta mezcla se añadió a 460 mg de 2-metilsulfonyl-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidina (Preparación 9a4, 1,69 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 2-benciloxi-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidina.

MS: (M+H) $^+$ = 301,2.

- 30 *Etapa B:*

A una solución de 408 mg de 2-benciloxi-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidina (1,36 mmol) en 50 ml de EtOH se le añadieron 79 mg de p-toluensulfonato de piridinio (0,30 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener el producto indicado en el título.

- 35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,59 (d, 1H), 7,47-7,30 (m, 5H), 7,21 (d, 1H), 5,62 (t, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,49 (m, 2H).

Preparación 9ay: {2-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi]pirimidin-4-il}metanol

- 40 A una solución de 224 mg de (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol (2,00 mmol) en 5 ml de DMF se le añadieron 158 mg de hidruro de sodio (60%, 3,95 mmol) a 0°C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Esta mezcla se añadió a una solución de 500 mg de 2-metilsulfonyl-4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidina (Preparación 9a4, 1,84 mmol) en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 5 ml de HCl en EtOH (1,25M) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener el producto indicado en el título.

MS: (M+H) $^+$ = 221,2.

Preparación 9ba: (2-etilpirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

A partir de clorhidrato de propanamidina y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-etilpirimidina.

MS: (M+H)⁺ = 183,2.

5 *Etapa B:*

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,69 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,59 (t, 1H), 4,52 (d, 2H), 2,84 (q, 2H), 1,25 (t, 3H).

Preparación 9bb: (2-propilpirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

10 A partir de clorhidrato de butanamidina y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-propil-pirimidina.

MS: (M+H)⁺ = 197,2.

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,68 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,59 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 2,79 (t, 2H), 1,75 (h, 2H), 0,90 (t, 3H).

Preparación 9bc: (2-butilpirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

20 A partir de clorhidrato de n-pentanamidina y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 2-butil-4-(dimetoximetil)pirimidina.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,77 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,32 (s, 6H), 2,87 (t, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,70 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,59 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 2,81 (t, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

Preparación 9bd: (2-isopropilpirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

30 A partir de clorhidrato de 2-metilpropanamidina y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-isopropilpirimidina.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,79 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,34 (s, 6H), 3,14 (h, 1H), 1,27 (d, 6H).

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,70 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,59 (t, 1H), 4,52 (d, 2H), 3,08 (h, 1H), 1,25 (d, 6H).

35 **Preparación 9be: (2-ciclopropilpirimidin-4-il)metanol**

Etapa A:

A partir de clorhidrato de ciclopropanocarboxamida y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 2-ciclopropil-4-(dimetoximetil)pirimidina.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,67 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,31 (s, 6H), 2,20 (m, 1H), 1,07-0,96 (m, 4H).

5 *Etapa B:*

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,59 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 5,56 (t, 1H), 4,47 (d, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,03-0,92 (m, 4H).

Preparación 9bf: (2-isobutilpirimidin-4-il)metanol

10 *Etapa A:*

A partir de clorhidrato de 3-metilbutanamida y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-isobutilpirimidina.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,77 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,32 (s, 6H), 2,75 (d, 2H), 2,22 (m, 1H), 0,89 (d, 6H).

15 *Etapa B:*

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,69 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,59 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 2,69 (d, 2H), 2,19 (m, 1H), 0,88 (d, 6H).

Preparación 9bg: 12-(ciclopropilmetil)pirimidin-4-il]metanol

20 *Etapa A:*

A partir de clorhidrato de 2-ciclopropilacetamida y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 2-(ciclopropilmetil)-4-(dimetoximetil)pirimidina.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,79 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,34 (s, 6H), 2,78 (d, 2H), 1,18 (m, 1H), 0,46 (m, 2H), 0,22 (m, 2H).

25 *Etapa B:*

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,70 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,59 (t, 1H), 4,52 (d, 2H), 2,71 (d, 2H), 1,17 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,25 (m, 2H).

Preparación 9bh: (2-terc-butilpirimidin-4-il)metanol

30 *Etapa A:*

A partir de clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamida y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 2-terc-butil-4-(dimetoximetil)pirimidina.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,80 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,34 (s, 6H), 1,35 (s, 9H).

Etapa B:

35 A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,72 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 5,57 (t, 1H), 4,52 (d, 2H), 1,33 (s, 9H).

Preparación 9bi: (2-ciclopentilpirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

A partir de clorhidrato de ciclopentanocarboxamida y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 2-ciclopentil-4-(dimetoximetil)pirimidina.

MS: (M+H)⁺ = 223,2.

Etapa B:

- 5 A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,68 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,57 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 3,25 (p, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,87-1,57 (m, 6H).

Preparación 9bj: [2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

- 10 Una mezcla de 500 mg de la Preparación 9a1 (2,89 mmol) y 356 mg de 2,2,2-trifluoroacetamida (3,18 mmol) se calentó a 110°C durante 40 min en un reactor de microondas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-(dimetoximetil)-2-(trifluorometil)pirimidina.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,97 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,48 (s, 6H).

- 15 *Etapa B:*

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,90 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 5,87 (br s, 1H), 4,91 (d, 2H).

Preparación 9bk: [2-(metoximetil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

- 20 A partir de clorhidrato de 2-metoxiacetamida y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-(metoximetil)pirimidina.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,86 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,34 (s, 6H).

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,77 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 5,66 (t, 1H), 4,55 (d, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,36 (s, 3H).

Preparación 9bl: [2-(2-metoxietil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

A partir de clorhidrato de 3-metoxipropanamida y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxietil)pirimidina.

- 30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,78 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,80 (t, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,22 (s, 3H), 3,11 (t, 2H).

Nota: También se obtuvo 2-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-etanoamina.

MS: (M+H)⁺ = 226,2. (véase también la Etapa A de la Preparación 9bm).

Etapa B:

- 35 A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,70 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,60 (t, 1H), 4,52 (d, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,06 (t, 2H).

Preparación 9bm: [2-(2-dimetilaminoetil)pirimidin-4-il]metanol*Etapa A:*

5 A una mezcla de 1,63 g de diclorhidrato de 3-(dimetilamino)propanamida (8,67 mmol) y 1,25 g de (*E*)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-eno-2-ona (Preparación 9a1, 7,23 mmol) en 4 ml de metanol seco se le añadió metóxido de sodio (17,3 mmol) por porciones y la mezcla se agitó a 75°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró bajo presión reducida. Después se añadió agua y el residuo se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida para obtener 2-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]-*N,N*-dimetil-etanoamina.

MS: (M+H)⁺ = 226,2.

10 *Etapa B:*

1,474 g de la 2-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]-*N,N*-dimetil-etanoamina cruda obtenida en la Etapa A se agitaron con 20 ml de solución de HCl 2N a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se añadieron 1,52 g de NaOH (3,8 mmol) por porciones. El pH se ajustó a 8 utilizando una disolución de K₂CO₃ al 10%. Luego se añadieron 492 mg de borohidruro de sodio (13,0 mmol) por porciones, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se salificó (4g de NaCl) y después se extrajo con 2-Me-THF. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,69 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,64 (br s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,25 (s, 6H).

20 **Preparación 9bn: [2-(etoximetil)pirimidin-4-il]metanol***Etapa A:*

A partir de clorhidrato de 2-etoxiacetamida y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-(etoximetil)pirimidina.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,86 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,58 (q, 2H), 3,33 (s, 6H), 1,16 (t, 3H).

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,77 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 5,65 (t, 1H), 4,56 (m, 4H), 3,57 (q, 2H), 1,14 (t, 3H).

Preparación 9bo: [2-(4-clorofenil)pirimidin-4-il]metanol30 *Etapa A:*

A partir de clorhidrato de 4-clorobenzamida y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 2-(4-clorofenil)-4-(dimetoximetil)pirimidina.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,97 (d, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,39 (s, 6H).

35 *Etapa B:*

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,89 (d, 1H), 8,39 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 5,71 (t, 1H), 4,64 (d, 2H).

Preparación 9bp: [2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol40 *Etapa A:*

A partir de sal de ácido 2-metoxibenzamidinacético y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirimidina.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,93 (d, 1H), 7,55-7,44 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,37 (s, 6H).

Etapa B:

- 5 261 mg de 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirimidina (1,00 mmol) se disolvió en 2 ml de HCl en dioxano (solución 4M). Después se añadieron 2 ml de agua y esta mezcla se agitó a 50°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se añadieron 320 mg de NaOH (8,0 mmol) por porciones. El pH se ajustó a 8 utilizando una disolución de K₂CO₃ al 10%. Luego se añadieron 76 mg de borohidruro de sodio (2,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,84 (d, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 5,66 (t, 1H), 4,58 (d, 2H), 3,75 (s, 3H).

Preparación 9bp: [2-(2-piridil)pirimidin-4-il]metanol

- 15 *Etapa A:*

A partir de clorhidrato de piridin-2-carboxamida y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-(2-piridil)pirimidina.

MS: (M+H)⁺ = 232,2.

Etapa B:

- 20 A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,94 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 5,74 (t, 1H), 4,67 (d, 2H).

Preparación 9br: [2-(3-piridil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

- 25 A partir de clorhidrato de piridin-3-carboxamida y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-(3-piridil)pirimidina.

MS: (M+H)⁺ = 232,2.

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

- 30 ¹HRMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,51 (dd, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,66 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 5,73 (t, 1H), 4,67 (d, 2H).

Preparación 9bs: [2-(4-piridil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

- 35 A partir de clorhidrato de piridin-4-carboxamida y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-(4-piridil)pirimidina.

MS: (M+H)⁺ = 232,2.

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

- 40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,98 (d, 1H), 8,77 (m, 2H), 8,25 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 5,76 (t, 1H), 4,68 (d, 2H).

Preparación 9bt: [2-(3-furil)pirimidin-4-il]metanol*Etapa A:*

A partir de clorhidrato de furan-3-carboxamida y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-(3-furil)pirimidina.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,85 (d, 1H), 8,43 (br s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,36 (s, 6H).

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,77 (d, 1H), 8,39 (br s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 5,65 (t, 1H), 4,58 (d, 2H).

Preparación 9bu: [2-(3-tienil)pirimidin-4-il]metanol*Etapa A:*

A partir de clorhidrato de tiofen-3-carboxamida y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-(3-tienil)pirimidina.

- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,89 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,38 (s, 6H).

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,81 (d, 1H), 8,36 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 5,66 (t, 1H), 4,60 (d, 2H).

Preparación 9bv: [2-(2-tienil)pirimidin-4-il]metanol*Etapa A:*

A partir de clorhidrato de tiofen-2-carboxamida y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-(2-tienil)pirimidina.

- 25 MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 237,2$.

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

- ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,77 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 5,68 (t, 1H), 4,58 (d, 2H).

30 Preparación 9bw: (2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]metanol*Etapa A:*

A una mezcla agitada de 4,18 g de clorhidrato de pirazol-1-carboxamida (28,5 mmol) y 120 ml de etanol se le añadieron 4,05 g de Na_2HPO_4 (28,5 mmol) y 4,12 g de la Preparación 9a1 (23,78 mmol) y después se agitó a 85°C durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró bajo presión reducida, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-(dimetoximetil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina.

- 35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,92 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,38 (s, 6H).

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,84 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 5,77 (t, 1H), 4,63 (d, 2H).

Preparación 9bx: (2-tiazol-2-ilpirimidin-4-il)metanol

5 *Etapa A:*

A una mezcla agitada de 1,00 g de clorhidrato de tiazol-2-carboxamida (6,11 mmol) y 3 ml de metanol se le añadieron 330 mg de metóxido de sodio (6,11 mmol) y 1,05 g de la Preparación 9a1 (6,11 mmol), y después se agitó a 75°C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró bajo presión reducida. Luego se añadió salmuera y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 2-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]tiazol.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 238,2$.

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,91 (d, 1H), 8,03 (dd, 2H), 7,61 (d, 1H), 5,78 (t, 1H), 4,65 (d, 2H).

Preparación 9by: (2-bencilpirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

A partir de clorhidrato de 2-fenilacetamida y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 2-bencil-4-(dimetoximetil)pirimidina.

20 MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 245,2$.

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,71 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 5,61 (t, 1H), 4,52 (d, 2H), 4,16 (s, 2H).

25 **Preparación 9bz: [2-(fenoximetil)pirimidin-4-il]metanol**

Etapa A:

A partir de clorhidrato de 2-fenoxiacetamida y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-(fenoximetil)pirimidina.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 261,2$.

30 *Etapa B:*

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,81 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,95 (m, 3H), 5,68 (t, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,57 (d, 2H).

Preparación 9ca: (5-bromopirimidin-4-il)metanol

35 *Etapa A:*

A una solución de 3,90 g de 4-(dimetoximetil)pirimidina (25,3 mmol) en 100 ml de AcOH se le añadieron 4,15 g de acetato de sodio (50,6 mmol) y 8,08 g de bromo (50,6 mmol) y la mezcla se agitó a 40°C durante 7 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió DCM al residuo, y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión

reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 5-bromo-4-(dimetoximetil)pirimidina.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 9,18 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,40 (s, 6H).

Etapa B:

- 5 A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 9,14 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 5,49 (t, 1H), 4,62 (d, 2H).

Preparación 9cb: (5-bromo-2-metoxipirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

- 10 A partir de clorhidrato de metilcarbamidato y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-metoxipirimidina.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,66 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,92 (s, 3H) 3,33 (s, 6H).

Etapa B:

- 15 A una solución de 5,49 g de 4-(dimetoximetil)-2-metoxipirimidina (30,0 mmol) en 100 ml de AcOH se le añadieron 4,92 g de acetato de sodio (60,0 mmol) y 9,59 g de bromo (60,0 mmol) y la solución se agitó a 40°C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Después se añadió DCM al residuo y este se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 5-bromo-4-(dimetoximetil)-2-metoxipirimidina.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,79 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,40 (s, 6H).

- 20 *Etapa C:*

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,68 (s, 1H), 5,41 (t, 1H), 4,54 (d, 2H), 3,94 (s, 3H).

Preparación 9cc: [2-metoxi-5-(3-tienil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A:

- 25 A una solución de 766 mg de 5-bromo-4-(dimetoximetil)-2-metoxipirimidina (el producto de la Preparación 9cb, Etapa B, 2,91 mmol) en 15 ml de THF-agua (1:1) se le añadieron 934 mg de 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano (4,45 mmol), 1,96 g de Cs_2CO_3 (6,00 mmol) y 522 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,450 mmol) y la mezcla se calentó bajo N_2 en un reactor de microondas a 110°C durante 30 h. Después se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener 4-(dimetoximetil)-2-metoxi-5-(3-tienil)pirimidina.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 267,2$.

Etapa B:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

- 35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,62 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 5,39 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,98 (s, 3H).

Preparación 9cd: (2,6-dimetoxipirimidin-4-il)metanol

Etapa A:

- 40 A una mezcla de 12,16 g de clorhidrato de O-metilisourea (110 mmol) y 20,0 g de 4,4-dimetoxi-3-oxobutanoato de etilo (91,6 mmol) en metanol seco se le añadieron 5,94 g de metóxido de sodio (110 mmol) por porciones y la mezcla se agitó a 75°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió celite y los

componentes volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-(dimetoximetil)-2-metoxi-1H-pirimidin-6-ona.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 12,37 (br s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 1,15 (t, 6H).

Etapa B:

10 A una solución de 2,00 g de 4-(dimetoximetil)-2-metoxi-1H-pirimidin-6-ona (8,76 mmol) en 8 ml de DMF se le añadieron gota a gota 1612 mg de cloruro de fosforilo (10,5 mmol) a 0°C y la solución se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con 40 ml de DCM y se vertió sobre hielo. La capa orgánica se lavó con agua y después se secó sobre MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 30 ml de metanol y se añadieron 946 mg de metóxido de sodio (17,52 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Luego se añadió celite y los componentes volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-(dimetoximetil)-2,6-dimetoxipirimidina.

15 MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 243,2$.

Etapa C:

A partir de este material y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 6,53 (br s, 1H), 5,53 (t, 1H), 4,40 (dd, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

Preparación 9ce: (6-cloropirimidin-4-il)metanol

20 *Etapa A:*

A una solución de 3,00 g de benzoato de clorometilo (17,59 mmol) en 21 ml de MeCN se le añadieron 5,799 g de NaI (38,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El precipitado se filtró y la fase orgánica se concentró para obtener benzoato de yodometilo en forma de un aceite amarillo.

Etapa B:

25 *Preparación de zinc activado:* El zinc se lavó rápidamente con HCl al 10% seguido de agua, después etanol y luego dietil éter. El zinc activado se guardó bajo argón.

30 Un exceso de zinc activado se suspendió en 3 ml de THF, se trató con 349 mg de 1,2-dibromoetano (160 ml, 1,857 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60°C bajo argón durante 30 minutos. Después se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se trató con 154 mg de trimetilclorosilano (180 ml, 1,418 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató con 64,5 mg de LiCl (1,521 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

35 Luego se añadió una solución de benzoato de yodometilo (1,60 g, 6,11 mmol) en 3 ml de THF y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Esta mezcla de reacción se añadió a una solución de 537 mg de 4,6-dicloropirimidina (3,605 mmol) y 502 mg de tris[tris(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)fosfina]paladio(0) {Catalizador de Pd(0) Superestable} (0,180 mmol) en 6 ml de THF y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna.

40

Etapa C:

45 A una solución de 800 mg de benzoato de (6-cloropirimidin-4-il)metilo (3,217 mmol) en 32 ml de MeOH se le añadieron 17 mg de NaOMe (0,315 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener el producto indicado en el título.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 8,94 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,76 (s, 2H).

Preparación 9cf: (2-metoxi-6-metilpirimidin-4-il)metanol

- 5 A una solución de 1,00 g de 2-metoxi-6-metilpirimidina-4-carboxilato de metilo (5,49 mmol) en 15 ml de THF absoluto se le añadieron 12 ml de DIBAL-H (1M en THF) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadieron otros 12 ml de DIBAL- H. Una hora después, el exceso de DIBAL-H se extinguió con propan-2-ol y luego con agua. Después se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de NaF y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,07 (s, 1H), 5,55 (t, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Preparación 9cg: (6-fenilpirimidin-4-il)metanol

- 10 A una solución de 1,00 g de 6-fenilpirimidin-4-carboxilato de etilo (4,38 mmol) en 15 ml de MeOH se le añadieron 175 mg de NaBH₄ (4,63 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó a 70°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con una disolución acuosa saturada de K₂CO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,97 (s, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,68-7,45 (m, 4H), 5,45 (d, 2H).

Preparación 9ch: (2-cloropirimidin-4-il)metanol

- 20 A una solución de 1860 mg de 2-cloropirimidin-4-carboxilato de metilo (10,78 mmol) en 11 ml de THF se le añadieron gota a gota 21,6 ml de DIBAL- H (1M en THF, 21,6 mmol) a -70°C y la solución se agitó a esta temperatura durante 16 h. Luego se añadieron 5 ml de MeOH a -50°C y después 5 ml de agua a 0°C. La mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida y después se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): 8,60 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,79 (s, 2H).

Preparación 9da: (1-etil-1H-pirazol-5-il)metanol

- 25 *Etapa A:*

Utilizando bromoetano en el Procedimiento General 9G se obtuvo 1-etil-1H-pirazol.

Etapa B:

A partir de 1-etil-1H-pirazol y utilizando el Procedimiento General 9H se obtuvo el producto indicado en el título.

- 30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,36 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,66 (br s, 2H), 4,18 (q, 2H), 2,99 (br s, 1H), 1,42 (t, 3H).

Preparación 9db: (1-propil-1H-pirazol-5-il)metanol

Etapa A:

Utilizando 1-bromopropano en el Procedimiento General 9G se obtuvo 1-propilpirazol.

- 35 MS: (M+H)⁺ = 111,2.

Etapa B:

A partir de 1-propil-1H-pirazol y utilizando el Procedimiento General 9H se obtuvo el producto indicado en el título.

- 40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,34 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,07 (dd, 2H), 1,85 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).
MS: (M+H)⁺ = 141,2.

Preparación 9dc: [1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metanol

Etapa A:

Utilizando 1-bromopropano en el Procedimiento General 9G se obtuvo 1-isopropilpirazol.

Etapa B:

A partir de 1-isopropilpirazol y utilizando el Procedimiento General 9H se obtuvo el producto indicado en el título.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7,32 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,21 (t, 1H), 4,60 (h, 1H), 4,50 (d, 2H), 1,36 (d, 6H).
MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 141,2$.

Preparación 9dd: (1-butil-1H-pirazol-5-il)metanol

A partir de 1-butilpirazol y utilizando el Procedimiento General 9H se obtuvo el producto indicado en el título.

- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7,30 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,06 (t, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).
MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 155,2$.

Preparación 9de: [1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-5-il]metanol

Etapa A:

Utilizando 1-bromo-3-metilbutano en el Procedimiento General 9F se obtuvo 1-(3-metilbutil)-1H-pirazol.

- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7,71 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,20 (t, 1H), 4,11 (t, 2H), 1,65 (q, 2H), 1,44 (h, 1H), 0,89 (d, 6H).

Etapa B:

A partir de 1-(3-metilbutil)-1H-pirazol y utilizando el Procedimiento General 9H se obtuvo el producto indicado en el título.

- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7,30 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,25 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,08 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,55 (h, 1H), 0,90 (d, 6H).

Preparación 9df: [1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-il]metanol

A partir de 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol y utilizando el Procedimiento General 9H se obtuvo el producto indicado en el título.

- 25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7,31 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,26 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 3,96 (d, 2H), 1,24 (m, 1H), 0,51-0,24 (m, 4H).
MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 153,2$.

Preparación 9dg: (1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)metanol

Etapa A:

- 30 Utilizando bromociclopentano en el Procedimiento General 9G se obtuvo 1-ciclopentil-1H-pirazol.

Etapa B:

A partir de 1-ciclopentil-1H-pirazol y utilizando el Procedimiento General 9H se obtuvo el producto indicado en el título.

- 35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7,31 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,20 (t, 1H), 4,77 (p, 1H), 4,51 (d, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,61 (m, 2H).
MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 167,2$.

Preparación 9dh: (1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)metanol

Etapa A:

- 40 Utilizando bromociclohexano en el Procedimiento General 9G se obtuvo 1-ciclohexil-1H-pirazol. MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 151,2$.

Etapa B:

A partir de 1-ciclohexil-1*H*-pirazol y utilizando el Procedimiento General 9H se obtuvo el producto indicado en el título.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,44 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,70 (d, 2H), 4,20 (m, 1H), 2,05-1,21 (m, 10H).
MS: (M+H)⁺ = 181,2.

Preparación 9di: (1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanol*Etapa A:*

- 10 Una mezcla de 596 mg de pirazol (8,75 mmol), 2,89 g de 4-bromotetrahidropirano (17,5 mmol) y 1,47 g de bicarbonato de sodio (17,5 mmol) se agitó a 120°C durante 10 días. Una vez completada esta agitación, la mezcla se diluyó con dietil éter (30 ml), el precipitado se filtró y los componentes volátiles se eliminaron bajo presión reducida a temperatura ambiente. El aceite crudo se diluyó con dietil éter (20 ml) y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: diclorometano:etanol = 100:1) para obtener 1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol.

- 15 MS: (M+H)⁺ = 153,2.

Etapa B:

A partir de 1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol y utilizando el Procedimiento General 9H se obtuvo el producto indicado en el título.

- 20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,46 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,12 (dd, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).
MS: (M+H)⁺ = 183,1.

Preparación 9dj: {1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-pirazol-5-il}metanol*Etapa A:*

- 25 Una mezcla de 5 g de 1*H*-pirazol (79,44 mmol), 11,64 g de clorhidrato de 2-cloro-*N,N*-dimetiletilamina (80,79 mmol) y 30,0 g de carbonato de potasio (220,32 mmol) en 100 ml de DMF se agitó a 60°C durante 14 horas. Una vez completada esta agitación, los componentes volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con cloroformo (100 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con etanol (20 ml) y se añadieron 34 ml de HCl (5N en EtOH). El precipitado se filtró, se lavó con dietil éter y se secó para obtener *N,N*-dimetil-2-(1*H*-pirazol-1-il)-etanamina.

- 30 MS: (M+H)⁺ = 140,2.

Etapa B:

A partir de *N,N*-dimetil-2-(1*H*-pirazol-1-il)etanamina y utilizando el Procedimiento General 9H se obtuvo el producto indicado en el título.

- 35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,47 (br s, 1H), 6,25 (br s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,21 (s, 6H).
MS: (M+H)⁺ = 170,1.

Preparación 9dk: [1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol*Etapa A:*

- 40 Utilizando 1-(bromometil)-4-metoxibenceno en el Procedimiento General 9G se obtuvo 1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol.

Etapa B:

A partir de 1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol y utilizando el Procedimiento General 9H se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,47 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,24 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).
MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 219,1$.

Preparación 9dl: [1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazol-5-il]metanol

5 *Etapa A:*

Utilizando 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano en el Procedimiento General 9F se obtuvo 1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazol.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7,75 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,24 (t, 1H), 4,19 (t, 2H), 2,26-2,13 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

10 *Etapa B:*

A partir de 1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazol y utilizando el Procedimiento General 9H se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7,36 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,29 (br s, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,31-2,18 (m, 2H), 1,99 (m, 2H).

15 **Preparación 9dm: (1-pentil-1H-pirazol-5-il)metanol**

Etapa A:

Utilizando 1-bromopentano en el Procedimiento General 9F se obtuvo 1-pentil-1H-pirazol.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7,70 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,20 (t, 1H), 4,08 (t, 2H), 1,75 (p, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 0,84 (t, 3H).

20 *Etapa B:*

A partir de 1-pentil-1H-pirazol y utilizando el Procedimiento General 9H se obtuvo el producto indicado en el título.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7,31 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,25 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,05 (t, 2H), 1,74 (p, 2H), 1,34-1,17 (m, 4H), 0,86 (t, 3H).

25 **Preparación 9dn y Preparación 9do: (1R o S)-1-(1-pentil-1H-pirazol-5-il)etanol y (1S o R)-1-(1-pentil-1H-pirazol-5-il)metanol**

A una solución de 2,00 g de 1-pentil-1H-pirazol (Preparación 9dm, Etapa A, 14,47 mmol) en 30 ml de THF seco se le añadieron gota a gota 10 ml de *n*-BuLi (1,6M, 16 mmol) a -78°C y la mezcla se agitó durante 1 h a esta temperatura. Luego se añadieron gota a gota 848 mg de acetaldehído (20,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 90 minutos a -78°C . La mezcla se vertió en una disolución acuosa saturada de NH_4Cl enfriada. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 1-(2-pentilpirazol-3-il)etanol.

35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 7,30 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 1,75 (p, 2H), 1,41 (d, 3H), 1,35-1,15 (m, 4H), 0,86 (t, 3H).

Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía quiral, *columna*: AD, *eluyentes*: heptano/EtOH. El producto que se eluyó antes se recogió como Preparación 9dn, y el producto que se eluyó después se recogió como Preparación 9do.

Preparación 9dp: [1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-il]metanol

40 *Etapa A:*

A partir de 5-(dimetoximetil)-1H-pirazol (Preparación 9a5) y 1-bromo-2-metoxietano y utilizando el Procedimiento General 9F se obtuvo 5-(dimetoximetil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,40 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,24 (s, 6H), 3,22 (s, 3H).

Nota: También se obtuvo 3-(dimetoximetil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol.

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,65 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,24 (s, 6H), 3,21 (s, 3H).

Etapa B:

A partir de 5-(dimetoximetil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol y utilizando el Procedimiento General 9B se obtuvo el producto indicado en el título.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,33 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,22 (t, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,20 (s, 3H).

Preparación 9dq: [1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-5-il]metanol

Etapa A:

A partir de 5-(dimetoximetil)-1H-pirazol (Preparación 9a5) y 1-bromo-3-metoxipropano y utilizando el Procedimiento General 9F se obtuvo 5-(dimetoximetil)-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,40 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,25 (s, 6H), 3,23 (s, 3H), 1,96 (m, 2H).

Nota: También se obtuvo 3-(dimetoximetil)-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,66 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,23 (s, 6H), 3,21 (s, 3H), 1,97 (m, 2H).

20 *Etapa B:*

A partir de 5-(dimetoximetil)-1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol y utilizando el Procedimiento General 9B se obtuvo el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,33 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,24 (t, 1H), 4,48 (d, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,97 (m, 2H).

25 Preparación 9dr: [1-(2-etoxietil)-1H-pirazol-5-il]metanol

Etapa A:

A partir de 5-(dimetoximetil)-1H-pirazol (Preparación 9a5) y 1-bromo-2-etoxietano y utilizando el Procedimiento General 9F se obtuvo 5-(dimetoximetil)-1-(2-etoxietil)-1H-pirazol.

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,40 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,24 (s, 6H), 1,06 (t, 3H).

Nota: También se obtuvo 3-(dimetoximetil)-1-(2-etoxietil)pirazol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,65 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,39 (q, 2H), 3,24 (s, 6H), 1,05 (t, 3H).

Etapa B:

35 A partir de 5-(dimetoximetil)-1-(2-etoxietil)-1H-pirazol y utilizando el Procedimiento General 9B se obtuvo el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,33 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,20 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,38 (q, 2H), 1,05 (t, 3H).

Preparación 9ds: {1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-pirazol-5-il}metanol

40 *Etapa A:*

A partir de 5-(dimetoximetil)-1*H*-pirazol (Preparación 9a5) y 1-(2-bromoetoxi)-2-metoxietano y utilizando el Procedimiento General 9F se obtuvo 5-(dimetoximetil)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1*H*-pirazol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,40 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,25 (s, 6H), 3,21 (s, 3H).

- 5 *Nota:* También se obtuvo 3-(dimetoximetil)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1*H*-pirazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,66 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,24 (s, 6H), 3,21 (s, 3H).

Etapa B:

- 10 A partir de 5-(dimetoximetil)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1*H*-pirazol y utilizando el Procedimiento General 9B se obtuvo el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,33 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,19 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,20 (s, 3H).

Preparación 9dt: (1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-5-il)metanol

Etapa A:

- 15 A partir de clorhidrato de *ter*.-butilhidrazina y utilizando el Procedimiento General 9D se obtuvo 1-*ter*.-butil-5-(dimetoximetil)-1*H*-pirazol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,34 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,24 (s, 6H), 1,57 (s, 9H).

Nota: También se obtuvo 1-*ter*.-butil-3-(dimetoximetil)-1*H*-pirazol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,75 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,24 (s, 6H), 1,50 (s, 9H).

- 20 *Etapa B:*

A partir de 1-*terc*-butil-5-(dimetoximetil)-1*H*-pirazol y utilizando el Procedimiento General 9B se obtuvo el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,27 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,61 (d, 2H), 1,56 (s, 9H).

Preparación 9du: [1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol

- 25 *Etapa A:*

A partir de 2,2,2-trifluoroetilhidrazina (70 p/p% en agua) y utilizando el Procedimiento General 9D en ausencia de metóxido de sodio se obtuvo 5-(dimetoximetil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 6,83 (t, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,40 (d, 6H), 2,88 (m, 1H), 2,50 (m, 1H).

- 30 *Etapa B:*

A partir de 5-(dimetoximetil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ol y utilizando el Procedimiento General 9B se obtuvo el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,48 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,46 (t, 1H), 5,08 (q, 2H), 4,56 (d, 2H).

- 35 **Preparación 9dv: [1-(ciclohexilmetil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol y Preparación 9dw: [1-(ciclohexilmetil)-1*H*-pirazol-3-il]metanol**

Etapa A:

A partir de clorhidrato de ciclohexilmetilhidrazina y utilizando el Procedimiento General 9D se obtuvo 1-(ciclohexilmetil)-5-(dimetoximetil)-1*H*-pirazol. Este producto se eluyó primero.

- 40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,38 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,24 (s, 6H), 1,89 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,48 (d, 2H), 1,16 (m, 2H), 0,95 (dd, 2H).

Nota: El producto que se eluyó en segundo lugar fue el 1-(ciclohexilmetil)-3-(dimetoximetil)-1*H*-pirazol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,64 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,23 (s, 6H), 1,77 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,47 (d, 2H), 1,16 (m, 2H), 0,92 (dd, 2H).

Etapa B1:

- 5 A partir de 1-(ciclohexilmetil)-5-(dimetoximetil)-1*H*-pirazol y utilizando el Procedimiento General 9B se obtuvo [1-(ciclohexilmetil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,31 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,24 (t, 1H), 4,48 (d, 2H), 3,90 (d, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,69-1,55 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,15 (m, 3H), 0,96 (m, 2H).

Etapa B2:

- 10 A partir de 1-(ciclohexilmetil)-3-(dimetoximetil)-1*H*-pirazol y utilizando el Procedimiento General 9B se obtuvo [1-(ciclohexilmetil)-1*H*-pirazol-3-il]metanol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,56 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,94 (t, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,85 (d, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,15 (m, 3H), 0,91 (m, 2H).

Preparación 9ea: [6-(2-furil)-2-piridil]metanol

- 15 A una solución de 940 mg de (6-bromo-2-piridil)metanol (5,00 mmol) en 20 ml de dioxano se le añadieron 1,94 g de 2-(2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (10,0 mmol), 4,89 g de Cs₂CO₃ (15,0 mmol) y 577 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,50 mmol), y la solución se agitó bajo N₂ a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto indicado en el título.

- 20 MS : (M+H)⁺ = 176,2.

Preparación 9eb: [6-(2-tienil)-2-piridil]metanol

- 25 A una solución de 624 mg de (6-bromo-2-piridil)metanol (3,30 mmol) en 15 ml de dioxano se le añadieron 850 mg de ácido 2-tienilbórico (6,60 mmol), 3,25 g de Cs₂CO₃ (10,0 mmol) y 385 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,33 mmol), y la solución se agitó bajo N₂ a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el producto indicado en el título.

MS: (M+H)⁺ = 192,2.

Preparación 9ec: (1-butil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metanol

Etapa A:

- 30 A una solución de 690 mg de 1*H*-[1,2,3]triazol (10,0 mmol) en 5 ml de DMF se le añadieron 1,50 g de K₂CO₃ (11,0 mmol) y 1,50 g de bromobutano (11,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. Los regioisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes: primero se eluyó 2-butil-2*H*-[1,2,3]triazol y después 1-butil-1*H*-[1,2,3]triazol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) de 1-butil-1*H*-[1,2,3]triazol: 7,62 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,87 (m, 3H).

Etapa B:

- 40 A una solución enfriada de 428 mg de 1-butil-1*H*-[1,2,3]triazol (3,40 mmol) en 15 ml de THF bajo N₂ se le añadieron 2,35 ml de BuLi (1,6M, 3,74 mmol) a -78°C, y la solución se agitó durante 15 min. Luego se añadieron 0,300 ml de DMF (3,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después se vertió sobre 50 ml de hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 20 ml de EtOH y se añadieron 250 mg de borohidruro de sodio (6,50 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h a esta temperatura y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego se añadió 1 ml de agua y los componentes volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con

salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener el producto indicado en el título.

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,59 (s, 1H), 5,46 (t, 1H), 4,58 (d, 2H), 4,32 (t, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 0,90 (m, 3H).

Preparación 9ed: [1-(3-metoxipropil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]metanol

Etapa A:

10 A una solución de 690 mg de 1H-[1,2,3]triazol (10,0 mmol) en 5 ml de acetonitrilo se le añadieron 1,50 g de K₂CO₃ (11,0 mmol) y 1,68 g de 1-bromo-3-metoxipropano (11,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. Los regioisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes: primero se eluyó 2-(3-metoxipropil)-1H-[1,2,3]triazol y después 1-(3-metoxipropil)-1H-[1,2,3] triazol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) de 1-(3-metoxipropil)-1H-[1,2,3]triazol: 8,12 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 4,42 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,04 (m, 2H).

15 *Etapa B:*

A una solución enfriada de 378 mg de 1-(3-metoxipropil)-1H-[1,2,3]triazol (2,70 mmol) en 12 ml de THF bajo N₂ se le añadieron 1,90 ml de BuLi (1,6M, 3,04 mmol) a -78°C, y la solución se agitó durante 30 min. Luego se añadieron 0,220 ml de DMF (3,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después se vertió sobre 40 ml de hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 16 ml de EtOH y se añadieron 200 mg de borohidruro de sodio (5,29 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a esta temperatura y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después se añadió 1 ml de agua y los componentes volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener el producto indicado en el título.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,60 (s, 1H), 5,46 (t, 1H), 4,57 (d, 2H), 4,37 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,04 (m, 2H).

Preparación 9ee: (1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol

30 *Etapa A:* (Tang, Bo-Xiao y col. *Synthesis* 2008, 1707)

Una mezcla de 207 mg de 1H-[1,2,3]triazol (3,00 mmol), 735 mg de yodobenceno (3,60 mmol), 57 mg de óxido de cobre (I) (0,60 mmol), 216 mg de 1,10-fenantrolina (1,20 mmol) y 2,35 g de hidrato de TBAF (9,00 mmol) se calentó a 115°C durante 22 h bajo argón. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 1-fenil-1H-[1,2,3]triazol.

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,84 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,49 (m, 1H).

Etapa B:

40 A una solución enfriada de 216 mg de 1-fenil-1H-[1,2,3]triazol (1,50 mmol) en 7 ml de THF bajo N₂ se le añadieron 1,00 ml de BuLi (1,6M, 1,60 mmol) a -78°C, y la solución se agitó durante 15 min. Luego se añadieron 0,130 ml de DMF (1,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Después se vertió sobre 30 ml de hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 9 ml de EtOH y se añadieron 111 mg de borohidruro de sodio (2,94 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h a esta temperatura y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego se añadió 1 ml de agua y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto indicado en el título.

45 MS: (M+H)⁺ = 176,2.

Preparación 9ef: [1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]metanol*Etapa A:*

5 A una solución de 2,50 g de 1H-[1,2,3]triazol-5-carboxilato de etilo (17,7 mmol) en 20 ml de acetonitrilo y en 3 ml de DMF se le añadieron 3,19 g de K₂CO₃ (23,1 mmol) y 3,20 g de 1-bromo-2-metoxietano (23,1 mmol) y la mezcla se agitó a 35°C durante 24 h. Después, la mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. Los regioisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes: primero se eluyó 2-(2-metoxietil)-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxilato de etilo seguido por 1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de etilo.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) de 1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de etilo: 8,22 (s, 1H), 4,59 (t, 2H), 4,43 (q, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,42 (t, 3H).

Etapa B:

15 A una solución de 223 mg de 1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de etilo (1,12 mmol) en 5 ml de EtOH se le añadieron 105 mg de borohidruro de sodio (2,78 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h a esta temperatura y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego se añadió 1 ml de agua y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se digirió con DCM, los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el producto indicado en el título en forma de un aceite amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,64 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,61 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,37 (s, 3H).

Preparación 9eg: 4-(2-hidroxietil)-1-metilpiperazin-2-ona

20 A una mezcla de 450 mg de 1-metilpiperazin-2-ona (3,00 mmol) y 1,00 g de K₂CO₃ (7,24 mmol) en 5 ml de THF se le añadió 1 ml de 2-bromoetanol (14,1 mmol) y la mezcla se agitó a 65°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH para obtener 4-(2-hidroxietil)-1-metilpiperazin-2-ona.

MS: (M+H)⁺ = 159,4.

25 Preparación 9eh: 2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]etanol*Etapa A:*

30 A una solución de 5,208 g de 2-piperazin-1-iletanol (40 mmol) en 250 ml de etanol seco se le añadieron 8,063 g de 4-dimetilaminopiridina (66 mmol) y 12,1 ml de 2,2,2-trifluoroacetato de (2,2,2-trifluoroacetilo) (87 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener 2,2,2-trifluor-1-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etanol.

Etapa B:

35 A una mezcla de 3,300 g de 2,2,2-trifluor-1-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etanol (14,6 mmol) y 1,988 g de imidazol (29,2 mmol) en 50 ml de THF se le añadieron gota a gota 4,7 ml de cloro(triisopropil)silano (21,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después, los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 2,2,2-trifluor-1-[4-(2-triisopropilsililoxietil)piperazin-1-il]etanol.

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 166 (5), 195 (100), 339 (11), 382 (1, [M⁺]).

40 Etapa C:

45 A una solución de 1,55 g de 2,2,2-trifluor-1-[4-(2-triisopropilsililoxietil)piperazin-1-il]etanol (4,0 mmol) en 15 ml de THF se le añadieron 12 ml de BH₃ X THF (1,0M en THF, 12 mmol) bajo agitación y la solución se calentó a 45°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de BH₃ se descompuso mediante la adición de MeOH. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se coevaporó de nuevo con MeOH. Después, el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener triisopropil-[2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]etoxi] silano.

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 138 (7), 165 (5), 181 (100) 325 (9), 368 (4, [M⁺]).

Etapa D:

5 A una solución de 0,536 g de triisopropil-[2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]etoxi]silano (1,45 mmol) en 10 ml de THF se le añadieron 1,52 ml de TBAF (1,0 M en THF) y la solución se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,64 (t, 2H), 3,06 (br s, 2H), 2,98 (q, 2H), 2,78-2,68 (m, 4H), 2,63-2,53 (m, 5H).

Preparación 9ei: 2-[4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il]etanol

10 *Etapa A:*

15 A una solución de 3,254 g de 2-piperazin-1-iletanol (25 mmol) en 60 ml de etanol seco se le añadieron 7,82 g de 4-dimetilaminopiridina (64 mmol) y 8 ml de 2,2-difluoroacetato de (2,2-difluoroacetilo) (64 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Más tarde se añadió una segunda porción de 7,82 g de 4-dimetilaminopiridina (64 mmol) y 8 ml de 2,2-difluoroacetato de (2,2-difluoroacetilo) (64 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener 2,2-difluor-1-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etanol.

Etapa B:

20 1,800 g de 2,2-difluor-1-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etanol (8,65 mmol) y 1,178 g de imidazol (17,3 mmol) se disolvieron en 25 ml de THF. Luego se añadieron gota a gota 2,8 ml de cloro(triisopropil)silano (13,0 mmol) a la solución, que se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después, los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 2,2-difluor-1-[4-(2-triisopropilsililoxietil)piperazin-1-il]etanol.

25 MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 148 (4), 177 (100), 321 (5), 364 (1, [M⁺]).

Etapa C:

30 A una solución de 1,40 g de 2,2-difluor-1-[4-(2-triisopropilsililoxietil)piperazin-1-il]etanol (3,84 mmol) en 15 ml de THF se le añadieron 7,7 ml de BH₃ X THF (1,0 M en THF) bajo agitación y la mezcla se calentó a 45°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, el exceso de BH₃ se descompuso mediante la adición de MeOH. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se coevaporó de nuevo con MeOH. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 2-[4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il]etoxitriisopropilsilano.

35 MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 59 (5), 70 (7), 97 (5), 120 (9), 147 (3), 163 (100), 307 (3) 350 (1, [M⁺]).

Etapa D:

40 A una solución de 0,547 g de 2-[4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il]etoxitriisopropil-silano (1,56 mmol) en 10 ml de THF se le añadieron 1,64 ml de TBAF (1,0M en THF) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener el producto indicado en el título.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 5,87 (tt, 1H), 3,60 (t, 2H), 2,74 (td, 2H), 2,66-2,41 (m, 10H).

Preparación 9ej: [2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metanol

Etapa A: N'-hidroxi-4-metoxi-2-(trifluorometil)benzamidina

45 Un eq. de clorhidrato de hidroxilamina se disolvió en MeOH (1 ml/mmol) y se añadió 1 eq. de NaHCO₃. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después se añadió (4-metoxi-2-

(trifluorometil)benzocitrilo y la mezcla se calentó a reflujo hasta que ya no se observó ninguna conversión. El MeOH se evaporó parcialmente y el residuo se filtró y se secó bajo presión reducida.

Etapa B: 4-(dimetoximetil)-2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]pirimidina

5 Utilizando el Procedimiento General 9C y este producto intermedio, se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]pirimidina.

HRMS calculada para $C_{15}H_{15}N_2O_3F_3$: 328,1035, hallada: 329,1099 (M+H).

1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 3,35 (s, 6H), 3,91 (s, 3H), 5,31 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,96 (d, 1H).

10 ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6): 54,1, 56,3, 103,0, 107,7, 112,9, 116,8, 124,1, 129,1, 130,6, 134,1, 158,7, 160,3, 165,0, 165,5.

Etapa C: [2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metanol

A partir de 4-(dimetoximetil)-2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]pirimidina y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo la Preparación 9ej.

MS: (M+H)⁺ = 285,2.

15 **Preparación 9ek: [1-(4-piridilmetil)pirazol-5-il]metanol**

Etapa A: 4-[[5-(dimetoximetil)pirazol-1-il]metil]piridina

A partir de diclorhidrato de (hidrazinometil)piridina y utilizando el Procedimiento General 9D se obtuvo 4-[[5-(dimetoximetil)pirazol-1-il]metil]piridina.

20 1H RMN: (500 MHz, DMSO- d_6): 3,17 (s, 6H), 5,40 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 8,50 (d, 2H).

^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6): 52,2, 53,3, 97,3, 106,7, 122,3, 139,0, 140,0, 147,1, 150,1.

Etapa B: [2-(4-piridilmetil)pirazol-3-il]metanol

A partir de 4-[5-(dimetoximetil)pirazol-1-il]piridina y utilizando el Procedimiento General 9B se obtuvo la Preparación 9ek.

25 1H RMN: (500 MHz, DMSO- d_6) = 4,46 (d, 2H), 5,35 (br, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 7,04 (dm, 2H), 7,43 (d, 1H), 8,49 (dm, 2H).

^{13}C RMN: (125 MHz, DMSO- d_6) = 51,6, 54,3, 105,9, 122,4, 138,9, 143,5, 147,2, 150,1.

Preparación 9el: [1-(2-metoxifenil)pirazol-3-il]metanol y Preparación 9em: [1-(2-metoxifenil)pirazol-5-il]metanol

30 *Etapa A: 3-(dimetoximetil)-1-(2-metoxifenil)pirazol y 5-(dimetoximetil)-1-(2-metoxifenil)pirazol*

A partir de clorhidrato de 2-metoxifenilhidrazina y utilizando el Procedimiento General 9D se obtuvo 3-(dimetoximetil)-1-(2-metoxifenil)pirazol como el producto que se eluyó primero.

MS: (M+H)⁺ = 249,2.

El producto que se eluyó en segundo lugar consistió en 3-(dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirazol.

35 MS: (M+H)⁺ = 249,2.

Etapa B1: [1-(2-metoxifenil)pirazol-3-il]metanol

A partir de 3-(dimetoximetil)-1-(2-metoxifenil)pirazol y utilizando el Procedimiento General 9B se obtuvo [1-(2-metoxifenil)pirazol-3-il]metanol como Preparación 9el.

40 1H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,08 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,06 (td, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,13 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,86 (s, 3H).

Etapa B2: [1-(2-metoxifenil)pirazol-5-il]metanol

A partir de 5-(dimetoximetil)-1-(2-metoxifenil)pirazol y utilizando el Procedimiento General 9B se obtuvo [1-(2-metoxifenil)pirazol-5-il]metanol como Preparación 9em.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,55 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,07 (td, 1H), 6,35 (m, 1H), 5,14 (t, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,75 (s, 3H).

5 **Preparación 9en: [1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol-5-il]metanol y Preparación 9eo: [1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol-3-il]metanol**

Etapa A: 5-(dimetoximetil)-1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol y 3-(dimetoximetil)-1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol

A partir de clorhidrato de (2-metoxifenil)metilhidrazina y utilizando el Procedimiento General 9D se obtuvo 5-(dimetoximetil)-1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol como el producto que se eluyó primero.

10 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 3,19 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,56 (dm 1H), 6,84 (m, 1H), 7,01 (dm, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,46 (d, 1H).
¹³C RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 48,2, 53,1, 55,2, 97,2, 106,2, 111,0, 120,7, 128,0, 129,1, 138,5.

El producto que se eluyó en segundo lugar consistió en 3-(dimetoximetil)-1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol.

15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 3,23 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 5,33 (s, 1H), 6,22 (d, 1H), 6,82 (dm, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,03 (dm, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,69 (d, 1H).
¹³C RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 50,5, 52,9, 55,9, 99,8, 104,0, 111,3, 120,8, 129,0, 129,6, 131,6.

Etapa B1: [2-[(2-metoxifenil)metil]pirazol-3-il]metanol

A partir de 5-(dimetoximetil)-1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol y utilizando el Procedimiento General 9B se obtuvo [1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol-5-il]metanol como Preparación 9en.

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,39 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,29 (m, 2H), 5,28 (m, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,83 (s, 3H).

Etapa B2: [1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol-3-il]metanol

A partir de 3-(dimetoximetil)-1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol y utilizando el Procedimiento General 9B se obtuvo [1-[(2-metoxifenil)metil]pirazol-3-il]metanol como Preparación 9eo.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,63 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,19 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,97 (t, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,82 (s, 3H).

Preparación 9ep: [1-(2-etoxietil)pirazol-5-il]metanol

Etapa A: 5-(dimetoximetil)-1-(2-etoxietil)pirazol

30 A partir de 5-(dimetoximetil)-1H-pirazol (Preparación 9a5) y 2-bromoetil etil éter y utilizando el Procedimiento General 9F se obtuvo 5-(dimetoximetil)-1-(2-etoxietil)pirazol.

MS: (M+H)⁺ = 215,2.

Etapa B: [1-(2-etoxietil)pirazol-5-il]metanol

A partir de 5-(dimetoximetil)-1-(2-etoxietil)pirazol y utilizando el Procedimiento General 9B se obtuvo [2-(2-etoxietil)pirazol-3-il]metanol (Preparación 9ep).

35 HRMS calculada para C₈H₁₄N₂O₂: 170,1055, hallada: 171,1135 (M+H).

Preparación 9eq: [2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metanol

Etapa A: 2-fluor-N'-hidroxibenzamidina

40 11,48 g (165 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 13,87 g (165 mmol) de NaHCO₃ se disolvieron en 120 ml de MeOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añadieron 10 g (82,6 mmol) de 2-fluorobenzonitrilo y la mezcla se agitó a 75°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. El disolvente se evaporó parcialmente, el residuo se filtró y se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró.

Después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida.

Etapa B: 2-fluorobenzamidina

- 5 12,67 g de 2-fluor-*N'*-hidroxibenzamidina (81,55 mmol) se disolvieron en AcOH a 0°C y se añadieron 9,24 ml (97,86 mmol) de Ac_2O . La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se añadieron 630 mg de Pd/C al 10% y la mezcla se agitó bajo 4 bar de H_2 hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se filtró a través de celite y los componentes volátiles se eliminaron en vacío obtener 2-fluorobenzamidina.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 139,4$.

10 *Etapa C: 4-(dimetoximetil)-2-(2-fluorofenil)pirimidina*

A partir de 2-fluorobenzamidina y utilizando el Procedimiento General 9C se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-(2-fluorofenil)pirimidina.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 249,2$.

Etapa D: [2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metanol

- 15 A partir de 4-(dimetoximetil)-2-(2-fluorofenil)pirimidina y utilizando el Procedimiento General 9A se obtuvo [2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9eq).

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 205,2$.

Preparación 9er: [2-[2-(trideuteriometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metanol

Etapa A: N',2-dihidroxibenzamidina

- 20 17,5 g de $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (252 mmol) se disolvieron en 250 ml de metanol. Luego se añadieron 21,1 g de NaHCO_3 (252 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadieron 15,0 g de 2-hidroxibenzonitrilo (126 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad. Luego se añadieron 75 ml de agua y se extrajo con 3 x 75 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 para obtener cristales de color marrón amarillento claro.
- 25

MS (ESI+): 153,2

Etapa B: 2-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]fenol

- 30 18,0 g de *N'*-hidroxi-2-metoxibenzamidina (118 mmol) se disolvieron en 350 ml de ácido acético y después se añadieron gota a gota 13,4 ml de anhídrido acético (14,49 g, 141,9 mmol) a 40°C. Después, la mezcla se agitó a 50°C durante 45 minutos para alcanzar un 100% de conversión mediante HPLC. Luego se añadieron 1,26 g de Pd/C (7 m/m%, Pd sobre C, N° Catálogo Strem: 46-1900) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de 4 bar de H_2 durante 4 horas para alcanzar un 100% de conversión. Después se filtró a través de celite y se lavó con ácido acético, y el filtrado se concentró hasta sequedad. Luego se añadieron 20 ml de dietil éter al producto crudo y la mezcla así obtenida se sometió a sonicación durante 10 minutos. La mezcla se filtró y los precipitados se lavaron con 30 ml de dietil éter y después se secaron para obtener cristales de color amarillo claro. La sal de ácido acético amidina obtenida se utilizó sin ninguna purificación adicional.
- 35 La amidina cruda se disolvió en 350 ml de metanol. Luego se añadieron 16,0 g de metóxido de sodio (295 mmol) por porciones a temperatura ambiente. Después se añadieron 28,7 g de (E)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxi-but-3-eno-2-ona (Preparación 9a1) (166 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 40 3 horas. Los componentes volátiles se evaporaron. Luego se añadieron 150 ml de salmuera y el pH se ajustó a un valor 6 utilizando HCl 2N. La mezcla se extrajo con 3 X 150 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto indicado en el título en forma de un aceite amarillo.

- 45 MS (ESI+): 247,2

Etapa C: 4-(dimetoximetil)-2-[2-(trideuteriometoxi)fenil]pirimidina

A una solución de 5,06 g de 2-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]fenol (20,5 mmol) en 60 ml de DMF se le añadieron 7,70 g de carbonato de cesio (23,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y luego a 35°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida (55°C, 10 mbar), después se añadieron 60 ml de salmuera, y se extrajo con 3 x 60 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes.

MS (ESI+): 264,2

Etapa D: [2-[2-(trideuteriometoxi)fenil]pirimidin-4-il]metanol

Se diluyó HCl 5N (22 ml, 1,2 ml/mmol) con dioxano 22 ml (1,2 ml/mmol). Luego se añadieron 4,81 g de 4-(dimetoximetil)-2-[2-(trideuteriometoxi)fenil]pirimidina (18,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo argón a 50°C durante 16 h para alcanzar un 98% de conversión mediante HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. El pH se ajustó a 9 mediante la adición por porciones de 5,6 g de hidróxido de sodio (140 mmol) y una disolución (acuosa al 10%) de K₂CO₃. Después se añadieron 795 mg de borohidruro de sodio (1,15 eq. 21 mmol) por porciones a 0°C a la mezcla de reacción y ésta se agitó durante 30 min. Luego se añadieron 20 ml de salmuera y se extrajo con 2 x 60 ml de acetato de etilo. Después se añadieron a la fase acuosa 30 ml de una disolución saturada de NH₄Cl, y se extrajo de nuevo con 2 x 60 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo en una columna ISCO 80 g sílica gold utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener Preparación 9er en forma de cristales blancos.

MS (ESI+): 220,2

Preparación 10a: (2R)-2-[(5S_a)-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metil-sulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo

1,77 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8a) (2,5 mmol), 1,17 g de (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9aa) (7,5 mmol) y 1,97 g de PPh₃ (7,5 mmol) se disolvieron en 50 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 1,74 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (7,5 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 8,70 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,31 (d, 1H), 5,47 (dd, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,12 (dd, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,56 (dd, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,46 (br s, 4H), 2,24 (br s, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).
HRMS calculada para C₄₃H₄₄ClFN₆O₅S₂: 842,2487, hallada: 843,2660 (M+H).

Preparación 10b: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo

0,975 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8b) (1,5 mmol), 0,702 g de (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9aa) (4,5 mmol) y 1,180 g de PPh₃ (4,5 mmol) se disolvieron en 50 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 1,036 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (4,5 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida, se añadió Et₂O y la mezcla se agitó se sometió a sonicación. Los cristales bancos precipitados se filtraron y se lavaron con Et₂O. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 8,69 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,30 (dd, 2H), 7,23 (t, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,29 (dd, 1H), 5,47 (dd, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,19 (t, 1H), 4,15 (t, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,13 (d, 1H), 2,64 (t, 2H), 2,56 (d, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,85 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).
HRMS calculada para C₄₀H₃₉ClFN₅O₅S₂: 787,2065, hallada: 788,2148 (M+H).

Preparación 10c: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metil-sulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo

1,39 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8c) (2,00 mmol), 0,94 g de (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9aa) (6,00 mmol) y 1,57 g de PPh₃ (6,00 mmol) se disolvieron en 40 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 1,38 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (6,00 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8,70 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,00 (dm, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,35 (dm, 1H), 5,89 (dd, 1H), 5,71 (t, 1H), 5,48 (dd, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,50 (br s, 4H), 2,49 (dd, 1H), 2,27 (br s, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).
HRMS calculada para C₄₁H₄₂ClFN₆O₆S₂: 832,2280, hallada: 833,2332 (M+H).

Preparación 10d: (2R)-2-[(5S_a)-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo

1,80 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8p) (2,5 mmol), 1,17 g de (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9aa) (7,5 mmol) y 1,97 g de PPh₃ (7,5 mmol) se disolvieron en 50 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 1,74 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (7,5 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes.

HRMS calculada para C₄₄H₄₆ClFN₆O₅S₂: 856,2644, hallada: 857,2743 (M+H).

Preparación 10e: (2R)-2-[(5R_a)-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo

1,77 g de (2R)-2-[(5R_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8q) (2,5 mmol), 1,17 g de (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9aa) (7,5 mmol) y 1,97 g de PPh₃ (7,5 mmol) se disolvieron en 50 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 1,74 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (7,5 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes.

MS: (M+H) = 843,2

Preparación 10f: (2S)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo

1,77 g de (2S)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8r) (2,5 mmol), 1,17 g de (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9aa) (7,5 mmol) y 1,97 g de PPh₃ (7,5 mmol) se disolvieron en 50 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 1,74 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (7,5 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes.

MS: (M+H) = 843,2

Preparación 11a: (2R)-2-[5-(3-cloro-2-etil-4-hidroxifenil)-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (mezcla de diastereoisómeros)

403 mg de (2R)-2-[5-bromo-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4e) (0,80 mmol), 371 mg de [2-cloro-3-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]triisopropilsilano (Preparación 5e) (0,85 mmol), 57 mg de Ataphos (0,08 mmol) y 652 mg de Cs₂CO₃ (2,00 mmol) se disolvieron en 8 ml de dioxano y 2 ml de agua. La mezcla se calentó a 110°C durante 15 minutos mediante irradiación de microondas. Después se añadió agua y el pH se ajustó a un valor 6 con HCl 2M. Luego se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en fase inversa, utilizando MeCN como eluyente para obtener (2R)-2-[5-(3-

cloro-2-etil-4-triisopropilsililoxifenil)-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (MS (M+H): 735,2). Después se disolvió en 2 ml de tolueno, se añadieron 0,45 ml de TBAF (0,45 mmol) en THF 1M y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Luego se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 11a como una mezcla de diastereoisómeros.

MS (M+H): 579,2 para los dos diastereoisómeros.

Preparación 11b: (2*R*)-2-[5-(3-fluor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (mezcla de diastereoisómeros)

503 mg de (2*R*)-2-[5-bromo-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)-propanoato de etilo (Preparación 4e) (1,00 mmol), 378 mg de 2-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5g) (1,50 mmol), 21 mg de Ataphos (0,03 mmol) y 652 mg de Cs₂CO₃ (2,00 mmol) se disolvieron en 8 ml de dioxano y 2 ml de agua. La mezcla se calentó a 110°C durante 10 minutos mediante irradiación de microondas. Después se añadió agua y el pH se ajustó a un valor 6 con HCl 2M. Luego se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 11b como una mezcla de diastereoisómeros.

MS (M+H): 549,0, (M-H): 547,0 para los dos diastereoisómeros.

Preparación 12: 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidina

25,00 g de 4-cloro-5-yodotieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 1c) (84,31 mmol), 39,94 g de 1-[2-[2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina (Preparación 5b) (101,2 mmol) y 53,69 g de K₃PO₄ (252,9 mmol) se disolvieron en 300 ml de DME y 200 ml de agua. Luego se añadieron 946 mg de acetato de paladio (4,221 mmol) y 3,021 g de ¹⁰⁹BuPAD₂ (8,433 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C bajo atmósfera de argón hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se evaporó el DME y el precipitado sólido se filtró y se lavó con agua. Luego se añadieron 100 ml de MeCN al sólido filtrado y éste se sometió a sonicación y después se filtró para obtener un sólido de color amarillo pálido como Preparación 12.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,98 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,25-4,16 (m, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,54 (br s, 4H), 2,32 (br s, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

Preparación 13: 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidina

21,95 g de 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno-[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 12) (50,20 mmol) se disolvieron en 500 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C. Luego se añadieron 50,20 ml de diisopropilamida delitio (100,4 mmol, 2M en THF, EtPh, hexanos) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Después se añadieron 25,48 g de yodo (100,4 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con una disolución de tiosulfato de sodio al 10%. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Luego se añadieron 50 ml de MeCN y la mezcla se sometió a sonicación durante 10 minutos, se filtró y, se lavó con MeCN para obtener un sólido de color amarillo pálido como Preparación 13.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8,93 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,22 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,56 (br s, 4H), 2,34 (br s, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Preparación 14: 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidina

En un matraz de 250 ml se introdujeron 3,00 g de 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 13) (5,32 mmol), 2,06 g de 2-(2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (9,05 mmol), 377 mg de AtaPhos (0,53 mmol) y 5,205 g de carbonato de cesio (15,97 mmol). Luego se añadieron 80 ml de dioxano y 20 ml de agua y la mezcla se agitó a 70°C bajo atmósfera de argón hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió salmuera a la mezcla de reacción y ésta se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida, y después se evaporaron mediante cromatografía flash utilizando DCM/MeOH como eluyentes para obtener Preparación 14.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 8,93 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,65 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Preparación 15a: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-5-nitrofenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo

5 483 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 6i) (1,00 mmol) se disolvieron en 10 ml de MeCN. Luego se añadieron 139 mg de tetrafluoroborato de nitronio (1,05 mmol) suspendidos en 10 ml de MeCN y la mezcla se agitó a 0°C durante 50 minutos. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 15a.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 11,19 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,72 (m, 2H), 5,59 (dd, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,97 (dd, 1H), 2,74-2,61 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,18 (t, 3H).
HRMS calculada para C₂₅H₂₂ClN₃O₆S: 527,0918, hallada: 528,0986 (M+H).

Preparación 15b: (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-amino-3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo

15 1,339 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-5-nitrofenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 15a) (2,536 mmol) se disolvieron en 40 ml de MeOH. Luego se añadieron 270 mg de Selcat Q6 y la mezcla se agitó a 40°C bajo una presión de 4 atmósferas de H₂ durante 90 minutos. Después se filtró a través de celite y los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 15b.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,78 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,16 (m, 3H), 6,67 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,45 (dd, 1H), 4,88 (br s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,92 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H), 2,72-2,59 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,17 (t, 3H).
HRMS calculada para C₂₅H₂₄ClN₃O₄S: 497,1176, hallada: 498,1259 (M+H).

Preparación 15c: (2R)-2-[(5S_a)-5-[7-cloro-2-(clorometil)-6-metil-1,3-benzoxazol-5-il]-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo

25 100 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-amino-3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 15b) (0,20 mmol) se disolvieron en 0,5 ml de tolueno seco bajo N₂. Luego se añadieron 57 ml de ortocloroacetato de trietilo (0,30 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 15c.

MS (M+H): 556,0.

Preparación 15d: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-yodo-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo

35 483 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 6i) (1,0 mmol) se disolvieron en 5 ml de EtOH. Luego se añadieron 305 mg de yodo (1,2 mmol) y 405 mg de Ag₂SO₄ (1,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 15d.

40 ¹HRMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,10 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,63 (m, 2H), 5,49 (dd, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,69 (dd, 1H), 2,65 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,17 (t, 3H).
HRMS calculada para C₂₅H₂₂ClI₂N₂O₄S: 608,0034, hallada: 609,0130 (M+H).

Preparación 15e: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3,5-dicloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo

45 483 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 6i) (1,0 mmol) se disolvieron en 5 ml de THF. Luego se añadieron 147 mg de NCS (1,1 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 15e.

50 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,21 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (m, 3H), 6,66 (m, 2H), 5,52 (dd, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,98 (dd, 1H), 2,70-2,60 (m, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,17 (t, 3H).

HRMS calculada para C₂₅H₂₂Cl₂N₂O₄S: 516,0677, hallada: 517,0772 (M+H).

Preparación 15f: (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-bromo-3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo

5 169 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 6i) (0,35 mmol) se disolvieron en 2 ml de THF. Luego se añadieron 64 mg de NBS (0,36 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 10 minutos. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 15f.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,10 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,65 (m, 2H), 5,50 (dd, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,98 (dd, 1H), 2,70-2,59 (m, 3H), 1,97 (s, 1H), 1,16 (t, 3H).
MS (M+H): 561,0, (M-H): 559,0.

A no ser que se especifique otra cosa, los compuestos de las Preparaciones 16a a 16g se obtuvieron utilizando el Procedimiento General 16A abajo descrito.

Procedimiento General 16A:

15 2,5 eq. de 4-cloro-6-etil-5-yodo-tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 1d), 1,0 eq. del alcohol apropiado y 1,5 eq. de carbonato de cesio se disolvieron en DMSO seco (0,25 M para la Preparación 1d). La mezcla se agitó a 100°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, el pH se ajustó a un valor 7 con HCl 2M, y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron
20 bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes.

Preparación 16a: (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxipropanoato de etilo

25 Utilizando el Procedimiento General 16A y (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-hidroxi-propanoato de etilo (Preparación 3bg) como el alcohol apropiado se obtuvo la Preparación 16a.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,49 (s, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,73 (dt, 1H), 5,92 (dd, 2H), 5,82 (t, 1H), 4,20 (dq, 2H), 3,40 (d, 2H), 2,93 (q, 2H), 1,33 (t, 3H), 1,21 (t, 3H).

Preparación 16b: (2R)-3-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxipropanoato de etilo

30 Utilizando el Procedimiento General 16A y (2R)-3-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-propanoato de etilo (Preparación 3bd) como el alcohol apropiado se obtuvo la Preparación 16b.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,48 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 5,81 (dd, 1H), 4,54 (dt, 2H), 4,19 (dq, 2H), 3,44-3,32 (m, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,92 (q, 2H), 1,32 (t, 3H), 1,20 (t, 3H).

Preparación 16c: (2S)-3-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxipropanoato de etilo

35 Utilizando el Procedimiento General 16A y (2S)-3-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-hidroxi-propanoato de etilo (Preparación 3be) como el alcohol apropiado se obtuvo la Preparación 16c.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,48 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 5,81 (dd, 1H), 4,54 (dt, 2H), 4,19 (dq, 2H), 3,44-3,32 (m, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,92 (q, 2H), 1,32 (t, 3H), 1,20 (t, 3H).

Preparación 16d: 3-(bencofuran-7-il)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxipropanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General 16A y etil 3-(bencofuran-7-il)-2-hidroxi-propanoato de etilo (Preparación 3bb) como el alcohol apropiado se obtuvo la Preparación 16d.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,47 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,94 (dd, 30 1H), 4,18 (dq, 2H), 3,79-3,66 (m, 2H), 2,90 (q, 2H), 1,31 (t, 3H), 1,16 (t, 3H).

Preparación 16e: (2S)-2-(6-etil-5-yod-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-fluorofenil)propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General 16A y (2S)-3-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-propanoato de etilo (Preparación 3az) como el alcohol apropiado se obtuvo la Preparación 16e.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,48 (s, 1H), 7,45 (dt, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,04 (t, 1H), 5,78 (dd, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,53-3,41 (m, 2H), 2,92 (q, 2H), 1,33 (t, 3H), 1,20 (t, 3H).

5 Preparación 16f: (2R)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-fluorofenil)propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General 16A y (2R)-3-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-propanoato de etilo (Preparación 3ba) como el alcohol apropiado se obtuvo la Preparación 16f.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,48 (s, 1H), 7,45 (dt, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,04 (t, 1H), 5,78 (dd, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,53-3,41 (m, 2H), 2,92 (q, 2H), 1,33 (t, 3H), 1,20 (t, 3H).

10 Preparación 16g: (2S)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxipropanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General 16A y (2S)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-hidroxi-propanoato de etilo (Preparación 3bh) como el alcohol apropiado se obtuvo la Preparación 16g.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,49 (s, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,73 (dt, 1H), 5,92 (dd, 2H), 5,82 (t, 1H), 4,20 (dq, 2H), 3,40 (d, 2H), 2,93 (q, 2H), 1,33 (t, 3H), 1,21 (t, 3H).

Preparación 17a: (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5Ra)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo y

Preparación 17b: (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5Sa)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo

20 0,482 g de (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxipropanoato de etilo (Preparación 16a) (0,92 mmol), 0,737 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (2,74 mmol), 0,041 g de Pd(OAc)₂ (0,18 mmol), 0,130 g de ⁿBuPAd₂ (0,36 mmol), 2,7 ml de solución de Bu₄NOH (2,7 mmol, 1,0M en agua) y 6,6 ml de DME se calentaron bajo nitrógeno a 100°C durante 10 min en un reactor de microondas bajo agitación. El pH de la mezcla se ajustó a 6 con HCl 2M, y después se extrajo la mezcla con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes, recogiendo el diastereoisómero que se diluyó antes como Preparación 17a y el diastereoisómero que se eluyó después como Preparación 17b.

25 Preparación 17a: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 10,28 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,58 (t, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,09 (m, 2H), 2,97 (dd, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,44 (dd, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,09 (t, 3H). Preparación 17b: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 10,23 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 5,43 (dd, 1H), 4,02 (m, 2H), 2,86 (dd, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,58 (dd, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,04 (t, 3H).

35 Preparación 17c: (2R)-2-[(5Sa)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)propanoato de etilo

40 0,525 g de (2R)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxipropanoato de etilo (Preparación 16b) (1,0 mmol), 0,670 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (2,5 mmol), 0,063 g de AtaPhos (0,09 mmol), 2,5 ml de solución de Bu₄NOH (2,5 mmol, 1,0M en agua) y 4,5 ml de 2-MeTHF se calentaron bajo nitrógeno a 100°C durante 10 minutos en un reactor de microondas bajo agitación. El pH de la mezcla se ajustó a 6 con HCl 2M, y la mezcla se extrajo con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes, recogiendo el diastereoisómero que se eluyó después como Preparación 17c.

45 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 10,23 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,38 (dd, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,87 (dd, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,45 (dd, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,05 (t, 3H).

Preparación 17d: (2S)-2-[(5Ra)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)propanoato de etilo

50 0,525 g de (2S)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxipropanoato de etilo (Preparación 16c) (1,0 mmol), 0,670 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (2,5 mmol), 0,063 g de AtaPhos (0,09 mmol), 2,5 ml de una solución de Bu₄NOH (2,5 mmol,

1,0M en agua) y 4,5 ml de 2-MeTHF se calentaron bajo nitrógeno a 100°C durante 10 minutos en un reactor de microondas bajo agitación. El pH de la mezcla se ajustó a 6 con HCl 2M y la mezcla se extrajo con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes, recogiendo el diastereoisómero que se eluyó después como Preparación 17d.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 10,23 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,38 (dd, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,87 (dd, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,45 (dd, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,05 (t, 3H).

Preparación 17e: (2R)-3-(benzofuran-7-il)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo y Preparación 17f: (2S)-3-(benzofuran-7-il)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo

0,647 g de 3-(benzofuran-7-il)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-propanoato de etilo (Preparación 16d) (1,24 mmol), 0,766 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (2,85 mmol), 0,087 g de AtaPhos (0,12 mmol), 2,5 ml de solución de Bu₄NOH (2,5 mmol, 1,0M en agua) y 5 ml de 2-MeTHF se calentaron bajo nitrógeno a 100°C durante 10 minutos en un reactor de microondas bajo agitación. El pH de la mezcla se ajustó a 6 con HCl 2M. La mezcla se filtró a través de un tampón de celite, y el tampón se lavó tanto con agua como con MTBE. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La mezcla que contenía cuatro estereoisómeros se separó primero mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes, y recogiendo la mezcla racémica que se eluyó después. La separación posterior de la mezcla se llevó a cabo mediante cromatografía quiral, *columna*: AD, *eluyentes*: heptano / EtOH. El enantiómero que se eluyó antes se recogió como Preparación 17e con ee > 99,8% y el enantiómero que se eluyó después se recogió como Preparación 17f con ee: 99,6%.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 10,25 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,36 (m, 1H), 5,57 (dd, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,22 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,15 (t, 3H), 0,94 (t, 3H).

Preparación 17g: (2S)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-fluorofenil)propanoato de etilo

0,425 g de (2S)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-fluorofenil)-propanoato de etilo (Preparación 16e) (0,85 mmol), 0,570 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (2,12 mmol), 0,053 g de AtaPhos (0,075 mmol), 2,13 ml de una solución de Bu₄NOH (2,13 mmol, 1,0M en agua) y 4 ml de 2-MeTHF se calentaron bajo nitrógeno a 100°C durante 10 minutos en un reactor de microondas bajo agitación. El pH de la mezcla se ajustó a 6 con HCl 2M. La mezcla se filtró a través de un tampón de celite, y el tampón se lavó tanto con agua como con MTBE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes, recogiendo el diastereoisómero que se eluyó después como Preparación 17g.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 10,23 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,97 (td, 1H), 6,45 (td, 1H), 5,42 (dd, 1H), 4,00 (m, 2H), 2,93 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,02 (t, 3H).

Preparación 17h: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-fluorofenil)propanoato de etilo

0,425 g de (2R)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-fluorofenil)-propanoato de etilo (Preparación 16f) (0,85 mmol), 0,570 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (2,12 mmol), 0,053 g de AtaPhos (0,075 mmol), 2,13 ml de una solución de Bu₄NOH (2,13 mmol, 1,0M en agua) y 4 ml de 2-MeTHF se calentaron bajo nitrógeno a 100°C durante 10 minutos en un reactor de microondas bajo agitación. El pH de la mezcla se ajustó a 6 con HCl 2M. La mezcla se filtró a través de un tampón de celite y el tampón se lavó tanto con agua como con MTBE. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes, recogiendo el diastereoisómero que se eluyó después como Preparación 17h.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 10,23 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,09 (ddd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,97 (td, 1H), 6,45 (td, 1H), 5,42 (dd, 1H), 4,00 (m, 2H), 2,93 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,02 (t, 3H).

- 5 **Preparación 17i: (2S)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo y
Preparación 17j: (2S)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo**

10 0,482 g de (2S)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxipropanoato de etilo (Preparación 16 g) (0,92 mmol), 0,737 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (2,74 mmol), 0,041 g de Pd(OAc)₂ (0,18 mmol), 0,130 g de ⁿBuPdAd₂ (0,36 mmol), 2,7 ml de solución de Bu₄NOH (2,7 mmol, 1,0M en agua) y 6,6 ml de DME se calentaron bajo nitrógeno a 100°C durante 10 minutos en un reactor de microondas bajo agitación. El pH de la mezcla se ajustó a 6 con HCl 2M. La mezcla se extrajo después con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante
15 cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes, recogiendo el diastereoisómero que se eluyó antes como Preparación 17i y el diastereoisómero que se eluyó después como Preparación 17j. Preparación 17i: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 10,28 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,58 (t, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,30 (dd, 1H), 4,09 (m, 2H), 2,97 (dd, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,44 (dd, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,09 (t, 3H). Preparación 17j: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 10,23 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 5,43 (dd, 1H), 4,02 (m, 2H), 2,86 (dd, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,58 (dd, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,04 (t, 3H).

Preparación 18a: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-2-metilfenil)-6-prop-1-iniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo

25 444 mg de (2R)-2-(5-yodo-6-prop-1-iniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4k) (0,85 mmol), 297 mg de 2-cloro-6-metoxi-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5k) (1,00 mmol), 62 mg de PdCl₂xdpfpf (0,085 mmol) y 326 mg de Cs₂CO₃ (1,00 mmol) se disolvieron en 8 ml de dioxano y 2 ml de agua. La mezcla se calentó a 110°C durante 10 minutos mediante irradiación de microondas. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante
30 cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó antes se recogió como Preparación 18a.

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,60 (br s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,66 (t, 1H), 6,05 (dd, 1H), 5,32 (dd, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,10 (dd, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,11 (t, 3H).
HRMS calculada para C₂₉H₂₇ClN₂O₆S: 566,1278, hallada: 567,1360 (M+H).

Preparación 18b: (2R)-2-[5-(3-cloro-4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)-6-prop-1-inil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (mezcla de diastereoisómeros)

40 522 mg de (2R)-2-(5-yodo-6-prop-1-iniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4k) (1,00 mmol), 351 mg de 2-cloro-3,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 51) (1,24 mmol), 73 mg de PdCl₂xdpfpf (0,10 mmol) y 489 mg de Cs₂CO₃ (1,50 mmol) se disolvieron en 8 ml de dioxano y 2 ml de agua. La mezcla se calentó a 110°C durante 12 minutos mediante irradiación de microondas. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante
45 cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 18b como una mezcla de diastereoisómeros.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,25 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,06/6,94 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,65/6,61 (t, 1H), 6,11/6,06 (dd, 1H), 5,33/5,25 (dd, 1H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,09/3,05 (dd, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,27/2,26 (s, 3H), 2,18/2,09 (s, 3H), 2,04/2,02 (s, 3H), 1,09 (t, 3H).
HRMS calculada para C₂₉H₂₇ClN₂O₅S: 550,1329, hallada: 551,1412 (M+H).

- 50 **Preparación 18c: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-5-fluor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-prop-1-iniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo**

55 522 mg de (2R)-2-(5-yodo-6-prop-1-iniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato (Preparación 4k) (1,00 mmol), 403 mg de 2-cloro-6-fluor-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5m) (1,5 mmol), 71 mg de AtaPhos (0,1 mmol) y 652 mg de Cs₂CO₃ (2,00 mmol) se disolvieron en 8 ml de dioxano y 2 ml de agua. La mezcla se calentó a 100°C durante 15 minutos mediante irradiación de

microondas. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash, utilizando heptano y EtOAc como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Preparación 18c.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,56 (br s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,17 (dt, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,69 (t, 1H), 6,23 (dd, 1H), 5,41 (dd, 1H), 4,11-4,01 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,03 (dd, 1H), 2,52 (dd, 1H), 2,06 (m, 6H), 1,08 (t, 3H).
HRMS calculada para C₂₈H₂₄ClFN₂O₅S: 554,1078, hallada: 555,1166 (M+H).

10 **Preparación 19a: 3-(benzofuran-4-il)-2-(5-yodo-6-prop-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxipropanoato de etilo**

15 En un matraz se introdujeron 2,676 g de 4-cloro-5-yodo-6-prop-1-iltieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 2f) (8 mmol), 0,937 g de 3-(benzofuran-4-il)-2-hidroxipropanoato de etilo (Preparación 3bc) (4 mmol) y 1,955 g de Cs₂CO₃ (6 mmol). Luego se añadieron 20 ml de DMSO seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se diluyó con agua, el pH se ajustó a un valor 8 con HCl 2M, y después se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener la Preparación 19a.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,50 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,82 (dd, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,71-3,59 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

- 20 **Preparación 20a: (2R)-3-(benzofuran-4-il)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-prop-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo y Preparación 20b: (2S)-3-(benzofuran-4-il)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-prop-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo**

25 En un tubo de reactor de microondas se introdujeron 0,850 g de 3-(benzofuran-4-il)-2-(5-yodo-6-prop-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxipropanoato de etilo (Preparación 19a) (1,6 mmol), 0,859 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (3,2 mmol), 0,110 g de AtaPhos (0,16 mmol) y 1,043 g de Cs₂CO₃ (3,2 mmol). Luego se añadieron 16 ml de dioxano y 4,8 ml de H₂O y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 80°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se filtró a través de un tampón de celite, y el tampón se lavó tanto con agua como con MTBE. El pH del filtrado se ajustó a 7 con HCl 2M, y después se agitó. La fase acuosa se extrajo con MTBE, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La mezcla que contenía cuatro estereoisómeros se separó primero mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes, y se recogió la mezcla racémica que se eluyó después. Después, esta mezcla se separó mediante cromatografía quiral, *columna*: AD, *eluyentes*: heptano / etanol. El producto que se eluyó antes se recogió como Preparación 20a con ee: 96,8%, el producto que se eluyó después se recogió como Preparación 20b con ee > 99,8%.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 10,31 (br s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,49 (dd, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 0,97 (t, 3H).

40 **Preparación 21: (2R)-2-(6-bromo-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-fenil-propanoato de metilo**

45 En un matraz de 100 ml se introdujeron 15,39 g de 6-bromo-4-cloro-5-yodotieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 1e) (41 mmol), 11,08 g de (2R)-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de metilo (61,5 mmol) y 26,71 g de carbonato de cesio (82 mmol). Luego se añadieron 40 ml de DMSO seco y la mezcla se agitó a 70°C bajo atmósfera de argón hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se vertió sobre 200 ml de agua y el pH se ajustó a ~5. El producto precipitado se recogió por filtración.

MS (M+H) = 519,0.

Preparación 22: (2R)-2-[6-bromo-(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo

50 En un tubo de microondas de 30 ml se introdujeron 1,557 g de (2R)-2-(6-bromo-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 21) (3,0 mmol), 1,289 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (4,8 mmol), 219 mg de Pd(dppf)Cl₂ (0,3 mmol) y 2,931 g de carbonato de cesio (9,0 mmol). Después de añadir 12 ml de dioxano y 6 ml de agua, la mezcla de reacción se calentó a 120°C bajo nitrógeno con agitación durante 25 min en un reactor de microondas. Luego se añadió

agua a la mezcla de reacción y el pH se ajustó a un valor 5 con HCl 2M. La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Preparación 22.

5 MS (M+H) = 532,0.

Preparación 23a: [2-cloro-4-(4-clorotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]-triisopropilsilano

10 En un matraz de 1 l se introdujeron 34,50 g de 4-cloro-5-yodotieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 1c) (116,3 mmol), 59,32 g de [2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]triisopropilsilano (Preparación 5c) (139,6 mmol), 653 mg de Pd(OAc)₂ (2,908 mmol), 2,085 g de "BuPAd₂ (5,817 mmol) y 74,09 g de K₃PO₄ (349,0 mmol). Después de añadir 450 ml de DME y 150 ml de agua, la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl a la mezcla de reacción y ésta se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El sólido obtenido se sometió a sonicación en acetonitrilo / agua (3:1) y se recogió por filtración para obtener la Preparación 23a.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,95 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,40-1,29 (m, 3H), 1,10 (dd, 18H).

Preparación 23b: 4-cloro-5-(3-cloro-2-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidina

Etapa A:

20 La mezcla de 4,26 g de ácido (3-cloro-2-metilfenil)bórico (25,0 mmol) y 2,954 g de 2,3-dimetilbutano-2,3-diol (25,0 mmol) se disolvió en 125 ml de 2-Me-THF y se añadieron 0,2 g de resina de intercambio iónico Amberlyst 15 H⁺ seca (previamente coevaporada con tolueno), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La solución se filtró a través de un tampón de celite, se lavó con 2-MeTHF y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para obtener 2-(3-cloro-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. El material obtenido se utilizó sin ninguna purificación adicional.

25 *Etapa B:*

30 En un matraz se introdujeron 3,558 g de 4-cloro-5-yodotieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 1c) (12,0 mmol), 3,636 g de 2-(3-cloro-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Etapa A, 14,4 mmol), 67,4 mg de Pd(OAc)₂ (0,3 mmol), 0,215 g de "BuPAd₂ (0,6 mmol) y 7,645 g de K₃PO₄ (36,0 mmol). Después de añadir 45 ml de DME y 15 ml de agua, la mezcla se agitó bajo nitrógeno a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl a la mezcla de reacción y ésta se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 23b.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,89 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 2,14 (s, 3H).

35 **Preparación 24a: [2-cloro-4-(4-cloro-6-yodotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-metil-fenoxi]triisopropilsilano**

40 38,00 g de [2-cloro-4-(4-clorotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]triisopropil-silano (Preparación 23a) (81,27 mmol) se disolvieron en 1 l de THF seco y la solución se enfrió a -78°C bajo atmósfera de argón. Luego se añadieron 48,76 ml de diisopropilamida de litio (97,53 mmol, 2M en THF, EtPh, hexanos) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Después se añadieron 24,75 g de yodo (97,53 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Luego se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl a la mezcla de reacción y ésta se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de Na₂S₂O₃. Después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El sólido obtenido se sometió a sonicación en acetonitrilo / agua (3:1) y se recogió por filtración.

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,91 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,39-1,30 (m, 3H), 1,10 (dd, 18H).

Preparación 24b: 4-cloro-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-yodotieno[2,3-d]pirimidina

50 1,48 g DE 4-cloro-5-(3-cloro-2-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 23b) (5,0 mmol) se disolvieron en 30 ml de THF seco y la mezcla se enfrió a -78°C bajo atmósfera de argón. Luego se añadieron 2,75 ml de diisopropilamida de litio (5,5 mmol), 2M en THF, EtPh, hexanos) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Después se añadieron 1,675 g de yodo (6,5 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura

ambiente. Luego se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl a la mezcla de reacción y ésta se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de Na₂S₂O₃, después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 24b.

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,82 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,05 (dd, 1H), 2,09 (s, 3H).

Preparación 25: (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo

10 En un matraz de 500 ml se introdujeron 37,85 g de [2-cloro-4-(4-cloro-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]trisisopropilsilano (Preparación 24a) (63,7 mmol), 15,71 g de (2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de metilo (Preparación 3ad) (70 mmol) y 62,3 g de Cs₂CO₃ (191 mmol). Luego se añadieron 150 ml de *terc*-butanol y la mezcla se agitó a 65°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con agua helada, el pH se ajustó a un valor 6 con HCl 2M, y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 100 ml de THF, se añadieron 76,4 ml de TBAF (1M en THF) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Aproximadamente 50 ml de disolvente se evaporaron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Preparación 25.

20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 10,33 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,36 (dd, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,99 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).
HRMS: (M+H) = 625,0055.

25 **Preparación 26a: (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo**

30 En un matraz de 250 ml se introdujeron 7,1 g de 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 13) (12,6 mmol), 4,45 g de (2R)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ab-(*R*)) (15,12 mmol) y 12,32 g de Cs₂CO₃ (32,81 mmol). Luego se añadieron 100 ml de *terc*-butanol y 50 ml de DMSO y la mezcla se agitó a 90°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes para obtener la Preparación 26a como una mezcla de diastereoisómeros.

MS: (M+H) = 821,0.

35 **Preparación 26b: (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo**

40 6,7 g de (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 26a) (8,15 mmol) se disolvieron en 75 ml de etanol. Luego se añadieron 75 ml de HCl (1,25M en etanol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes para obtener la Preparación 26b como una mezcla de diastereoisómeros.

MS: (M+H) = 737,0.

45 **Preparación 26c: (2R)-3-[2-[(1-butil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo**

50 5,5 g de (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 26b) (7,46 mmol), 2,3 g de (1-butil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9dd) (14,92 mmol) y 3,91 g de trifenilfosfina (14,92 mmol) se disolvieron en 100 ml de tolueno absoluto. Luego se añadieron 2,6 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (14,92 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes para obtener la Preparación 26c como una mezcla de diastereoisómeros.

MS: (M+H)⁺ = 873,0.

Preparación 27: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxi-fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo

441 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxi-fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8g) (0,6 mmol), 252 mg de (2-metoxipirimidin-4-il)metanol (1,8 mmol) y 472 mg de trifenilfosfina (1,8 mmol) se disolvieron en 10 ml de tolueno absoluto. Luego se añadieron 414 mg de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (1,8 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener la Preparación 27.

MS: (M+H) = 856,6.

Preparación 28a: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-hidroxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo

857 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 27) (1,0 mmol) se disolvieron en 20 ml de DCM. Luego se añadieron 5,3 ml de BBr₃ (1M en DCM, 5,3 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con agua, el pH se ajustó a un valor 6 con NaHCO₃ (solución acuosa saturada), y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener la Preparación 28a.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,15 (br s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,48 (dd, 1H), 5,16 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,11 (dd, 1H), 2,89-2,47 (br s, 8H), 2,77 (br s, 2H), 2,57 (dd, 1H), 2,42 (br s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,05 (t, 3H).

MS: (M+H) = 843,2.

Preparación 28b: (2R)-2-[5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluor-3-hidroxi-fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]-propanoato de etilo

Etapa A:

A una solución de 3,212 g de 4-cloro-5-yodotieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 1c, 10,83 mmol), 6,897 g de K₃PO₄ (32,49 mmol), 388 mg de bis(1-adamantil)butilfosfano (1,083 mmol) en 50 ml de dimetoxietano y 15 ml de agua se le añadieron 4,609 g de 2-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Preparación 5d, 16,31 mmol) y 729 mg de acetato de paladio (II) (1,083 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el pH se ajustó a 7 utilizando HCl 2N. Después se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-cloro-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidina.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,98 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Etapa B:

2,706 g del producto de la Etapa A (8,35 mmol) se disolvieron en 50 ml de THF, la mezcla se enfrió a -78°C. Luego se añadieron gota a gota 5 ml de diisopropilamida de litio (2M en THF, 10 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Después se añadieron gota a gota otros 4,5 ml de diisopropilamida de litio (2M en THF, 9 mmol) y la agitación continuó a -78°C durante 30 minutos. Luego se añadieron 4,223 g de yodo (16,64 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 30 minutos se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Luego se añadieron agua y después una disolución acuosa saturada de NH₄Cl a la mezcla y ésta se extrajo con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-cloro-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-yodotieno[2,3-d]pirimidina.

MS: (M+H)⁺ = 452,0.

Etapa C:

2,055 g del producto de la Etapa B (4,57 mmol), 1,540 g de 2-[4-fluor-3-(metoximetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Preparación BA5, 5,459 mmol) y 2,965 g de carbonato de cesio (9,10 mmol) se disolvieron en 30 ml de dioxano y 10 ml de agua. Luego se añadieron 322 mg de bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (AtaPhos, 0,4548 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 55°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, y el pH se ajustó a 7 utilizando HCl 2M. Después se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-cloro-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-[4-fluor-3-(metoximetoxi)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidina.

10 MS: (M+H)⁺ = 479,0.

Etapa D:

15 A 1,824 g del producto de la Etapa C (3,805 mmol) y 2,529 g de (2*R*)-2-hidroxi-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 3ah, 7,610 mmol) en 40 ml de *terc*-butanol se les añadieron 5,005 g carbonato de cesio (15,36 mmol) y la mezcla se agitó a 65°C hasta que ya no se obtuvo ninguna conversión. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, y el pH se ajustó a 7 utilizando HCl 2M. Después se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-[4-fluor-3-(metoximetoxi)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo.

20 MS: (M+H)₊ = 775,0.

Etapa E:

25 1,373 g del producto de la Etapa D (1,771 mmol) se disolvieron en 50 ml de HCl (1,25M en EtOH) y la mezcla se agitó a 50°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se enfrió a temperatura ambiente. Después se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción, y ésta se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 28b.

HRMS calculada para C₃₇H₃₂ClFN₄O₇S: 730,1664; hallada 731,1746 (M+H).

30 **Preparación 29:** (2*R*)-2-[(5*S*_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-cloropirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo

Utilizando la Etapa A del Procedimiento General (Ia) y (2-cloropirimidin-4-il)metanol como el derivado de alcohol apropiado, se obtuvo la Preparación 29.

HRMS calculada para C₄₂H₄₁Cl₂FN₆O₅S: 830,2220; hallada 831,2275 (M+H).

35 **Preparación 30:** (2*R*)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo

40 En un matraz de 1 l se introdujeron 43,00 g de 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 13) (76,33 mmol), 34,3 g de (2*R*)-2-hidroxi-3-[2-[(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]-propanoato (Preparación 3br) (83,9 mmol) y 74,62 g de Cs₂CO₃ (229 mmol). Luego se añadieron 200 ml de *terc*-butanol y 200 ml de DMSO y la mezcla se agitó a 80°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 250 ml de EtOH y 250 ml de HCl 1,25M en EtOH, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte del EtOH se evaporó. Después, la sal de HCl se trató con cuidado con una disolución saturada de K₂CO₃ al 10% y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando MeOH y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación 30.

45 HRMS calculada para C₄₃H₄₄ClIN₆O₆S: 934,1776, hallada: 468,0966 y 468,0966 para los dos diastereoisómeros (M+2H)

Preparación 31: (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-hidroxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo

5 Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIa) y ácido 4-hidroxifenilbórico como el derivado de ácido bórico adecuado se obtuvo la Preparación 31 como una mezcla de diastereoisómeros.

HRMS calculada C₄₉H₄₉ClN₆O₇S: 900,3072; hallada 451,1630 (M+2H).

Preparación 32: (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-hidroxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo

10 386 mg (1 mmol) de 5-bromo-4-cloro-6-[4-(metoximetoxi)fenil]tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 2i), y 403 mg (1,05 mmol) de 2-hidroxi-3-[2-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 3bp) se disolvieron en 6 ml de dioxano. Luego se añadieron 977 mg (3 mmol) de Cs₂CO₃. La mezcla se agitó a 70°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadieron 0,473 g (1,16 mmol) de la Preparación 5b, 71 mg de AtaPhos (0,1 mmol) y 5 ml de H₂O, y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a 70°C

15 hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte de los componentes volátiles se evaporó bajo presión reducida y la mezcla se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de una agitación, el pH de la fase acuosa se ajustó a 5 con HCl 2M. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto se separó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes. Este producto intermedio se disolvió en 3 ml de HCl 1,25M/EtOH y la mezcla se agitó a 50°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se vertió en hielo-agua, el pH se ajustó a 6 con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto se separó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación

20 32.

25

MS: (M+H)⁺ = 865,2; (M-H)⁻ = 863,0.

Preparación 33: (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-hidroxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoato de etilo

Etapas A:

30 386 mg (1 mmol) de 5-bromo-4-cloro-6-[4-(metoximetoxi)fenil]tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 2i), 351 mg (1,2 mmol) de (2R)-2-hidroxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoato de etilo (Preparación 3bi) y 977 mg (3 mmol) de Cs₂CO₃ se disolvieron en 6 ml de dioxano y la mezcla se agitó a 70°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se añadieron 473 mg (1,2 mmol) de la Preparación 5b, 71 mg (0,1 mmol) de Ataphos y 5 ml de H₂O a la mezcla y ésta se agitó a 70°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna

35 conversión. Después se diluyó con salmuera, el pH se ajustó a un valor 6 con HCl 2M, y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes. Se recogió el diastereoisómero que se eluyó después. MS: (M+H)⁺ = 829,2.

Etapas B:

40 Este producto intermedio se disolvió en 3 ml de HCl 1,25M/EtOH y 4 ml de EtOH y la mezcla se agitó a 50°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se vertió sobre hielo-agua, el pH se ajustó a un valor 6 con HCl 2M, y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida.

45 El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la Preparación 33.

MS: (M+H)⁺ = 785,2. (M-H)⁻ = 783,0.

Preparación 34: 2-(2-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il)etanol

Etapas A: 2-(2-terc-butoxicarbonil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-6-il)etanol

50 1,441 g (5 mmol) de hemioxilato de éster 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butílico se disolvieron en 10 ml de ACN. Luego se añadieron 1,25 g (10 mmol) de 2-bromoetanol y 2,073 g (15 mmol) de

K_2CO_3 y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Después se filtró la mezcla, se concentró en vacío y se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes.

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 55 (35), 56 (37), 57 (70), 82 (33), 155 (100), 169 (17), 211 (56), 242 (2, $[M^+]$).

5 **Etapas B: 2-(2-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-il)etanol**

0,464 g (1,9 mmol) del producto intermedio obtenido en la anterior Etapa A se disolvieron en 10 ml de THF seco y la mezcla se enfrió a 0°C. Luego se añadieron 5,7 ml de una solución de $LiAlH_4$ 1M (en THF) bajo N_2 y la mezcla se calentó a reflujo hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadieron 215 μ l de agua y 215 μ l de una disolución de NaOH al 15%, y la mezcla se agitó a 0°C a lo largo de la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío para obtener la Preparación 34.

1H -RMN (500 MHz, $dmsO-d_6$) δ ppm 4,34 (br, 1 H), 3,28 (t, 2 H), 3,13 (s, 4 H), 3,1 (s, 4 H), 2,34 (t, 2 H), 2,12 (s, 3 H).

^{13}C -RMN: (500 MHz, $dmsO-d_6$) δ ppm 66,2, 64,8, 61,8, 59,7, 46,1.

Preparación 35a: acetato de 1-yodoetilo

15 Utilizando el Procedimiento General (XXXVII) y cloruro de acetilo como el derivado de cloruro de alcanilo apropiado, se obtuvo la Preparación 35a.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,84 (q, 1H), 2,20 (d, 3H), 2,09 (s, 3H)

Preparación 35b: 2,2-dimetilpropanoato de 1-yodoetilo

20 Utilizando el Procedimiento General (XXXVII) y cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo como el derivado de cloruro de alcanilo apropiado, se obtuvo la Preparación 35b.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,87 (q, 1H), 2,22 (d, 3H), 1,21 (s, 9H)

Preparación 35c: propanoato de 1-yodoetilo

Utilizando el Procedimiento General (XXXVII) y cloruro de propanoilo como el derivado de cloruro de alcanilo apropiado, se obtuvo la Preparación 35c.

25 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,88 (q, 1H), 2,37 (q, 2H), 2,22 (d, 3H), 1,17 (t, 3H)

Preparación 35d: 2-metilpropanoato de 1-yodoetilo

Utilizando el Procedimiento General (XXXVII) y cloruro de 2-metilpropanoilo como el derivado de cloruro de alcanilo apropiado, se obtuvo la Preparación 35d.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,88 (q, 1H), 2,56 (sept, 1H), 2,22 (d, 3H), 1,19 (d, 6H)

30 **Preparación 35e: 2-metoxiacetato de 1-yodoetilo**

Utilizando el Procedimiento General (XXXVII) y cloruro de metoxiacetilo como el derivado de cloruro de alcanilo apropiado, se obtuvo la Preparación 35e.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94 (q, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,24 (d, 3H)

35 **Preparación 36: (2R)-2-[5-(3-cloro-2-ciano-4-hidroxifenil)-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-fenil]propanoato de etilo**

Utilizando el Procedimiento General (XXXIV, Etapa A) y ácido (3-cloro-2-ciano-4-trisopropilsililoxifenil)bórico (Preparación 5x) como el ácido bórico apropiado se observó una destilación completa durante el acoplamiento de Suzuki. Después de la purificación del producto crudo mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes se obtuvo el (2R)-2-[5-(3-cloro-2-ciano-4-hidroxifenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo como una mezcla de los diastereoisómeros.

MS: (M+H) = 788,0

Preparación 37: (2R)-2-[5-[3-cloro-2-(metoximetoxi)-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo

5 Utilizando el Procedimiento General (XXXIV, Etapa A) y [2-cloro-3-(metoximetoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]trisiopropilsilano (Preparación 5y) como el éster bórico apropiado. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes, con lo que se obtuvo el producto intermedio (2R)-2-[5-[3-cloro-2-(metoximetoxi)-4-trisiopropilsililoxifenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo como una mezcla de los diastereoisómeros.

10 MS (M+H): 979,2.

15 El producto intermedio resultante se disolvió en THF seco y se añadieron 1,2 eq. (1M en THF) de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener (2R)-2-[5-[3-cloro-4-hidroxi-2-(metoximetoxi)fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo como una mezcla de diastereoisómeros.

MS (M-H): 821,0.

20 Utilizando el Procedimiento General (XXXVIII) y este producto intermedio como el derivado de fenol apropiado y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo la Preparación 37 como una mezcla de los diastereoisómeros.

MS (M+H): 948,8.

Preparación 38: (2R)-2-[5-[3-cloro-2-hidroxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo

25 2,00 g de (2R)-2-[5-[3-cloro-2-(metoximetoxi)-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 37) (2,10 mmol) se disolvieron en 20 ml de HCl 1,25M en EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. El pH se ajustó a ~ 6 con NH₄CO₃, y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para obtener la Preparación 38 como una mezcla de los diastereoisómeros.

30 MS (M+H): 904,8.

Preparación BA1: 4,4,5,5-tetrametil-2-tieno[3,2-b]tiofen-3-il-1,3,2-dioxaborolano

35 0,782 g de 3-bromotieno[3,2-b]tiofeno (3,6 mmol), 3,626 g de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (14 mmol), 0,783 g de PdCl₂xdppf (1,07 mmol) y 2,102 g de KOAc (21,4 mmol) se disolvieron en 4 ml de dioxano bajo N₂. La mezcla se calentó a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación BA1.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 8,11 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 1,32 (s, 12H).
HRMS calculada para C₁₂H₁₅BO₂S₂: 266,0607, hallada: 267,0682 (M+H).

40 **Preparación BA2: 4,4,5,5-tetrametil-2-tieno[3,2-b]tiofen-2-il-1,3,2-dioxaborolano**

45 0,982 g de tieno[3,2-b]tiofeno (7,0 mmol) se disolvieron en 40 ml de THF bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C. Luego se añadieron 7 ml de BuLi (1,6M en hexanos, 7,0 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Después se añadieron 1,6 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (7,7 mmol) y tras 10 minutos de agitación se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se extinguió con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y después se extrajo con THF, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación BA2.

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 120 (19), 165 (25), 166 (100), 167 (44), 180 (17), 206 (22), 223 (60), 266 (68, [M⁺]).

Preparación BA3: 2-[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

0,801 g de LiCl (19 mmol) se calentaron a 250°C durante 10 minutos bajo N₂. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y en el matraz se cargaron 0,911 g de Mg (38 mmol) y 30 ml de THF seco. El Mg se activó con 0,15 ml de *t*-Bu₂AlH (1M en THF, 0,15 mmol) durante 10 minutos, después se enfrió a 0°C y se añadieron 3,313 g de 4-bromo-1-fluor-2-(metoximetil)benceno (15 mmol). Después de la formación del reactivo de Grignard (aproximadamente 30 minutos) a 0°C se añadieron 4 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después se filtró a través de celite, se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo de vuelta con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación BA3.

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 59 (21), 85 (20), 134 (24), 135 (100), 136 (28), 150 (30), 165 (24), 166 (43), 167 (95), 192 (20), 251 (44, [M⁺]).

Preparación BA4: 2-(5-fluor-2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

En un matraz de 2 l, 57,7 g de ácido 5-bromo-2-furoico (300 mmol) y 108,1 g de Selectfluor (300 mmol) se añadieron a 900 ml de pentano. Luego se añadieron 270 ml de una disolución saturada de NaHCO₃ (300 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con pentano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y después se filtraron en un matraz de 3 bocas de 4 l seco. La solución resultante se diluyó con 450 ml de THF seco bajo N₂ y después se enfrió a -78°C. Luego se añadieron gota a gota 18 ml de ⁿBuLi (10M en hexanos, 180 mmol) (T < -65°C) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Después se añadieron lentamente 36 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (180 mmol) (T < -70°C) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se calentó a -15°C. Después se extinguió con 600 ml de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener la Preparación BA4.

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 85,1 (21), 112,2 (20), 126,1 (26), 127,1 (100), 169,1 (21), 197,0 (14), 212,0 (21, [M⁺]).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,08 (t, 1H), 5,86 (dd, 1H), 1,26 (s, 12H).

Preparación BA5: 2-[4-fluor-3-(metoximetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano*Etapa A:*

1,91 g de 5-bromo-2-fluorofenol (10 mmol) se disolvieron en acetona (5 ml). Luego se añadieron 1,20 g de cloro(metoxi)metano (15 mmol) y 2,76 g de K₂CO₃ (20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-bromo-1-fluor-2-(metoximetoxi)benceno.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,37 (dd, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,54 (s, 3H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 63 (40), 81 (71), 82 (45), 94 (100), 96 (35), 161 (91), 163 (87), 175 (34), 177 (35), 204 (28), 206 (27), 234 (91, [M⁺]), 236 (89, [M⁺]).

Etapa B:

0,319 g de LiCl (7,5 mmol) se calentaron a 250°C durante 10 minutos bajo N₂. Después se enfriaron a temperatura ambiente y el matraz se cargó con 0,366 g de Mg (15 mmol) y 15 ml de THF seco. El Mg se activó con 0,06 ml de *t*-Bu₂AlH (1M en THF, 0,06 mmol) durante 10 minutos. Después se enfrió a 0°C y se añadieron 1,416 g de 4-bromo-1-fluor-2-(metoximetoxi)benceno (6 mmol). Después de la formación del reactivo de Grignard (aproximadamente 30 minutos) a 0°C se añadieron 1,5 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (7,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se filtró a través de celite, se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la Preparación BA5.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,60 (dd, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 57 (42), 59 (54), 83 (31), 85 (30), 138 (40), 151 (51), 152 (54), 153 (42), 166 (100), 237 (31), 252 (69), 282 (49, [M⁺]).

- 5 Algunos compuestos de la invención presentan quiralidad axial. Se pueden aislar como una mezcla de atropoisómeros o como atropoisómeros individuales (*S_a* o *R_a*).

Procedimiento General (Ia)

Etapa A:

- 10 1 eq. de (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8a), 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de trifenilfosfina se disolvieron en tolueno absoluto (0,2M para el fenol). Luego se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.

- 15 *Etapa B:*

- El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.
- 20

Procedimiento General (Ib)

Etapa A:

- 25 1 eq. de (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 10a), 3,0 eq. del derivado de ácido bórico apropiado y 3,0 eq. de tioenocarboxilato de cobre (I) se disolvieron en THF seco (0,1 M para la Preparación 10a). Después se añadieron 0,15 eq. de Pd(PPh₃)₄. La mezcla se agitó a 70°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se concentró bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando diclorometano y metanol como eluyentes.
- 30

Etapa B:

- El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 5 mM y MeCN como eluyentes.
- 35

Ejemplo 1 ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico

- 40 Utilizando el Procedimiento General (Ia) y metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 1.

HRMS calculada para C₃₆H₃₆ClFN₄O₅S: 690,2079; hallada 691,2147 (M+H).

Ejemplo 2 ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoico

- 45 Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 2.

HRMS calculada para C₄₀H₄₂ClFN₄O₆S: 760,2498; hallada 761,2550 (M+H).

Ejemplo 3 ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]propanoico

Etapa A:

211 mg de (2*R*)-2-[[5*S_a*]-3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8a) (0,3 mmol) y 138 mg de K₂CO₃ (1,0 mmol) se disolvieron en 2 ml de DMF. Luego se añadieron 232 mg de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M, se extrajo con diclorometano, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida.

10 *Etapa B:*

El producto intermedio obtenido se disolvió en 8 ml de dioxano-agua 1:1 y se añadieron 150 mg de LiOH·H₂O (3,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M, se extrajo con diclorometano, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 5 mM y MeCN como eluyentes para obtener el **Ejemplo 3**.

HRMS calculada para C₃₇H₃₅ClF₄N₄O₅S: 758,1953; hallada 759,1999 (M+H).

Ejemplo 4 ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(2,2-difluoroetoxi)fenil]-propanoico

20 Utilizando el Procedimiento General (Ia) y 2,2-difluoroetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 4.

HRMS calculada para C₃₇H₃₆ClF₃N₄O₅S: 740,2047; hallada 741,2119 (M+H).

Ejemplo 5 ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-2-[(1*R* o *S*)-1-(1-pentil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil]propanoico

25 Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (1*R* o *S*)-1-(1-pentil-1H-pirazol-5-il)etanol (Preparación 9dn) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 5.

HRMS calculada para C₄₅H₅₀ClFN₆O₅S: 840,3236; hallada 421,1674 (M+2H).

Ejemplo 6 ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-2-[(1*S* o *R*)-1-(1-pentil-1H-pirazol-5-il)etoxi]fenil]propanoico

30 Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (1*S* o *R*)-1-(1-pentil-1H-pirazol-5-il)etanol (Preparación 9do) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 6.

HRMS calculada para C₄₅H₅₀ClFN₆O₅S: 840,3236; hallada 421,1679 (M+2H).

Ejemplo 7 ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-2-[(6-metoxi-2-fenilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico

35 Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (6-metoxi-2-fenilpirimidin-4-il)metanol (preparado de acuerdo con Tabei K. y col., J. Heterocíclico Chem. 1985 22, 569-574,) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 7.

HRMS calculada para C₄₇H₄₄ClFN₆O₆S: 874,2716; hallada 438,1444 (M+2H).

Ejemplo 8 ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-2-[(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-metoxi]fenil]propanoico

40 Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2,6-dimetoxipirimidin-4-il)metanol (Preparación 9cd) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 8.

HRMS calculada para C₄₂H₄₂ClFN₆O₇S: 828,2508; hallada 415,1340 (M+2H).

Ejemplo 9 ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-2-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (5-metil-1,2-isoxazol-3-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 9.

HRMS calculada para $C_{40}H_{39}ClFN_5O_6S$: 771,2294; hallada 386,6226 (M+2H).

5 **Ejemplo 10** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (5-fluor-2-piridil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 10.

HRMS calculada para $C_{41}H_{38}ClF_2N_5O_5S$: 785,2250; hallada 393,6212 (M+2H).

10 **Ejemplo 11** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[(6-(furan-2-il)piridin-2-il)metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [6-(2-furil)-2-piridil]metanol (Preparación 9ea) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 11.

HRMS calculada para $C_{45}H_{41}ClFN_5O_6S$: 833,2450; hallada 417,6304 (M+2H).

15 **Ejemplo 12** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[(6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (6-(morfolin-4-il)-piridin-2-il)metanol (preparado de acuerdo con el documento WO 02/42305 A1) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 12.

HRMS calculada para $C_{45}H_{46}ClFN_6O_6S$: 852,2872; hallada 427,1494 (M+2H).

20 **Ejemplo 13** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(6-etoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (6-etoxi-2-piridil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 13.

HRMS calculada para $C_{43}H_{43}ClFN_5O_6S$: 811,2607; hallada 406,6361 (M+2H).

25 **Ejemplo 14** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y 2-piridilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 14.

HRMS calculada para $C_{41}H_{39}ClFN_5O_5S$: 767,2344; hallada 384,6257 (M+2H).

30 **Ejemplo 15** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il]metanol (Preparación 9dw) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 15.

HRMS calculada para $C_{46}H_{50}ClFN_6O_5S$: 852,3236; hallada 427,1688 (M+2H).

35 **Ejemplo 16** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-metilpiridin-4-il)-metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-metil-4-piridil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 16.

HRMS calculada para $C_{42}H_{41}ClFN_5O_5S$: 781,2501; hallada 391,6327 (M+2H).

40 **Ejemplo 17** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(trifluorometil)-piridin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(trifluorometil)-4-piridil]metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 17.

HRMS calculada para $C_{42}H_{38}ClF_4N_5O_5S$: 835,2218; hallada 836,2334 (M+H).

5 **Ejemplo 18** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(tiofen-2-il)piridin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(2-tienil)-4-piridil]metanol (Preparación 9eb) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 18.

HRMS calculada para $C_{45}H_{41}ClFN_5O_5S_2$: 849,2222; hallada 425,6192 (M+2H).

10 **Ejemplo 19** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-cloropiridin-4-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-cloro-4-piridil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 19.

HRMS calculada para $C_{41}H_{38}Cl_2FN_5O_5S$: 801,1955; hallada 802,2017 (M+H).

15 **Ejemplo 20** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 20.

HRMS calculada para $C_{45}H_{46}ClFN_6O_6S$: 852,2872; hallada 427,1490 (M+2H).

20 **Ejemplo 21** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[2-(2-metoxipiridin-4-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-metoxi-4-piridil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 21.

HRMS calculada para $C_{42}H_{41}ClFN_5O_6S$: 797,2450; hallada 399,6302 (M+2H).

25 **Ejemplo 22** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxietoxi)-piridin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 22.

HRMS calculada para $C_{44}H_{45}ClFN_5O_7S$: 841,2712; hallada 421,6410 (M+2H).

30 **Ejemplo 23** ácido (2R)-3-{2-[(2-*terc*-butilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-*terc*-butilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9bh) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 23.

HRMS calculada para $C_{44}H_{46}ClFN_6O_5S$: 824,2923; hallada 413,1528 (M+2H).

35 **Ejemplo 24** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(propan-2-il)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-isopropilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9bd) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 24.

HRMS calculada para $C_{43}H_{44}ClFN_6O_5S$: 810,2766; hallada 406,1465 (M+2H).

40 **Ejemplo 25** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(trifluorometil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-trifluorometilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9bj) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 25.

HRMS calculada para $C_{41}H_{37}ClF_4N_6O_5S$: 836,2171; hallada 837,2295 (M+H).

5 **Ejemplo 26** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[2-(2-ciclopropilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-ciclopropilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9be) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 26.

HRMS calculada para $C_{43}H_{42}ClFN_6O_5S$: 808,2610; hallada 405,1363 (M+2H).

10 **Ejemplo 27** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(4-clorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(4-clorofenil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bo) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 27.

HRMS calculada para $C_{46}H_{41}Cl_2FN_6O_5S$: 878,2220; hallada 879,2355 (M+H).

15 **Ejemplo 28** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[2-(2-ciclopentilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-ciclopentilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9bi) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 28.

HRMS calculada para $C_{45}H_{46}ClFN_6O_6S$: 836,2923; hallada 419,1537 (M+2H).

20 **Ejemplo 29** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[2-(2-fenilpirimidin-4-il)-metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-fenilpirimidin-4-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 29.

HRMS calculada para $C_{46}H_{42}ClFN_6O_5S$: 844,2610; hallada 423,1363 (M+2H).

25 **Ejemplo 30** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bp) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 30.

HRMS calculada para $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874,2716; hallada 438,1415 (M+2H).

30 **Ejemplo 31** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-piridin-2-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(2-piridin-2-il)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bq) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 31.

HRMS calculada para $C_{45}H_{41}ClFN_7O_5S$: 845,2562; hallada 423,6373 (M+2H).

35 **Ejemplo 32** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-piridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(3-piridin-3-il)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9br) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 32.

HRMS calculada para $C_{45}H_{41}ClFN_7O_5S$: 845,2562; hallada 423,6337 (M+2H).

40 **Ejemplo 33** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-tiofen-2-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(2-tienil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bv) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 33.

HRMS calculada para $C_{44}H_{40}ClFN_6O_5S_2$: 850,2174; hallada 851,2245 (M+H).

5 **Ejemplo 34** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(piridin-4-il)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(4-piridil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bs) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 34.

HRMS calculada para $C_{45}H_{41}ClFN_7O_5S$: 845,2562; hallada 423,6358 (M+2H).

10 **Ejemplo 35** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(furan-3-il(pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(3-furil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bt) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 35.

HRMS calculada para $C_{44}H_{40}ClFN_6O_6S$: 834,2403; hallada 835,2443 (M+H).

15 **Ejemplo 36** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(2-tiazolil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bx) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 36.

HRMS calculada para $C_{43}H_{39}ClFN_7O_5S_2$: 851,2127; hallada 426,6120 (M+2H).

20 **Ejemplo 37** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-etilpirimidin-4-il)-metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-etilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9ba) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 37.

HRMS calculada para $C_{42}H_{42}ClFN_6O_5S$: 796,2610; hallada 399,1381 (M+2H).

25 **Ejemplo 38** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metilpropil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(2-metilpropil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bf) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 38.

HRMS calculada para $C_{44}H_{46}ClFN_6O_5S$: 824,2923; hallada 825,2998 (M+H).

30 **Ejemplo 39** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(ciclopropilmetil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(ciclopropilmetil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bg) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 39.

HRMS calculada para $C_{44}H_{44}ClFN_6O_5S$: 822,2766; hallada 412,1458 (M+2H).

35 **Ejemplo 40** ácido (2R)-3-{2-[[2-(2-bencilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-bencilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9by) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 40.

HRMS calculada para $C_{47}H_{44}ClFN_6O_5S$: 858,2766; hallada 430,1471 (M+2H).

40 **Ejemplo 41** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(propilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-propilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9bb) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 41.

HRMS calculada para $C_{43}H_{44}ClFN_6O_5S$: 810,2766; hallada 406,1459 (M+2H).

5 **Ejemplo 42** ácido (2R)-3-{2-[(2-butilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}-2-[[5S_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-butilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9bc) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 42.

HRMS calculada para $C_{44}H_{46}ClFN_6O_5S$: 824,2923; hallada 413,1500 (M+2H).

10 **Ejemplo 43** ácido (2R)-2-[[5S_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[2-(dimetilamino)-etil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-[2-(dimetilamino)etil]pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bm) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 43.

HRMS calculada para $C_{44}H_{47}ClFN_7O_5S$: 839,3032; hallada 420,6614 (M+2H).

15 **Ejemplo 44** ácido (2R)-2-[[5S_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-[[2-(2-metoxietil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(2-metoxietil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bl) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 44.

HRMS calculada para $C_{43}H_{44}ClFN_6O_6S$: 826,2716; hallada 414,1439 (M+2H).

20 **Ejemplo 45** ácido (2R)-2-[[5S_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-[[2-(2-metoximetil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(2-metoximetil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bk) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 45.

HRMS calculada para $C_{42}H_{42}ClFN_6O_6S$: 812,2559; hallada 813,2622 (M+H).

25 **Ejemplo 46** ácido (2R)-2-[[5S_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-[[2-(2-fenoximetil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(2-fenoximetil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bz) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 46.

HRMS calculada para $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874,2716; hallada 875,2790 (M+H).

30 **Ejemplo 47** ácido (2R)-2-[[5S_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-[[2-(2-etoximetil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(2-etoximetil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bn) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 47.

HRMS calculada para $C_{43}H_{44}ClFN_6O_6S$: 826,2716; hallada 827,2783 (M+H).

35 **Ejemplo 48** ácido (2R)-2-[[5S_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-({2-[(2-metoxietil)-(metil)amino]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-[2-metoxietil(metil)amino]pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9ap) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 48.

HRMS calculada para $C_{44}H_{47}ClFN_7O_6S$: 855,2981; hallada 428,6583 (M+2H).

40 **Ejemplo 49** ácido (2R)-2-[[5S_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-[[2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)metanol (Preparación 9bw) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 49.

HRMS calculada para C₄₃H₄₀ClFN₈O₅S: 834,2515; hallada 418,1327 (M+2H).

5 **Ejemplo 50** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-{4-metilpiperazin-1-il}pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9aq) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 50.

HRMS calculada para C₄₅H₄₈ClFN₈O₅S: 866,3141; hallada 434,1640 (M+2H).

10 **Ejemplo 51** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9as) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 51.

HRMS calculada para C₄₂H₃₉ClFN₉O₅S: 835,2467; hallada 418,6292 (M+2H).

15 **Ejemplo 52** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)metanol (Preparación 9ar) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 52.

HRMS calculada para C₄₄H₄₅ClFN₇O₆S: 853,2825; hallada 427,6484 (M+2H).

20 **Ejemplo 53** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[[2-(2-metoxietil-amino)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(2-metoxietilamino)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9ao) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 53.

HRMS calculada para C₄₃H₄₅ClFN₇O₆S: 841,2825; hallada 421,6505 (M+2H).

25 **Ejemplo 54** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[[2-(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-metoxipirimidin-4-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 54.

HRMS calculada para C₄₁H₄₀ClFN₆O₆S: 798,2403; hallada 400,1284 (M+2H).

30 **Ejemplo 55** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(propan-2-iloxi)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-isopropoxipirimidin-4-il)metanol (Preparación 9ae) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 55.

HRMS calculada para C₄₃H₄₄ClFN₆O₆S: 826,2716; hallada 414,1442 (M+2H).

35 **Ejemplo 56** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[[2-(fenoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-fenoxipirimidin-4-il)metanol (Preparación 9ak) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 56.

HRMS calculada para C₄₆H₄₂ClFN₆O₆S: 860,2559; hallada 431,1333 (M+2H).

40 **Ejemplo 57** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[[2-(2-etoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-etoxipirimidin-4-il)metanol (Preparación 9ad) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 57.

HRMS calculada para $C_{42}H_{42}ClFN_6O_6S$: 812,2559; hallada 407,1342 (M+2H).

- 5 **Ejemplo 58** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9ai) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 58.

HRMS calculada para $C_{42}H_{39}ClF_4N_6O_6S$: 866,2276; hallada 434,1195 (M+2H).

- 10 **Ejemplo 59** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(piridin-4-ilmetoxi)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(4-piridilmetoxi)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9aw) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 59.

HRMS calculada para $C_{46}H_{43}ClFN_7O_6S$: 875,2668; hallada 438,6442 (M+2H).

- 15 **Ejemplo 60** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-{{2-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi]pirimidin-4-il]metoxi}fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y {2-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi]pirimidin-4-il}metanol (Preparación 9ay) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 60.

HRMS calculada para $C_{45}H_{41}ClFN_8O_6S$: 878,2777; hallada 440,1451 (M+2H).

- 20 **Ejemplo 61** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[2-(propoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-propoxipirimidin-4-il)metanol (Preparación 9af) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 61.

HRMS calculada para $C_{43}H_{44}ClFN_6O_6S$: 826,2716; hallada 414,1423 (M+2H).

- 25 **Ejemplo 62** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9aj) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 62.

HRMS calculada para $C_{43}H_{41}F_4N_6O_6S$: 880,2433; hallada 441,1294 (M+2H).

- 30 **Ejemplo 63** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxietoxi)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9ag) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 63.

HRMS calculada para $C_{43}H_{44}ClFN_6O_7S$: 842,2665; hallada 422,1385 (M+2H).

- 35 **Ejemplo 64** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-etoxietoxi)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(2-etoxietoxi)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9ah) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 64.

HRMS calculada para $C_{44}H_{46}ClFN_6O_7S$: 856,2821; hallada 429,1497 (M+2H).

- 40 **Ejemplo 65** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(metilsulfanil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9aa) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 65.

HRMS calculada para $C_{41}H_{40}FN_6O_5S_2$: 814,2174; hallada 815,2260 (M+H).

5 **Ejemplo 66** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-{{2-[(3-metoxipropil)-sulfanil]pirimidin-4-il}metoxi}fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(3-metoxipropilsulfanil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9ac) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 66.

HRMS calculada para $C_{44}H_{46}ClFN_6O_6S_2$: 872,2593; hallada 437,1384 (M+2H).

10 **Ejemplo 67** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-{{2-[(2-metoxietil)-sulfanil]pirimidin-4-il}metoxi}fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-(2-metoxietilsulfanil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9ab) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 67.

HRMS calculada para $C_{43}H_{44}ClFN_6O_6S_2$: 858,2436; hallada 430,1286 (M+2H).

15 **Ejemplo 68** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(pirimidin-4-ilmetoxi)-fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y pirimidin-4-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 68.

HRMS calculada para $C_{40}H_{38}ClFN_6O_5S$: 768,2297; hallada 769,2358 (M+H).

20 **Ejemplo 69** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 69.

HRMS calculada para $C_{40}H_{40}ClFN_6O_5S$: 770,2453; hallada 771,2527 (M+H).

25 **Ejemplo 70** ácido (2*R*)-3-[2-[(1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[[5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9dt) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 70.

HRMS calculada para $C_{43}H_{46}ClFN_6O_5S$: 812,2923; hallada 813,3030 (M+H).

30 **Ejemplo 71** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[[1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9dc) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 71.

HRMS calculada para $C_{42}H_{44}ClFN_6O_5S$: 798,2766; hallada 400,1469 (M+2H).

35 **Ejemplo 72** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(1-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (1-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9dg) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 72.

HRMS calculada para $C_{44}H_{46}ClFN_6O_5S$: 824,2923; hallada 413,1559 (M+2H).

40 **Ejemplo 73** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(1-ciclohexil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (1-ciclohexil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9dh) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 73.

HRMS calculada para C₄₅H₄₈ClFN₆O₅S: 838,3079; hallada 839,3165 (M+H).

- 5 **Ejemplo 74** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[1-fenil-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 74.

HRMS calculada para C₄₅H₄₂ClFN₆O₅S: 832,2610; hallada 833,2656 (M+H).

- 10 **Ejemplo 75** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9di) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 75.

HRMS calculada para C₄₄H₄₆ClFN₆O₆S: 840,2872; hallada 841,2913 (M+H).

- 15 **Ejemplo 76** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[1-etil-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9da) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 76.

HRMS calculada para C₄₁H₄₂ClFN₆O₅S: 784,2610; hallada 785,2679 (M+H).

- 20 **Ejemplo 77** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-il] metanol (Preparación 9du) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 77.

HRMS calculada para C₄₁H₃₉ClF₄N₆O₅S: 838,2327; hallada 839,2389 (M+H).

- 25 **Ejemplo 78** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9df) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 78.

HRMS calculada para C₄₃H₄₄ClFN₆O₅S: 810,2766; hallada 406,1464 (M+2H).

- 30 **Ejemplo 79** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9dk) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 79.

HRMS calculada para C₄₇H₄₆ClFN₆O₆S: 876,2872; hallada 439,1531 (M+2H).

- 35 **Ejemplo 80** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(ciclohexilmetil)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [1-(ciclohexilmetil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9dv) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 80.

HRMS calculada para C₄₆H₅₀ClFN₆O₅S: 852,3236; hallada 427,1679 (M+2H).

- 40 **Ejemplo 81** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[1-propil-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (1-propil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9db) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 81.

HRMS calculada para C₄₂H₄₄ClFN₆O₅S: 798,2766; hallada 400,1433 (M+2H).

5 **Ejemplo 82** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(3-metilbutil)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [1-(3-metilbutil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9de) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 82.

HRMS calculada para C₄₄H₄₈ClFN₆O₅S: 826,3079; hallada 827,3123 (M+H).

10 **Ejemplo 83** ácido (2*R*)-3-{2-[(1-butil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (1-butil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9dd) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 83.

HRMS calculada para C₄₃H₄₆ClFN₆O₅S: 812,2923; hallada 407,1551 (M+2H).

15 **Ejemplo 84** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9dl) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 84.

HRMS calculada para C₄₃H₄₃ClF₄N₆O₅S: 866,2640; hallada 434,1385 (M+2H).

20 **Ejemplo 85** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[1-(pentil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (1-pentil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9dm) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 85.

HRMS calculada para C₄₄H₄₈ClFN₆O₅S: 826,3079; hallada 827,3206 (M+H).

25 **Ejemplo 86** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(3-metoxipropil)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [1-(3-metoxipropil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9dq) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 86.

HRMS calculada para C₄₃H₄₆ClFN₆O₅S: 828,2872; hallada 415,1505 (M+2H).

30 **Ejemplo 87** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirinudin-4-il]oxi]-3-[2-[[1-[2-(dimetilamino)-etil]-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y {1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-pirazol-5-il]etanol (Preparación 9dj) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 87.

HRMS calculada para C₄₃H₄₇ClN₇O₅S: 827,3032; hallada 414,6592 (M+2H).

35 **Ejemplo 88** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etil]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9dp) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 88.

HRMS calculada para C₄₂H₄₄ClFN₆O₆S: 814,2716; hallada 408,1423 (M+2H).

40 **Ejemplo 89** ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(2-etoxietil)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [1-(2-etoxietil)-1H-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9dr) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 89.

HRMS calculada para $C_{43}H_{46}ClFN_6O_6S$: 828,2872; hallada 415,1510 (M+2H).

- 5 **Ejemplo 90** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-4-il]oxi]-3-[2-({1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-pirazol-5-il]metoxi)fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y {1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-pirazol-5-il}metanol (Preparación 9ds) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 90.

HRMS calculada para $C_{44}H_{48}ClFN_6O_7S$: 858,2978; hallada 430,1571 (M+2H).

- 10 **Ejemplo 91** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)-fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y pirazin-2-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 91.

HRMS calculada para $C_{40}H_{38}ClFN_6O_5S$: 768,2297; hallada 769,2422 (M+H).

- 15 **Ejemplo 92** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 92.

HRMS calculada para $C_{40}H_{40}ClFN_6O_5S$: 770,2453; hallada 771,2523 (M+H).

- 20 **Ejemplo 93** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(pirimidin-5-ilmetoxi)-fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y pirimidin-5-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 93.

HRMS calculada para $C_{40}H_{38}ClFN_6O_5S$: 768,2297; hallada 769,2379 (M+H).

- 25 **Ejemplo 94** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol (Preparación 9ee) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 94.

HRMS calculada para $C_{44}H_{41}ClFN_7O_5S$: 833,2562; hallada 834,2620 (M+H).

- 30 **Ejemplo 95** ácido (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-5-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (1-butil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol (Preparación 9ee) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 95.

HRMS calculada para $C_{42}H_{45}ClFN_7O_5S$: 813,2875; hallada 814,2964 (M+H).

- 35 **Ejemplo 96** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(1-(3-metoxipropil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [1-(3-metoxipropil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]metanol (Preparación 9ed) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 96.

HRMS calculada para $C_{42}H_{45}ClFN_7O_6S$: 829,2825; hallada 830,2876 (M+H).

- 40 **Ejemplo 97** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]metanol (Preparación 9ef) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 97.

HRMS calculada para $C_{41}H_{43}ClFN_7O_6S$: 815,2668; hallada 408,6427 (M+2H).

5 **Ejemplo 98** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(1,3-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y oxazol-4-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 98.

HRMS calculada para $C_{39}H_{37}ClFN_5O_6S$: 757,2137; hallada 758,2245 (M+H).

10 **Ejemplo 99** ácido (2R)-3-{2-[(5-bromo-2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Utilizando el Procedimiento General {Ia} y (5-bromo-2-metoxipirimidin-4-il)metanol (Preparación 9cb) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 99.

HRMS calculada para $C_{41}H_{39}BrClFN_6O_6S$: 876,1508; hallada 439,0864 (M+2H).

15 **Ejemplo 100** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-metoxi-5-(3-tienil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-metoxi-5-(3-tienil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9cc) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 100.

HRMS calculada para $C_{45}H_{42}ClFN_6O_6S_2$: 880,2280; hallada 441,1229 (M+2H).

20 **Ejemplo 101** ácido (2R)-3-{2-[(5-bromopirimidin-4-il)metoxi]fenil}-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (5-bromopirimidin-4-il)metanol (Preparación 9ca) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 101.

HRMS calculada para $C_{40}H_{37}BrClFN_6O_5S$: 846,1402; hallada 424,0775 (M+2H).

25 **Ejemplo 102** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y (4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 102.

HRMS calculada para $C_{39}H_{39}ClFN_7O_5S$: 771,2406; hallada 772,2411 (M+H).

30 **Ejemplo 103** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y 2-fluoroetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 103.

HRMS calculada para $C_{37}H_{37}ClF_2N_4O_5S$: 722,2141; hallada 723,2244 (M+H).

35 **Ejemplo 104** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxil-3-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y 2-metoxietanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 104.

HRMS calculada para $C_{38}H_{40}ClFN_4O_6S$: 734,2341; hallada 735,2455 (M+H).

40 **Ejemplo 105** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y 2-(2-metoxietoxi)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 105.

HRMS calculada para $C_{40}H_{44}ClFN_4O_7S$: 778,2603; hallada 390,1362 (M+2H).

- 5 **Ejemplo 106** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]etoxi}fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 106.

HRMS calculada para $C_{42}H_{48}ClFN_4O_8S$: 822,2865; hallada 412,1520 (M+2H).

- 10 **Ejemplo 107** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(4-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido (4-metoxifenil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 107.

HRMS calculada para $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874,2716; hallada 438,1407 (M+2H).

- 15 **Ejemplo 108** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(6-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido (6-metil-3-piridil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 108.

HRMS calculada para $C_{46}H_{43}ClFNO_5S$: 859,2719; hallada 430,6436 (M+2H).

- 20 **Ejemplo 109** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-{[2-(6-(trifluorometil)-piridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 109.

HRMS calculada para $C_{46}H_{40}ClF_4N_7O_5S$: 913,2436; hallada 914,2521 (M+H).

- 25 **Ejemplo 110** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(6-cloropiridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido (6-cloro-3-piridil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 110.

HRMS calculada para $C_{45}H_{40}Cl_2FN_7O_5S$: 879,2173; hallada 440,6161 (M+2H).

- 30 **Ejemplo 111** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido (6-metoxi-3-piridil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 111.

HRMS calculada para $C_{46}H_{43}ClFN_7O_6S$: 875,2668; hallada 438,6403 (M+2H).

- 35 **Ejemplo 112** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(3-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido (3-metoxifenil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 112.

HRMS calculada para $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874,2716; hallada 875,2836 (M+H).

- 40 **Ejemplo 113** (ácido 2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2-metilfenil)-pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido o-tolilbórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 113.

HRMS calculada para C₄₇H₄₄ClFN₆O₅S: 858,2766; hallada 430,1464 (M+2H).

5 **Ejemplo 114** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-fluorofenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido (2-fluorofenil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 114.

HRMS calculada para C₄₆H₄₁ClF₂N₆O₅S: 862,2516; hallada 432,1342 (M+2H).

10 **Ejemplo 115** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-etoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido (2-etoxifenil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 115.

HRMS calculada para C₃₉H₃₈ClFN₆O₇S: 788,2195; hallada 395,1179 (M+2H).

15 **Ejemplo 116** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metilpiridin-3-il)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido (2-metil-3-piridil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 116.

HRMS calculada para C₄₆H₄₃ClFN₇O₅S: 859,2719; hallada 430,6429 (M+2H).

20 **Ejemplo 117** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(furan-2-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido 2-furilbórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 117.

HRMS calculada para C₄₄H₄₀ClFN₆O₆S: 834,2403; hallada 418,1278 (M+2H).

25 **Ejemplo 118** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido (2-metil-4-piridil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 118.

HRMS calculada para C₄₆H₄₃ClFN₇O₅S: 859,2719; hallada 430,6409 (M+2H).

30 **Ejemplo 119** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-cloropiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido (2-cloro-4-piridil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 119.

HRMS calculada para C₄₅H₄₀Cl₂FN₇O₅S: 879,2173; hallada 440,6186 (M+2H).

35 **Ejemplo 120** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(3-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido (3-metil-4-piridil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 120.

HRMS calculada para C₄₆H₄₃ClFN₇O₅S: 859,2719; hallada 860,2808 (M+H).

40 **Ejemplo 121** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metiltiofen-3-il)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido (2-metil-3-tienil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 121.

HRMS calculada para $C_{45}H_{42}ClFN_6O_5S_2$: 864,2331; hallada 433,1239 (M+2H).

- 5 **Ejemplo 122** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(5-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]melhoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido (5-metil-3-piridil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 122.

HRMS calculada para $C_{46}H_{43}ClFN_7O_5S$: 859,2719; hallada 430,6450 (M+2H).

- 10 **Ejemplo 123** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(4-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido (4-metil-3-piridil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 123.

HRMS calculada para $C_{46}H_{43}ClFN_7O_5S$: 859,2719; hallada 430,6434 (M+2H).

- 15 **Ejemplo 124** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(4-metil-tiofen-3-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido (4-metil-3-tienil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 124.

HRMS calculada para $C_{45}H_{42}ClFN_6O_5S_2$: 864,2331; hallada 433,1256 (M+2H).

- 20 **Ejemplo 125** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(1H-pirazol-5-ilmetoxi)fenil]propanoico

Etapa A:

- 25 1,058 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8a) (1,5 mmol), 982 mg de [1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-5-il] metanol (Preparación 9dk) (4,5 mmol) y 1,18 g de PPH₃ (4,5 mmol) se disolvieron en 30 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 1,036 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (4,5 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida, y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando diclorometano y metanol como eluyentes.

Etapa B:

- 30 226 mg (0,25 mmol) del producto intermedio obtenido se disolvieron en 13 ml de TFA y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida. Después, el residuo se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida.

Etapa C:

- 35 El producto intermedio crudo obtenido se disolvió en 6 ml de dioxano-agua 1:1 y se añadieron 105 mg de LiOHxH₂O (2,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 5 mM y MeCN como eluyentes para obtener el
- 40 **Ejemplo 125.**

HRMS calculada para $C_{39}H_{38}ClFN_6O_5S$: 756,2297; hallada 757,2303 (M+H).

Procedimiento General (IIa)

Etapa A:

1 eq. de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetilo)-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8b), 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de trifenilfosfina se disolvieron en tolueno seco (0,2M para el fenol). Luego se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.

Etapa B:

El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 5 mM y MeCN como eluyentes.

Procedimiento General (IIb)

Etapa A:

1 eq. de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetilo)-2-metil-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]-fenil]propanoato de etilo (Preparación 10b), 3,0 eq. del derivado de ácido bórico ácido apropiado y 3,0 eq. de tiofenocarboxilato de cobre (I) se disolvieron en THF seco (0,1M para la Preparación 10b). Luego se añadieron 0,15 eq. de Pd(PPh₃)₄. La mezcla se agitó a 70°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se concentró bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando diclorometano y metanol como eluyentes.

Etapa B:

El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 5 mM y MeCN como eluyentes.

Ejemplo 126 ácido {2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IIa) y [(2R)-tetrahydrofuran-2-il]metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 126.

HRMS calculada para C₃₇H₃₇ClFN₃O₆S: 705,2076; hallada 706,2163 (M+H).

Ejemplo 127 ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-propanoico

Etapa A:

195 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetilo)-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8b) (0,3 mmol) y 138 mg de K₂CO₃ (1,0 mmol) se disolvieron en 2 ml de DMF. Luego se añadieron 232 mg de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M, y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SPO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida.

Etapa B:

El producto intermedio obtenido se disolvió en 8 ml de dioxano-agua 1:1 y se añadieron 150 mg de LiOHxH₂O (3,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 5 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 127.

HRMS calculada para C₃₄H₃OCIF₄N₃O₅S: 703,1531; hallada 704,1634 (M+H).

Ejemplo 128 ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

5 Utilizando el Procedimiento General (IIa) y [2-(4-piridil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bs) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 128.

HRMS calculada para C₄₂H₃₆ClFN₆O₅S: 790,2140; hallada 396,1147 (M+2H).

Ejemplo 129 ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

10 Utilizando el Procedimiento General (IIa) y (2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)metanol (Preparación 9ar) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 129.

HRMS calculada para C₄₁H₄₀ClFN₆O₆S: 798,2403; hallada 799,2458 (M+H).

Ejemplo 130 ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-etoxipirimidin-4-il]metoxi]fenil)-propanoico

15 Utilizando el Procedimiento General (IIa) y (2-etoxipirimidin-4-il)metanol (Preparación 9ad) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 130.

HRMS calculada para C₃₉H₃₇ClFN₅O₆S: 757,2137; hallada 758,2212 (M+H).

Ejemplo 131 ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

20 Utilizando el Procedimiento General (IIa) y [2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9ai) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 131.

HRMS calculada para C₃₉H₃₄ClF₄N₅O₆S: 811,1854; hallada 812,1956 (M+H).

Ejemplo 132 ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil)propanoico

25 Utilizando el Procedimiento General (IIa) y [1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9du) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 132.

HRMS calculada para C₃₈H₃₄ClF₄N₅O₅S: 783,1905; hallada 784,1969 (M+H).

Ejemplo 133 ácido (2*R*)-3-(2-[[1-(*n*-butil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

30 Utilizando el Procedimiento General (IIa) y (1-*n*-butil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9dd) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 133.

HRMS calculada para C₄₀H₄₁ClFN₅O₅S: 757,2501; hallada 758,2596 (M+H).

Ejemplo 134 ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoico

35 Utilizando el Procedimiento General (IIa) y pirazin-2-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 134.

HRMS calculada para C₃₇H₃₃ClFN₅O₅S: 713,1875; hallada 714,1931 (M+H).

Ejemplo 135 ácido (2*R*)-2-[[{(5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

40 Utilizando el Procedimiento General (IIb) y ácido (2-metoxifenil)bórico como el ácido bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 135.

HRMS calculada para C₄₄H₃₉ClFN₅O₆S: 819,2294; hallada 410,6206 (M+2H).

Ejemplo 136 ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IIb) y ácido (2-metil-4-piridil)bórico como el ácido bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 136.

5 HRMS calculada para C₄₃H₃₈ClFN₆O₅S: 804,2297; hallada 403,1234 (M+2H).

Ejemplo 137 ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(3-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IIb) y ácido (3-metil-4-piridil)bórico como el ácido bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 137.

10 HRMS calculada para C₄₃H₃₈ClFN₆O₅S: 804,2297; hallada 403,1237 (M+2H).

Ejemplo 138 ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(4-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IIb) y ácido (4-metil-3-piridil)bórico como el ácido bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 138.

15 HRMS calculada para C₄₃H₃₈ClFN₆O₅S: 804,2297; hallada 403,1220 (M+2H).

Procedimiento General (IIIa)

1,0 eq. de (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno [2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoato de etilo (Preparación 6b), 2,0 eq. del alcohol apropiado y 2,0 eq. de trifetilfosfina se disolvieron en tolueno seco (0,2M para el fenol). Luego se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes. El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOH·H₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Ejemplo 139 ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-(3-cloro-2-metil-4-[[3*R*]-1-metilpirrolidin-3-il]metoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)-fenil]propanoico ácido

30 Utilizando el Procedimiento General (IIIa) y [(3*R*)-1-metilpirrolidin-3-il]metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 139.

HRMS calculada para C₃₉H₃₅ClFN₅O₅S: 739,2031; hallada 740,2136 (M+H).

Ejemplo 140 ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-(3-cloro-2-metil-4-[[3*S*]-1-metilpirrolidin-3-il]metoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)-fenil]propanoico

35 Utilizando el Procedimiento General (IIIa) y [(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il]metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 140.

HRMS calculada para C₃₉H₃₅ClFN₅O₅S: 739,2031; hallada 740,2095 (M+H).

Ejemplo 141 ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-(3-cloro-2-metil-4-[[3*S* o *R*]-1-metilpiperidin-3-il]oxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)-fenil]propanoico

40 y **Ejemplo 142** ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-(3-cloro-2-metil-4-[[3*R* o *S*]-1-metilpiperidin-3-il]oxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)-fenil]propanoico

y **Ejemplo 143** ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-(3-cloro-2-metil-4-[(1-metilpirrolidin-2-il)metoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)-fenil]propanoico (mezcla de diastereoisómeros)

0,470 g de (2R)-2-((5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoato de etilo (Preparación 6b) (0,7 mmol), 0,330 g de 1-metilpiperidin-3-ol (2,0 mmol), y 0,524 g de trifenilfosfina (2,0 mmol) se disolvieron en 15 ml de tolueno seco. Luego se añadieron 0,461 g de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (2,0 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno. Durante la reacción también se observó una reconfiguración de la fracción de metilpiperidina. Cuando ya no se observó ninguna conversión, los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y los isómeros constitucionales se separaron mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes. La mezcla de compuestos que se eluyeron primero consistía en los precursores de los Ejemplos 141 y 142, mientras que la mezcla de compuestos que se eluyeron después consistía en los precursores del Ejemplo 143. Los derivados de precursor obtenidos se disolvieron por separado en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. Las mezclas se agitaron a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyeron individualmente con salmuera, se neutralizaron con HCl 2M y se extrajeron con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron por separado mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 141 [HRMS calculada para C₃₉H₃₅ClFN₅O₅S: 739,2031; hallada 740,2119 (M+H)], el Ejemplo 142 [HRMS calculada para C₃₉H₃₅ClFN₅O₅S: 739,2031; hallada 740,2088 (M+H)], y el Ejemplo 143 [HRMS calculada para C₃₉H₃₅ClFN₅O₅S: 739,2031; hallada 740,2101 y 740,2078 (M+H)].

Ejemplo 144 ácido (2R)-2-((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[(1-metilazepan-3-il)metoxi]fenil}-6-{4-fluorofenil})tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)-fenil]propanoico (mezcla de diastereoisómeros)

Utilizando el Procedimiento General (IIIa) y 2-(1-metil-2-piperidil)etanol como el alcohol apropiado, en el curso de la reacción se observó la expansión de anillo de la fracción piperidilo, con lo que se obtuvo el Ejemplo 144.

HRMS calculada para C₄₁H₃₉ClFN₅O₅S: 767,2344; hallada 768,2399 y 768,2398 (M+H).

Ejemplo 145 ácido (2R)-2-((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)-fenil]propanoico (mezcla de diastereoisómeros)

Utilizando el Procedimiento General (IIIa) y (1-metilpirrolidin-3-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 145.

HRMS calculada para C₃₉H₃₅ClFN₅O₅S: 739,2031; hallada 740,2081 (M+H).

Ejemplo 146 ácido (2R)-2-((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[3-(1-metilpirrolidin-2-il)propoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoico (mezcla de diastereoisómeros)

Utilizando el Procedimiento General (IIIa) y 2-(1-metil-3-piperidil)etanol como el alcohol apropiado, en el curso de la reacción se observó la contracción de anillo de la fracción piperidilo, con lo que se obtuvo el Ejemplo 146.

HRMS calculada para C₄₁H₃₉ClFN₅O₅S: 767,2344; hallada 768,2454 (M+H).

Ejemplo 147 ácido (2R)-2-((5S_a)-5-{3-cloro-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IIIa) y 3-(dimetilamino)propan-1-ol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 147.

HRMS calculada para C₃₈H₃₅ClFN₅O₅S: 727,2031; hallada 728,2085 (M+H).

Ejemplo 148 ácido (2R)-2-((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IIIa) y 2-(morfolin-4-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 148.

HRMS calculada para C₃₉H₃₅ClFN₅O₆S: 755,1981; hallada 756,2052 (M+H).

Procedimiento General (IVa)

Etapa A:

- 1 eq. de (2*R*)-2-[(5*S*_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluoro-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8c), 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de trifenilfosfina se disolvieron en tolueno seco (0,2M para el fenol). Luego se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.

Etapas B:

- El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

- Ejemplo 149** ácido (2*R*)-2-[(5*S*_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 149.

HRMS calculada para C₃₄H₃₄ClFN₄O₆S: 280,1872; hallada 681,1947 (M+H).

Ejemplo 150 ácido (2*R*)-2-[(5*S*_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil]propanoico

- Utilizando el Procedimiento General (IVa) y [(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 150.

HRMS calculada para C₃₈H₄₀ClFN₄O₇S: 750,2290; hallada 751,2375 (M+H).

Ejemplo 151 ácido (2*R*)-2-[(5*S*_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[2-(metilamino)-2-oxoetoxi]fenil]propanoico

- Utilizando el Procedimiento General (IVa) y 2-hidroxi-*N*-metilacetamida como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 151.

HRMS calculada para C₃₆H₃₇ClFN₅O₇S: 737,2086; hallada 738,2195 (M+H).

Ejemplo 152 ácido (2*R*)-2-[(5*S*_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetoxi]fenil]propanoico

- Utilizando el Procedimiento General (IVa) y *N*-ciclopentil-2-hidroxiacetamida como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 152.

HRMS calculada para C₄₀H₄₃ClFN₅O₇S: 791,2556; hallada 792,2658 (M+H).

Ejemplo 153 ácido (2*R*)-3-[2-[2-(bencilamino)-2-oxoetoxi]fenil]-2-[(5*S*_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

- Utilizando el Procedimiento General (IVa) y *N*-bencil-2-hidroxiacetamida como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 153.

HRMS calculada para C₄₂H₄₁ClFN₅O₇S: 813,2399; hallada 814,2492 (M+H)

Ejemplo 154 ácido (2*R*)-2-[(5*S*_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[2-oxo-2-(propilamino)etoxi]fenil]propanoico

- Utilizando el Procedimiento General (IVa) y 2-hidroxi-*N*-propilacetamida como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 154.

HRMS calculada para C₃₈H₄₁ClFN₅O₇S: 765,2399; hallada 766,2459 (M+H).

Ejemplo 155 ácido (2*R*)-2-[(5*S*_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[2-oxo-2-[(2-feniletil)amino]etoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y 2-hidroxi-*N*-2-feniletacetamida como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 155.

HRMS calculada para C₄₃H₄₃ClFN₅O₇S: 827,2556; hallada 828,2580 (M+H).

5 **Ejemplo 156** ácido (2*R*)-3-{2-[2-(butilamino)-2-oxoetoxi]fenil}-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y *N*-butil-2-hidroxiacetamida como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 156.

HRMS calculada para C₃₉H₄₃ClFN₅O₇S: 779,2556; hallada 780,2614 (M+H).

10 **Ejemplo 157** ácido (2*R*)-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{2-[(2-metoxietil)amino]-2-oxoetoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y 2-hidroxi-*N*-{2-metoxietil}acetamida como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 157.

HRMS calculada para C₃₈H₄₁ClFN₅O₈S: 781,2348; hallada 782,2478 (M+H).

15 **Ejemplo 158** ácido (2*R*)-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-{2,2,2-trifluoroetoxi]fenil]propanoico

Etapa A:

20 209 mg de (2*R*)-2-[[5*S*_a]-3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8c) (0,3 mmol) y 138 mg de K₂CO₃ (1,0 mmol) se disolvieron en 2 ml de DMF. Luego se añadieron 232 mg de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida.

Etapa B:

25 El producto intermedio obtenido se disolvió en 8 ml de dioxano-agua 1:1 y se añadieron 150 mg de LiOH·H₂O (3,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 5 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 158.

HRMS calculada para C₃₅H₃₃ClF₄N₄O₆S: 748,1745; hallada 749,1819 (M+H).

35 **Ejemplo 159** ácido (2*R*)-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y [4-(trifluorometil)-2-piridil]metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 159.

HRMS calculada para C₄₀H₃₆ClF₄N₅O₆S: 825,2011; hallada 413,6085 (M+2H).

40 **Ejemplo 160** ácido (2*R*)-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2{[(2-metoxi-6-metilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y (2-metoxi-6-metilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9cf) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 160.

HRMS calculada para C₄₀H₄₀ClFN₆O₇S: 802,2352; hallada 402,1241 (M+2H).

Ejemplo 161 ácido (2*R*)-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(6-metilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y (6-metilpirimidin-4-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 161.

HRMS calculada para $C_{39}H_{38}ClFN_6O_6S$: 772,2246; hallada 387,1188 (M+2H).

5 **Ejemplo 162** ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-{2-[[6-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y (6-metoxipirimidin-4-il)metanol (Preparación 9ce) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 162.

HRMS calculada para $C_{39}H_{38}ClFN_6O_7S$: 788,2195; hallada 395,1165 (M+2H).

10 **Ejemplo 163** ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-{2-[[5-fluoropiridin-2-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y (5-fluoro-2-piridil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 163.

HRMS calculada para $C_{39}H_{36}ClF_2N_5O_6S$: 775,2043; hallada 776,2161 (M+H).

15 **Ejemplo 164** ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y [6-(trifluorometil)-2-piridil]metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 164.

HRMS calculada para $C_{40}H_{36}ClF_4N_5O_6S$: 825,2011; hallada 826,2100 (M+H).

20 **Ejemplo 165** ácido (2R)-2-(((5R_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-[2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]propanoico y

Ejemplo 166 ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-[2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]propanoico

Etapa A:

25 En un matraz se introdujeron 591 mg de 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 13) (1,05 mmol), 915 mg de (2R)-2-hidroxi-3-[2-(2-piridilmetoxi)fenil]propanoato de etilo (Preparación 3bn) (1,045 mmol) y 977 mg de Cs_2CO_3 (3,0 mmol). Luego se añadieron 10 ml de *tert*-butanol y la mezcla se agitó a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante

30 cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 5 mM y MeCN como eluyentes para obtener (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodo-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-[2-(2-piridilmetoxi)fenil]propanoato de etilo como una mezcla de diastereoisómeros.

MS: (M+H) = 828,0.

Etapa B:

35 518 mg de (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-[2-(2-piridilmetoxi)fenil]propanoato de etilo (0,625 mmol) y 565 mg de 2-(5-fluoro-2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,66 mmol) se disolvieron en 5 ml de 1,4-dioxano. Luego se añadieron 407 mg de Cs_2CO_3 (1,25 mmol) disueltos en 1 ml de agua. Después se añadieron 46 mg de $PdCl_2 \cdot x \cdot dpfp$ (0,0625 mmol). La mezcla se calentó a 100°C mediante irradiación de microondas hasta que ya no se observó ninguna

40 conversión. Después se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 5 mM y MeCN como eluyentes.

Etapa C:

45 El producto intermedio obtenido se disolvió en 10 ml de dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 200 mg de $LiOH \cdot H_2O$ (4,77 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M, se extrajo con DCM, se secó

- sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 5 mM y MeCN como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó antes se recogió como Ejemplo 165. HRMS calculada para C₃₉H₃₇ClFN₅O₆S: 757,2137; hallada 379,6156 (M+2H). El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 166. HRMS calculada para C₃₉H₃₇ClFN₅O₆S: 757,2137; hallada 379,6159 (M+2H).

Ejemplo 167 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(trifluorometil)pirridin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y [2-(trifluorometil)-4-piridil]metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 167.

- 10 HRMS calculada para C₄₀H₃₆ClF₄N₅O₆S: 825,2011; hallada 826,2124 (M+H).

Ejemplo 168 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-{2-[(2-metoxipiridin-4-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y (2-metoxi-4-piridil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 168.

- 15 HRMS calculada para C₄₀H₃₉ClFN₅O₇S: 787,2243; hallada 394,6210 (M+2H).

Ejemplo 169 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y [2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bj) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 169.

- 20 HRMS calculada para C₃₉H₃₅ClF₄N₆O₆S: 826,1963; hallada 827,2059 (M+H).

Ejemplo 170 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-{2-[(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y (2-ciclopropilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9be) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 170.

- 25 HRMS calculada para C₄₁H₄₀ClFN₆O₆S: 798,2403; hallada 400,1265 (M+2H).

Ejemplo 171 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(tiofen-2-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y [2-(2-tienil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bv) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 171.

- 30 HRMS calculada para C₄₂H₃₈ClFN₆O₆S₂: 840,1967; hallada 421,1070 (M+2H).

Ejemplo 172 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y [2-(4-piridil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bs) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 172.

- 35 HRMS calculada para C₄₃H₃₉ClFN₇O₆S: 835,2355; hallada 418,6246 (M+2H).

Ejemplo 173 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(tiofen-3-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y [2-(3-tienil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bu) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 173.

- 40 HRMS calculada para C₄₂H₃₈ClFN₆O₆S₂: 840,1967; hallada 841,2059 (M+H).

Ejemplo 174 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxietil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y [2-(2-metoxietil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bl) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 174.

HRMS calculada para $C_{41}H_{42}ClFN_6O_7S$: 816,2508; hallada 409,1335 (M+2H).

5 **Ejemplo 175** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y (2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)metanol (Preparación 9ar) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 175.

HRMS calculada para $C_{42}H_{43}ClFN_7O_7S$: 843,2617; hallada 422,6360 (M+2H).

10 **Ejemplo 176** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-metoxi-pirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y (2-metoxipirimidin-4-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 176.

HRMS calculada para $C_{39}H_{38}N_6O_7FSCl$: 788,2195; hallada 789,2289 (M+H).

15 **Ejemplo 177** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-etoxi-pirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y (2-etoxipirimidin-4-il)metanol (Preparación 9ad) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 177.

HRMS calculada para $C_{40}H_{40}ClFN_6O_7S$: 802,2352; hallada 402,1255 (M+2H).

20 **Ejemplo 178** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y [2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9ai) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 178.

HRMS calculada para $C_{40}H_{37}ClF_4N_6O_7S$: 856,2069; hallada 857,2110 (M+H).

25 **Ejemplo 179** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(pirimidin-4-ilmetoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y pirimidin-4-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 179.

HRMS calculada para $C_{38}H_{36}ClFN_6O_6S$: 758,2090; hallada 759,2166 (M+H).

30 **Ejemplo 180** (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoico ácido

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y (1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 180.

HRMS calculada para $C_{38}H_{38}ClFN_6O_6S$: 760,2246; hallada 761,2343 (M+H).

35 **Ejemplo 181** ácido (2R)-3-{2-[(1-*terc.*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y (1-*terc.*-butil-1H-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9dt) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 181.

HRMS calculada para $C_{41}H_{44}ClFN_6O_6S$: 802,2716; hallada 402,1422 (M+2H).

40 **Ejemplo 182** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[(1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y [1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9dc) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 182.

HRMS calculada para C₄₀H₄₂ClFN₆O₆S: 788,2559; hallada 789,2663 (M+H).

5 **Ejemplo 183** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[1-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y (1-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9dg) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 183.

HRMS calculada para C₄₂H₄₄ClFN₆O₆S: 814,2716; hallada 815,2796 (M+H).

10 **Ejemplo 184** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[1-etil-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y (1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9da) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 184.

HRMS calculada para C₃₉H₄₀ClFN₆O₆S: 774,2403; hallada 388,1265 (M+2H).

15 **Ejemplo 185** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil)]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y [1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9du) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 185.

HRMS calculada para C₃₉H₃₇ClF₄N₆O₆S: 828,2120; hallada 415,1131 (M+2H).

20 **Ejemplo 186** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil)]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y [1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9df) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 186.

HRMS calculada para C₄₁H₄₂ClFN₆O₆S: 800,2559; hallada 401,1355 (M+2H).

25 **Ejemplo 187** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[1-propil-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y (1-propil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9db) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 187.

HRMS calculada para C₄₀H₄₂ClFN₆O₆S: 788,2559; hallada 395,1357 (M+2H).

30 **Ejemplo 188** ácido (2*R*)-3-{2-[[1-butil-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil}-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno(2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y (1-butil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9dd) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 188.

HRMS calculada para C₄₁H₄₄ClFN₆O₆S: 802,2716; hallada 402,1447 (M+2H).

35 **Ejemplo 189** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y pirazin-2-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 189.

HRMS calculada para C₃₈H₃₆ClFN₆O₆S: 758,2090; hallada 759,2159 (M+H).

40 **Ejemplo 190** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-(pirimidin-5-ilmetoxi)fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y pirimidin-5-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 190.

HRMS calculada para $C_{38}H_{36}ClFN_6O_6S$: 758,2090; hallada 759,2198 (M+H).

5 **Ejemplo 191** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(1,3-oxazol-4-ilmetoxi)fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y 1,3-oxazol-4-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 191.

HRMS calculada para $C_{37}H_{35}ClFN_5O_7S$: 747,1930; hallada 748,1970 (M+H).

10 **Ejemplo 192** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y 2-(dimetilamino)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 192.

HRMS calculada para $C_{37}H_{41}ClFN_5O_6S$: 737,2450; hallada 369,6277 (M+2H).

15 **Ejemplo 193** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(2-hidroxietoxi)-fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IVa) y etilenglicol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 193.

HRMS calculada para $C_{35}H_{36}ClFN_4O_7S$: 710,1977; hallada 711,2037 (M+H).

Ejemplo 194 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(2-metoxietoxi)-fenil]propanoico

20 Utilizando el Procedimiento General (IVa) y 2-metoxietanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 194.

HRMS calculada para $C_{36}H_{38}ClFN_4O_7S$: 724,2134; hallada 725,2224 (M+H).

Ejemplo 195 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno(2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]fenil]propanoico

25 Utilizando el Procedimiento General (IVa) y 2-(2-hidroxietoxi)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 195.

HRMS calculada para $C_{37}H_{40}ClFN_4O_8S$: 754,2239; hallada 755,2279 (M+H).

Ejemplo 196 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]fenil]propanoico

30 Utilizando el Procedimiento General (IVa) y 2-(2-metoxietoxi)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 196.

HRMS calculada para $C_{38}H_{42}ClFN_4O_8S$: 768,2396; hallada 769,2481 (M+H).

Ejemplo 197 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]fenil]propanoico

35 Utilizando el Procedimiento General (IVa) y 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 197.

HRMS calculada para $C_{40}H_{46}ClFN_4O_9S$: 812,2658; hallada 407,1384 (M+2H).

Ejemplo 198 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[2-(3-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

40 *Etapas A:*

- 417 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 10c) (0,5 mmol), 205 mg de ácido (3-metil-4-piridil)bórico (1,5 mmol) y 286 mg de tiofenocarboxilato de cobre (I) (1,5 mmol) se disolvieron en 5 ml de THF seco. Luego se añadieron 58 mg de Pd(PPh₃)₄ (0,05 mmol). La mezcla se agitó a 70°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se concentró bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes.

Etapa B:

- El producto intermedio obtenido se disolvió en 3 ml de metanol y se añadieron 150 mg de NaOH (3,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando solución acuosa de NH₄HCO₃ 5 mM y MeCN como eluyentes para obtener **el Ejemplo 198**.
- HRMS calculada para C₄₄H₄₁ClFN₇O₆S: 849,2512; hallada 425,6338 (M+2H).

Procedimiento General (Va)

Etapa A:

- 1 eq. de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetilo)xi]-2-metilfenil]-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8d), 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de trifenilfosfina se disolvieron en tolueno seco (0,2M para el fenol). Luego se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.

Etapa B:

- El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Ejemplo 199 ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Va) y metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 199.

HRMS calculada para C₃₁H₂₉ClFN₃O₆S: 625,1450; hallada 626,1509 (M+H).

- Ejemplo 200** ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoico

Etapa A:

- 192 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetilo)xi]-2-metilfenil]-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato (Preparación 8d) (0,3 mmol) y 138 mg de K₂CO₃ (1,0 mmol) se disolvieron en 2 ml de DMF. Luego se añadieron 232 mg de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida.

Etapa B:

- El producto intermedio obtenido se disolvió en 8 ml de dioxano-agua 1:1 y se añadieron 150 mg de LiOHxH₂O (3,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron

mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 5 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 200.

HRMS calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: 693,1323; hallada 694,1382 (M+H).

5 **Ejemplo 201** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Va) y [2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bj) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 201.

HRMS calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: 771,1541; hallada 772,1604 (M+H).

10 **Ejemplo 202** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Va) y (2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)metanol (Preparación 9ar) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 202.

HRMS calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{ClFN}_6\text{O}_7\text{S}$: 788,2195; hallada 395,1179 (M+2H).

15 **Ejemplo 203** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il]metoxi}fenil)]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Va) y [2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9ai) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 203.

HRMS calculada para $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$: 801,1647; hallada 802,1706 (M+H).

20 **Ejemplo 204** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[1-etil-1*H*-pirazol-5-il]metoxi}fenil)]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Va) y (1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9da) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 204.

HRMS calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{ClFN}_5\text{O}_6\text{S}$: 719,1981; hallada 720,2064 (M+H).

25 **Ejemplo 205** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi}fenil)]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Va) y [1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9du) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 205.

HRMS calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: 773,1698; hallada 774,1771 (M+H).

30 **Ejemplo 206** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil)]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Va) y pirazin-2-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 206.

HRMS calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_6\text{S}$: 703,1668; hallada 704,1726 (M+H).

Procedimiento General (VIa)

35 **Etapa A:**

40 1 eq. de (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-hidroxifenil)]propanoato de etilo (Preparación 8e), 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de trifenilfosfina se disolvieron en tolueno seco (0,2M para el fenol). Luego se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se concentró bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapa B:

El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Ejemplo 207 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-hidroxifenil)propanoico

Se disolvió (2*R*)-2-[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8e) en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHx H₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 207.

HRMS calculada para C₃₃H₃₃ClN₄O₆S: 648,1809; hallada 649,1862 (M+H).

Ejemplo 208 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(1*R*)-1-(piridin-4-il)etoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (1*R*)-1-(4-piridil)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 208.

HRMS calculada para C₄₀H₄₀ClN₅O₆S: 753,2388; hallada 377,6276 (M+2H).

Ejemplo 209 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 209.

HRMS calculada para C₃₄H₃₅ClN₄O₆S: 662,1966; hallada 663,2028 (M+H).

Ejemplo 210 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y 2-propanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 210.

HRMS calculada para C₃₆H₃₉ClN₄O₆S: 690,2279; hallada 691,2344 (M+H).

Ejemplo 211 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y [(2*R*)-tetrahydrofuran-2-il]metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 211.

HRMS calculada para C₃₈H₄₁ClN₄O₇S: 732,2384; hallada 733,2453 (M+H).

Ejemplo 212 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(ciclopentiloxi)fenil]-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y ciclopentanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 212.

HRMS calculada para C₃₈H₄₁ClN₄O₆S: 716,2435; hallada 717,2481 (M+H).

Ejemplo 213 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-iloxi)fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 213 como una mezcla de los diastereoisómeros.

HRMS calculada para C₄₂H₄₂ClN₅O₆S: 779,2544; hallada 390,6369 (M+2H) y 390,6355 (M+2H).

Ejemplo 214 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y 1-metilpirrolidin-3-ol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 214 como una mezcla de los diastereoisómeros.

- 5 HRMS calculada para C₃₈H₄₂ClN₅O₆S: 731,2544; hallada 366,6362 (M+2H) y 366,6354 (M+2H).

Ejemplo 215 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-etoxifenil)]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 215.

HRMS calculada para C₃₅H₃₇ClN₄O₆S: 676,2122; hallada 677,2216 (M+H).

- 10 **Ejemplo 216** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y prop-2-in-1-ol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 216.

HRMS calculada para C₃₆H₃₅ClN₄O₆S: 686,1966; hallada 687,2056 (M+H).

- 15 **Ejemplo 217** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y 2-hidroxi-N,N-dimetilacetamida como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 217.

HRMS calculada para C₃₇H₄₀ClN₅O₇S: 733,2337; hallada 734,2407 (M+H).

- 20 **Ejemplo 218** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[2-(metilamino)-2-oxoetoxi]fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y 2-hidroxi-N-metilacetamida como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 218.

HRMS calculada para C₁₆H₃₈ClN₅O₇S: 719,2180; hallada 720,2263 (M+H).

- 25 **Ejemplo 219** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[2-oxo-2-(fenilamino)-etoxi]fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y 2-hidroxi-N-fenilacetamida como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 219.

HRMS calculada para C₄₁H₄₀ClN₅O₇S: 781,2337; hallada 391,6225 (M+2H).

- 30 **Ejemplo 220** ácido (2R)-3-{2-[2-(butilamino)-2-oxoetoxi]fenil}-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y N-butil-2-hidroxiacetamida como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 220.

HRMS calculada para C₃₉H₄₄ClN₅O₇S: 761,2650; hallada 762,2703 (M+H).

- 35 **Ejemplo 221** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]]propanoico

Etapa A:

- 40 677 mg de (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-hidroxifenil)]propanoato de etilo (Preparación 8e) (1 mmol) y 276 mg de K₂CO₃ (2,0 mmol) se disolvieron en 5 ml de DMF. Luego se añadieron 141 ml de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna

conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida.

Etapa B:

- 5 El producto intermedio obtenido se disolvió en 10 ml de dioxano-agua 1:1 y se añadieron 420 mg de LiOHxH₂O (10,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando solución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 207.

- 10 HRMS calculada para C₃₅H₃₄ClF₃N₄O₆S: 730,1840; hallada 731,1875 (M+H).

Ejemplo 222 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(4-cloropiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (4-cloro-2-piridil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 222.

- 15 HRMS calculada para C₃₉H₃₇Cl₂N₅O₆S: 773,1842; hallada 387,6008 (M+2H).

Ejemplo 223 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(4-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (4-metoxi-2-piridil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 223.

- 20 HRMS calculada para C₄₀H₄₀ClN₅O₇S: 769,2337; hallada 385,6252 (M+2H).

Ejemplo 224 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(6-fenilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (6-fenilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9cg) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 224.

- 25 HRMS calculada para C₄₄H₄₁ClN₆O₆S: 816,2497; hallada 409,1321 (M+2H).

Ejemplo 225 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 225.

- 30 HRMS calculada para C₃₉H₄₁ClN₆O₆S: 756,2497; hallada 379,1313 (M+2H).

Ejemplo 226 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 226.

- 35 HRMS calculada para C₄₁H₄₃ClN₆O₆S: 782,2653; hallada 392,1398 (M+2H).

Ejemplo 227 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 227.

- 40 HRMS calculada para C₄₄H₄₃ClN₆O₆S: 818,2653; hallada 819,2735 (M+H).

Ejemplo 228 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[3-(furan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y [3-(furan-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il] metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 228.

HRMS calculada para C₄₂H₄₁ClN₆O₇S: 808,2446; hallada 809,2524 (M+H).

5 **Ejemplo 229** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(ciclopropilmetoxi)-fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y ciclopropilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 229.

HRMS calculada para C₃₇H₃₉N₄O₆SCl: 702,2279; hallada 703,2374 (M+H).

10 **Ejemplo 230** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(isoquinolin-3-ilmetoxi)-fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) e isoquinolin-3-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 230.

HRMS calculada para C₄₃H₄₀ClN₅O₆S: 789,2388; hallada 395,6256 (M+2H).

15 **Ejemplo 231** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (5-cloro-2-piridil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 231.

HRMS calculada para C₃₉H₃₇Cl₂N₅O₆S: 773,1842; hallada 774,1921 (M+H).

20 **Ejemplo 232** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (5-fluoro-2-piridil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 232.

HRMS calculada para C₃₉H₃₇ClFN₅O₆S: 757,2137; hallada 758,2199 (M+H).

25 **Ejemplo 233** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(5-metoxipiridin-2-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (5-metoxi-2-piridil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 233.

HRMS calculada para C₄₀H₄₀ClN₅O₇S: 769,2337; hallada 385,6241 (M+2H).

30 **Ejemplo 234** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(quinolin-2-ilmetoxi)-fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y quinolin-2-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 234.

HRMS calculada para C₄₃H₄₀ClN₅O₆S: 789,2388; hallada 395,6253 (M+2H).

35 **Ejemplo 235** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (6-metil-2-piridil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 235.

HRMS calculada para C₄₀H₄₀ClN₅O₆S: 753,2388; hallada 377,6262 (M+2H).

40 **Ejemplo 236** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(6-cloropiridin-2-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (6-cloro-2-piridil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 236.

HRMS calculada para $C_{39}H_{37}Cl_2N_5O_6S$: 773,1842; hallada 774,1906 (M+H).

5 **Ejemplo 237** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (6-pirrolidin-1-il-2-piridil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 237.

HRMS calculada para $C_{43}H_{45}ClN_6O_6S$: 808,2810; hallada 405,1472 (M+2H).

10 **Ejemplo 238** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[6-metoxipiridin-2-il]metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (6-metoxi-2-piridil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 238.

HRMS calculada para $C_{40}H_{40}ClN_5O_7S$: 769,2337; hallada 770,2432 (M+H).

15 **Ejemplo 239** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(ciclopentilmetoxi)fenil]-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y ciclopentilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 239.

HRMS calculada para $C_{39}H_{43}ClN_4O_6S$: 730,2592; hallada 731,2639 (M+H).

20 **Ejemplo 240** ácido (2*R*)-3-[2-(benciloxi)fenil]-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y fenilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 240.

HRMS calculada para $C_{40}H_{39}ClN_4O_6S$: 738,2279; hallada 739,2319 (M+H).

25 **Ejemplo 241** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y 2-piridilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 241.

HRMS calculada para $C_{39}H_{38}ClN_5O_6S$: 739,2231; hallada 370,6197 (M+2H).

30 **Ejemplo 242** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y 3-piridilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 242.

HRMS calculada para $C_{39}H_{38}ClN_5O_6S$: 739,2231; hallada 370,6178 (M+2H).

35 **Ejemplo 243** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(piridazin-3-ilmetoxi)-fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y piridazin-3-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 243.

HRMS calculada para $C_{38}H_{37}ClN_6O_6S$: 740,2184; hallada 741,2227 (M+H).

40 **Ejemplo 244** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(furan-2-ilmetoxi)fenil]-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y 2-furilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 244.

HRMS calculada para $C_{38}H_{37}ClN_4O_7S$: 728,2071; hallada 729,2112 (M+H).

5 **Ejemplo 245** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-(tiofen-2-ilmetoxi)fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y 2-tienilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 245.

HRMS calculada para $C_{38}H_{37}ClN_4O_6S_2$: 744,1843; hallada 745,1895 (M+H).

10 **Ejemplo 246** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi]fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 246.

HRMS calculada para $C_{38}H_{39}ClN_6O_6S$: 742,2340; hallada 372,1234 (M+2H).

15 **Ejemplo 247** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-metilpirimidin-4-il)metoxi]fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (2-metilpirimidin-4-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 247.

HRMS calculada para $C_{39}H_{39}ClN_6O_6S$: 754,2340; hallada 755,2446 (M+H).

20 **Ejemplo 248** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(trifluorometil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y [2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bj) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 248.

HRMS calculada para $C_{39}H_{36}ClF_3N_6O_6S$: 808,2058; hallada 809,2126 (M+H).

25 **Ejemplo 249** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-cloropirimidin-4-il)metoxi]fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (2-cloropirimidin-4-il)metanol (Preparación 9ch) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 249.

HRMS calculada para $C_{38}H_{36}Cl_2N_6O_6S$: 774,1794; hallada 775,1863 (M+H).

30 **Ejemplo 250** ácido (2*R*)-3-{2-[(2-aminopirimidin-4-il)metoxi]fenil}-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (2-aminopirimidin-4-il)metanol (Preparación 9a) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 250.

HRMS calculada para $C_{38}H_{38}ClN_7O_6S$: 755,2293; hallada 378,6217 (M+2H).

35 **Ejemplo 251** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(dimetilamino)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y [2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9an) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 251.

HRMS calculada para $C_{40}H_{42}ClN_7O_6S$: 783,2606; hallada 392,6366 (M+2H).

40 **Ejemplo 252** ácido de (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-9-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)metanol (Preparación 9ar) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 252.

HRMS calculada para C₄₂H₄₄ClN₇O₇S: 825,2711; hallada 413,6424 (M+2H).

5 **Ejemplo 253** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(metilamino)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y [2-(metilamino)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9am) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 253.

HRMS calculada para C₃₉H₄₀ClN₇O₆S: 769,2449; hallada 385,6305 (M+2H).

10 **Ejemplo 254** ácido (2*R*)-3-(2-[[2-(bencilamino)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y [2-(bencilamino)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9at) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 254.

HRMS calculada para C₄₅H₄₄ClN₇O₆S: 845,2762; hallada 423,6479 (M+2H).

15 **Ejemplo 255** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-{2-[[2-(metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (2-metoxipirimidin-4-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 255.

HRMS calculada para C₃₉H₃₉ClN₆O₇S: 770,2289; hallada 771,2344 (M+H).

20 **Ejemplo 256** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(ciclopropilmetoxi)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y [2-(ciclopropilmetoxi)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9au) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 256.

HRMS calculada para C₄₂H₄₃ClN₆O₇S: 810,2602; hallada 406,1380 (M+2H).

25 **Ejemplo 257** ácido (2*R*)-3-(2-[[2-(benciloxi)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (2-benciloxipirimidin-4-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 257.

HRMS calculada para C₄₅H₄₃ClN₆O₇S: 846,2602; hallada 424,1407 (M+2H).

30 **Ejemplo 258** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-[2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y 4-piridilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 258.

HRMS calculada para C₃₉H₃₈ClN₅O₆S: 739,2231; hallada 370,6187 (M+2H).

35 **Ejemplo 259** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-[2-(pirimidin-4-ilmetoxi)-fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y pirimidin-4-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 259.

HRMS calculada para C₃₈H₃₇ClN₆O₆S: 740,2184; hallada 741,2259 (M+H).

40 **Ejemplo 260** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-{2-[[1-metil-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 260.

HRMS calculada para C₃₈H₃₉ClN₆O₆S: 742,2340; hallada 743,2404 (M+H).

5 **Ejemplo 261** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y [1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9dc) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 261.

HRMS calculada para C₄₀H₄₃ClN₆O₆S: 770,2653; hallada 771,2726 (M+H).

10 **Ejemplo 262** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[1-(ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (1-ciclopentil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9dg) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 262.

HRMS calculada para C₄₂H₄₅ClN₆O₆S: 796,2810; hallada 797,2835 (M+H).

15 **Ejemplo 263** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 263.

HRMS calculada para C₄₃H₄₁ClN₆O₆S: 804,2497; hallada 805,2575 (M+H).

20 **Ejemplo 264** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9da) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 264.

HRMS calculada para C₃₉H₄₁ClN₆O₆S: 756,2497; hallada 757,2597 (M+H).

25 **Ejemplo 265** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y [1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9du) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 265.

HRMS calculada para C₃₉H₃₈ClF₃N₆O₆S: 810,2214; hallada 406,1175 (M+2H).

30 **Ejemplo 266** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(oxetan-2-ilmetoxi)fenil]-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y oxetan-2-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 266 como una mezcla de diastereoisómeros.

HRMS calculada para C₃₇H₃₉ClN₄O₇S: 718,2228; hallada 719,2296 (M+H) y hallada 719,2283 (M+H).

35 **Ejemplo 267** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 267.

HRMS calculada para C₃₈H₃₉ClN₆O₆S: 742,2340; hallada 372,1233 (M+2H).

40 **Ejemplo 268** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[5-metilpirazin-2-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (5-metilpirazin-2-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 268.

HRMS calculada para $C_{39}H_{39}ClN_6O_6S$: 754,2340; hallada 755,2408 (M+H).

5 **Ejemplo 269** ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-{2-[(5-cloropirazin-2-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (5-cloropirazin-2-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 269.

HRMS calculada para $C_{38}H_{36}Cl_2N_6O_6S$: 774,1794; hallada 775,1817 (M+H).

10 **Ejemplo 270** ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-{2-[(5-metoxipirazin-2-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (5-metoxipirazin-2-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 270.

HRMS calculada para $C_{39}H_{39}ClN_6O_7S$: 770,2289; hallada 771,2329 (M+H).

15 **Ejemplo 271** ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-{2-[(2-metilpirimidin-5-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (2-metilpirimidin-5-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 271.

HRMS calculada para $C_{39}H_{39}ClN_6O_6S$: 754,2340; hallada 755,2422 (M+H).

20 **Ejemplo 272** ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-{2-[(2-pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (2-pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 272.

HRMS calculada para $C_{42}H_{44}ClN_7O_6S$: 809,2762; hallada 405,6443 (M+2H).

25 **Ejemplo 273** ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-{2-[(2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 273.

HRMS calculada para $C_{42}H_{44}ClN_7O_7S$: 825,2711; hallada 413,6424 (M+2H).

30 **Ejemplo 274** ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-{2-[(2-metoxipirimidin-5-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (2-metoxipirimidin-5-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 274.

HRMS calculada para $C_{39}H_{39}ClN_6O_7S$: 770,2289; hallada 771,2398 (M+H).

35 **Ejemplo 275** ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-{2-(pirazin-2-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y pirazin-2-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 275.

HRMS calculada para $C_{38}H_{37}ClN_6O_6S$: 740,2184; hallada 741,2255 (M+H).

40 **Ejemplo 276** ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-{2-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 276.

HRMS calculada para C₃₈H₃₉ClN₆O₆S: 742,2340; hallada 372,1237 (M+2H).

5 **Ejemplo 277** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(pirimidin-5-ilmetoxi)-fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y pirimidin-5-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 277.

HRMS calculada para C₃₈H₃₇ClN₆O₆S: 740,2184; hallada 741,2266 (M+H).

10 **Ejemplo 278** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y 1,3-tiazol-5-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 278.

HRMS calculada para C₃₇H₃₆ClN₅O₆S₂: 745,1796; hallada 746,1855 (M+H).

15 **Ejemplo 279** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 279.

HRMS calculada para C₃₈H₃₉ClN₆O₆S: 742,2340; hallada 372,1243 (M+2H).

20 **Ejemplo 280** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(1,3-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y 1,3-oxazol-4-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 280.

HRMS calculada para C₃₇H₃₆ClN₅O₇S: 729,2024; hallada 730,2116 (M+H).

25 **Ejemplo 281** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y 1,3-tiazol-4-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 281.

HRMS calculada para C₃₇H₃₆ClN₅O₆S₂: 745,1796; hallada 746,1867 (M+H).

30 **Ejemplo 282** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(2-metil-2*H*-indazol-3-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (2-metil-2*H*-indazol-3-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 282.

HRMS calculada para C₄₂H₄₁ClN₆O₆S: 792,2497; hallada 397,1336 (M+2H).

35 **Ejemplo 283** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(5-fenilpirimidin-2-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (5-fenilpirimidin-2-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 283.

HRMS calculada para C₄₄H₄₁ClN₆O₆S: 816,2497; hallada 817,2539 (M+H).

40 **Ejemplo 284** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(isoquinolin-1-ilmetoxi)-fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y isoquinolin-1-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 284.

HRMS calculada para C₄₃H₄₀ClN₅O₆S: 789,2388; hallada 395,6266 (M+2H).

5 **Ejemplo 285** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(3-cloropiridin-2-il)metoxi]fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (3-cloro-2-piridil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 285.

HRMS calculada para C₃₉H₃₇Cl₂N₅O₆S: 773,1842; hallada 774,1881 (M+H).

10 **Ejemplo 286** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-(pirimidin-2-ilmetoxi)-fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y pirimidin-2-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 286.

HRMS calculada para C₃₈H₃₇ClN₆O₆S: 740,2184; hallada 741,2229 (M+H).

15 **Ejemplo 287** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y (1-metil-1H-imidazol-2-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 287.

HRMS calculada para C₃₈H₃₉ClN₆O₆S: 742,2340; hallada 372,1246 (M+2H).

20 **Ejemplo 288** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-(3,3,3-trifluoropropoxi)-fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y 3,3,3-trifluoropropan-1-ol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 288.

HRMS calculada para C₃₆H₃₆ClF₃N₄O₆S: 744,1996; hallada 745,2037 (M+H).

25 **Ejemplo 289** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[2-(piridin-2-il)etoxi]-fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y 2-(2-piridil)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 289.

HRMS calculada para C₄₀H₄₀ClN₅O₆S: 753,2388; hallada 377,6280 (M+2H).

30 **Ejemplo 290** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-(2-metoxietoxi)fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y 2-metoxietanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 290.

HRMS calculada para C₃₆H₃₉ClN₄O₇S: 706,2228; hallada 707,2279 (M+H).

35 **Ejemplo 291** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-(2-fenoxietoxi)fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y 2-fenoxietanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 291.

HRMS calculada para C₄₁H₄₁ClN₄O₇S: 768,2384; hallada 769,2459 (M+H).

40 **Ejemplo 292** ácido (2R)-3-{2-[2-(benciloxi)etoxi]fenil}-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIa) y 2-benciloxietanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 292.

HRMS calculada para C₄₂H₄₃ClN₄O₇S: 782,2541; hallada 392,1344 (M+2H).

5 **Ejemplo 293** ácido (2S)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}]propanoico

503 mg de 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 14) (1 mmol), 353 mg de (2S)-2-hidroxi-3-[2-[[[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]]propanoato de etilo (Preparación 3bm) (1,2 mmol) y 986 mg de carbonato de cesio (3 mmol) se disolvieron en 10 ml de *terc.*-butanol seco.

10 La mezcla se agitó a 60°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron 5 ml de una disolución de LiOH 2M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando solución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 293.

HRMS calculada para C₃₈H₄₁ClN₄O₇S: 732,2384; hallada 733,2476 (M+H).

20 **Ejemplo 294** ácido (2R)-3-{2-[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi]fenil}-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]}propanoico y
Ejemplo 295 ácido (2R)-3-{2-[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]}propanoico

25 A una solución de 310 mg de (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-prop-2-inoxifenil)]-propanoato de etilo (véase la Etapa A del Ejemplo 216) (0,433 mmol) en THF se le añadieron 86 mg de bencilazida (0,649 mmol) y 3 mg de Cp*Ru(PPh₃)₂Cl y la mezcla se agitó a 70°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la mezcla de regioisómeros de triazol. Después, 185 mg de esta mezcla (0,218 mmol) se disolvieron en 5 ml de dioxano/agua (1:1) y se añadieron 92 mg de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los regioisómeros se separaron y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes. El regioisómero que se eluyó antes se recogió como Ejemplo 294. HRMS calculada para C₄₃H₄₂ClN₇O₆S: 819,2606; hallada 410,6375 (M+2H). El regioisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 295. HRMS calculada para C₄₃H₄₂ClN₇O₆S: 819,2606; hallada 410,6381 (M+2H).

35 **Ejemplo 296** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metil-4-oxidopiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)]-propanoico

Durante la síntesis del Ejemplo 209 también se formó el Ejemplo 296, que se aisló como un producto secundario.

40 HRMS calculada para C₃₄H₃₅ClN₄O₇S: 678,1915; hallada 679,1966 (M+H).

Ejemplo 297 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metil-1,4-dioxidopiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)]propanoico

45 200 mg de ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-etoxifenil)]propanoico (Ejemplo 209) se disolvieron en 1 ml de metanol y se añadieron 5 ml de una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 50%. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 297.

50 HRMS calculada para C₃₄H₃₅ClN₄O₈S: 694,1864; hallada 695,1911 (M+H).

Procedimiento General (VIIa)

Etapa A:

- 5 1,0 eq. de (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6e), 2,0 eq. del alcohol apropiado y 2,0 eq. de trifetilfosfina se disolvieron en tolueno seco (0,2M para el fenol) y después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida, y el éster crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes.

Etapa B:

- 10 El éster obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOH·H₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

- 15 **Ejemplo 298** ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-2-metil-4-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi)fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y [(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 298.

HRMS calculada para C₃₃H₃₂ClN₃O₆S: 633,1700; hallada 634,1771 (M+H)

- 20 **Ejemplo 299** ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-2-metil-4-[(2*R*)-1-metilpirrolidin-2-il metoxi]fenil)-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y [(2*R*)-1-metilpirrolidin-2-il]metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 299.

HRMS calculada para C₃₃H₃₂ClN₃O₆S: 633,1700; hallada 634,1774 (M+H)

- 25 **Ejemplo 300** ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[(3*R* o *S*)-(1-metilazepan-3-il)oxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y (1-metil-2-piperidil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 300, recogiendo únicamente el diastereoisómero que se eluyó después (configuración absoluta no confirmada).

- 30 HRMS calculada para C₃₄H₃₄ClN₃O₆S: 647,1857; hallada 648,1916 (M+H)

Ejemplo 301 ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[(3*R* o *S*)-1-metilpiperidin-3-il]oxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico y

Ejemplo 302 ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[(3*S* o *R*)-1-metilpiperidin-3-il]oxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil) propanoico

- 35 Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y 1-metilpiperidin-3-ol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 301 recogiendo el diastereoisómero que se eluyó antes (configuración absoluta no confirmada). HRMS calculada para C₃₃H₃₂ClN₃O₆S: 633,1700; hallada 634,1771 (M+H), y el Ejemplo 302 se obtuvo recogiendo el diastereoisómero que se eluyó después (configuración absoluta no confirmada). HRMS calculada para C₃₃H₃₂ClN₃O₆S: 633,1700; hallada 634,1763 (M+H)

- 40 **Ejemplo 303** ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y 1-metilpirrolidin-3-ol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 303.

HRMS calculada para C₃₂H₃₀ClN₃O₆S: 619,1500; hallada 620,1544 (M+H)

- 45 **Ejemplo 304** ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil) propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y 1-metilpiperidin-4-ol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 304.

HRMS calculada para $C_{33}H_{32}ClN_3O_6S$: 633,1700; hallada 634,1753 (M+H)

5 **Ejemplo 305** ácido (2*R*)-2-((5*S_a*)-5-[3-cloro-2-metil-4-((3*S* o *R*)-pirrolidin-3-iloxi)fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico y

Ejemplo 306 ácido (2*R*)-2-((5*S_a*)-5-[3-cloro-2-metil-4-((3*R* o *S*)-pirrolidin-3-iloxi)fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

10 Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y pirrolidin-3-ol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 305 recogiendo el diastereoisómero que se eluyó antes (configuración absoluta no confirmada). HRMS calculada para $C_{31}H_{28}ClN_3O_6S$: 605,1387; hallada 606,1472 (M+H), y el Ejemplo 306 se obtuvo recogiendo el diastereoisómero que se eluyó después (configuración absoluta no confirmada). HRMS calculada para $C_{31}H_{28}ClN_3O_6S$: 605,1387; hallada 606,1461 (M+H)

15 **Ejemplo 307** ácido (2*R*)-2-((5*S_a*)-5-[4-((3*S* o *R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi)-3-cloro-2-metilfenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico y

Ejemplo 308 ácido (2*R*)-2-((5*S_a*)-5-[4-((3*R* o *S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi)-3-cloro-2-metilfenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

20 Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y quinuclidin-3-ol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 307 recogiendo el diastereoisómero que se eluyó antes (configuración absoluta no confirmada). HRMS calculada para $C_{34}H_{32}ClN_3O_6S$: 645,1700; hallada 646,1799 (M+H), y el Ejemplo 308 se obtuvo recogiendo el diastereoisómero que se eluyó después (configuración absoluta no confirmada). HRMS calculada para $C_{34}H_{32}ClN_3O_6S$: 645,1700; hallada 646,1746 (M+H)

Ejemplo 309 ácido (2*R*)-2-((5*S_a*)-5-[3-cloro-2-metil-4-((2*S* o *R*)-1-metilpiperidin-2-il)metoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)-propanoico

25 Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y (1-metil-2-piperidil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 309 recogiendo el diastereoisómero que se eluyó antes (configuración absoluta no confirmada).

HRMS calculada para $C_{34}H_{34}ClN_3O_6S$: 647,1857; hallada 648,1934 (M+H)

Ejemplo 310 ácido (2*R*)-2-((5*S_a*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[[1-metilpirrolidin-3-il]metoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)-propanoico

30 Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y (1-metilpirrolidin-3-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 310.

HRMS calculada para $C_{33}H_{32}ClN_3O_6S$: 633,1700; hallada 634,1775 (M+H)

Ejemplo 311 ácido (2*R*)-2-((5*S_a*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[[1-metilpiperidin-4-il]metoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

35 Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y (1-metil-4-piperidil)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 311.

HRMS calculada para $C_{34}H_{34}ClN_3O_6S$: 647,1857; hallada 648,1911 (M+H)

Ejemplo 312 ácido (2*R*)-2-((5*S_a*)-5-[3-cloro-4-[[1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il]metoxi]-2-metilfenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)-propanoico

40 Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y [1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il]metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 312.

HRMS calculada para $C_{35}H_{36}ClN_3O_7S$: 677,1962; hallada 678,2026 (M+H)

Ejemplo 313 ácido (2*R*)-2-((5*S_a*)-5-[3-cloro-4-[[1,4-dimetilpiperazin-2-il]metoxi]-2-metilfenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

45 Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y (1,4-dimetilpiperazin-2-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 313.

HRMS calculada para C₃₄H₃₅ClN₄O₆S: 662,1966; hallada 663,2004 (M+H)

Ejemplo 314 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[(4-metilmorfolin-2-il)-metoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

5 Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y (4-metilmorfolin-2-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 314.

HRMS calculada para C₃₃H₃₂ClN₃O₇S: 649,1649; hallada 650,1710 (M+H)

Ejemplo 315 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-(morfolin-2-ilanetoxi)fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

10 Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y morfolin-2-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 315.

HRMS calculada para C₃₂H₃₀ClN₃O₇S: 635,1493; hallada 636,1518 (M+H)

Ejemplo 316 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

15 Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 316.

HRMS calculada para C₃₄H₃₄ClN₃O₆S: 647,1857; hallada 648,1909 (M+H)

Ejemplo 317 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

20 Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y 2-(1-metil-4-piperidil)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 317.

HRMS calculada para C₃₅H₃₆ClN₃O₆S: 661,2013; hallada 662,2056 (M+H)

Ejemplo 318 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilmorfolin-2-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

25 Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y 2-(4-metilmorfolin-2-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 318 recogiendo únicamente el diastereoisómero que se eluyó después (configuración absoluta no confirmada).

HRMS calculada para C₃₄H₃₄ClN₃O₇S: 663,1806; hallada 664,1881 (M+H)

Ejemplo 319 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-[4-(2-aminoetoxi)-3-cloro-2-metilfenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

30 Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y 2-aminoetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 319.

HRMS calculada para C₂₉H₂₆ClN₃O₆S: 579,1231; hallada 580,1301 (M+H)

Ejemplo 320 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

35 Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y 2-(dimetilamino)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 320.

HRMS calculada para C₃₁H₃₀ClN₃O₆S: 607,1544; hallada 608,1617 (M+H)

Ejemplo 321 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

40 Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y 4-(2-hidroxi)etil-1-metilpiperazin-2-ona (Preparación 9eg) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 321.

HRMS calculada para C₃₄H₃₃ClN₄O₇S: 676,1758; hallada 677,1850 (M+H)

Ejemplo 322 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-2-metilfenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

5 Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y 2-(4-etilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 322.

HRMS calculada para C₃₅H₃₇ClN₄O₆S: 676,2122; hallada 677,2186 (M+H)

Ejemplo 323 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-3-cloro-2-metilfenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Etapa A:

10 141 mg de (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6e) (0,25 mmol), 0,092 ml de 2-piperazin-1-iletanol (0,75 mmol) y 197 mg de trifetilfosfina (0,75 mmol) se disolvieron en 5 ml de tolueno seco, y después se añadieron 173 mg de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0,75 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el éster

15 crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes, con lo que se obtuvo el producto intermedio (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-(2-piperazin-1-iletotoxi)-fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 8,58 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,69 (dd, 1H), 5,41 (dd, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,97 (dd, 1H), 2,73 (t, 2H), 2,64 (m, 4H), 2,43 (brm, 4H), 2,43 (dd, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

20

Etapa B:

87 mg de (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-(2-piperazin-1-iletotoxi)fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (0,13 mmol) y 0,036 ml de trietilamina (0,26 mmol) se disolvieron en 1 ml de DCM seco a temperatura ambiente. Después se añadieron 0,018 ml de cloruro de acetilo (0,26 mmol) y la

25 mezcla de reacción se agitó hasta que ya no se observó ninguna conversión. La reacción se extinguió con agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{4-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-3-cloro-2-metil-fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoato de etilo crudo se disolvió en

30 una mezcla de 1 ml de dioxano y 1 ml de agua, y se añadieron 11 mg de LiOHxH₂O (0,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M, se extrajo con DCM, se secó con Na₂SO₄, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa, con lo que se obtuvo el Ejemplo 323.

35 HRMS calculada para C₃₅H₃₅ClN₄O₇S: 690,1915; hallada 691,1996 (M+H)

Ejemplo 324 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-{2-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 324.

40 HRMS calculada para C₃₆H₃₉ClN₄O₆S: 690,2279; hallada 691,2335 (M+H)

Ejemplo 325 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-fenilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y 2-(4-fenilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 325.

45 HRMS calculada para C₃₉H₃₇ClN₄O₆S: 724,2122; hallada 725,2187 (M+H)

Ejemplo 326 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(4-{2-[4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il]etoxi]-3-cloro-2-metilfenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

- 81 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (tal como se describe en la Etapa A del Ejemplo 323) (0,12 mmol) se disolvieron en 2 ml de THF seco. Después se añadieron 41 mg de 2-bromoacetamida (0,30 mmol) y 98 mg de Cs₂CO₃ (0,30 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 70°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se hidrolizó mediante la adición de 3 ml de una disolución de NaOH (10% m/m) en metanol acuoso (90% metanol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando solución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes, con lo que se obtuvo el Ejemplo 326.

HRMS calculada para C₃₅H₃₆ClN₅O₇S: 705,2024; hallada 706,2112 (M+H)

Ejemplo 327 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-il]etoxi]fenil)-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

- 15 Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y 2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]etanol (Preparación 9eh) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 327.

HRMS calculada para C₃₅H₃₄ClF₃N₄O₆S: 730,1840; hallada 731,1919 (M+H)

Ejemplo 328 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-4-[2-[4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il]etoxi]-2-metilfenil)-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

- 20 Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y 2-[4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il]etanol (Preparación 9ei) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 328.

HRMS calculada para C₃₅H₃₅ClF₂N₄O₆S: 712,1934; hallada 713,1978 (M+H)

Ejemplo 329 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-[4-[2-(4-bencilpiperazin-1-il)etoxi]-3-cloro-2-metilfenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

- 25 *Etapa A:*

- 75 mg (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-6-(2-furil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (tal como se describe en la Etapa A del Ejemplo 323) (0,115 mmol) y 0,013 ml de benzaldehído (0,127 mmol) se disolvieron en 1 ml de DCM seco. Después se añadieron 37 mg de triacetoxiborohidruro de sodio (0,173 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La reacción se extinguió con solución de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó utilizando cromatografía flash eluyendo con un gradiente de DCM-MeOH.

Etapa B:

- El éster (producto de la Etapa A) se hidrolizó mediante la adición de 3 ml de una disolución de NaOH (10% m/m) en metanol acuoso (90% metanol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes, con lo que se obtuvo el Ejemplo 329.

- 40 HRMS calculada para C₄₀H₃₉ClN₄O₆S: 738,2279; hallada 739,2322 (M+H)

Ejemplo 330 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-4-[2-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]etoxi]-2-metilfenil)-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Etapa A:

- 135 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-(2-piperazin-1-iletoxi)fenil]-6-(2-furil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (tal como se describe en la Etapa A del Ejemplo 323) (0,20 mmol) se disolvieron en 1,5 ml de THF seco. Después se añadieron 0,040 ml de 1-bromo-2-metoxietano (0,40 mmol) y 130 mg de Cs₂CO₃ (0,40 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 70°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó utilizando cromatografía flash eluyendo con un gradiente de DCM-MeOH.

Etapa B:

El éster obtenido en la Etapa A se hidrolizó mediante la adición de 3 ml de una disolución de NaOH (10% m/m) en metanol acuoso (90% metanol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes, con lo que se obtuvo el Ejemplo 330.

HRMS calculada para C₃₆H₃₉ClN₄O₇S: 706,2228; hallada 707,2273 (M+H)

Ejemplo 331 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(metilamino)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIa) y 2-(metilamino)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 331.

HRMS calculada para C₃₀H₂₈ClN₃O₆S: 593,1387; hallada 594,1455 (M+H)

Ejemplo 332 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[[4-metilpiperazin-1-il]acetil]oxi]fenil)-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

100 mg de (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6e) (0,18 mmol) se disolvieron en 0,5 ml de dioxano y luego se añadió una disolución de 37 mg de LiOH·H₂O (0,88 mmol) en 0,5 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se extinguió con agua, se acidificó con una disolución diluida de ácido clorhídrico y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se redisolvió en 2 ml de DCM seco y se añadieron 64 mg de ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)acético (0,40 mmol), 208 mg de PyBOP (0,40 mmol) y 0,060 ml de trietilamina (0,44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió más DCM y la fase orgánica se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó con HPLC preparativa, con lo que se obtuvo el Ejemplo 332.

HRMS calculada para C₃₄H₃₃ClN₄O₇S: 676,1758; hallada 677,1846 (M+H)

Ejemplo 333 ácido (2*R*)-2-[[[(5*R*_a)-5-{3-fluor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico y

Ejemplo 334 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-fluor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

501 mg de (2*R*)-2-[5-(3-fluor-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 11b, mezcla de diastereoisómeros) (0,913 mmol), 198 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (1,37 mmol) y 480 mg de trifenilfosfina (1,83 mmol) se disolvieron en 10 ml de tolueno seco. Después se añadieron 420 mg de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,83 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno durante 45 minutos. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el éster crudo se purificó utilizando cromatografía flash (eluyentes: EtOAc y MeOH). El éster obtenido se disolvió en una mezcla de 4 ml de dioxano y 2 ml de agua, y se añadieron 200 mg de LiOH·H₂O. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se extinguió mediante la adición de salmuera y se neutralizó con HCl 2M. La mezcla se extrajo con DCM, se secó con Na₂SO₄, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes. El Ejemplo 333 se obtuvo como el diastereoisómero que se eluyó antes en la columna de HPLC preparativa [HRMS calculada para C₃₄H₃₅FN₄O₆S: 646,2261; hallada 647,2365 (M+H)], y el Ejemplo 334 se obtuvo como el diastereoisómero que se eluyó después en la columna de HPLC preparativa [HRMS calculada para C₃₄H₃₅FN₄O₆S: 646,2261; hallada 647,2302 (M+H)].

Ejemplo 335 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-etil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico y

Ejemplo 336 ácido (2*R*)-2-[[[(5*R*_a)-5-{3-cloro-2-etil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

250 mg de ((2*R*)-2-[5-(3-cloro-2-etil-4-hidroxifenil)-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 11a, mezcla de diastereoisómeros) (0,40 mmol), 115 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0,80 mmol) y 210 mg de trifenilfosfina (0,80 mmol) se disolvieron en 5 ml de tolueno

seco. Después se añadieron 184 mg de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (0,80 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno durante 1 hora. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el éster crudo se purificó utilizando cromatografía flash (eluyentes: EtOAc y MeOH). El éster obtenido se disolvió en una mezcla de 4 ml de dioxano y 2 ml de agua, y se añadieron 100 mg de LiOHxH₂O. La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 1 hora. Luego se añadió agua a la mezcla y el pH se ajustó a 4-5 con HCl 2M. La mezcla se extrajo con DCM, se secó con Na₂SO₄, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes. El Ejemplo 335 se obtuvo como el diastereoisómero que se eluyó después en la columna de HPLC preparativa [HRMS calculada para C₃₅H₃₇ClN₄O₆S: 676,2122; hallada 677,2204 (M+H)], mientras que el Ejemplo 336 se obtuvo como el diastereoisómero que se eluyó antes en la columna de HPLC preparativa [HRMS calculada para C₃₅H₃₇ClN₄O₆S: 676,2122; hallada 677,2181 (M+H)]

Ejemplo 337 ácido (2*R*)-2-[[5-{3-cloro-2-fluor-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico (mezcla de diastereoisómeros)

503 mg de (2*R*)-2-[5-bromo-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)-propanoato de etilo (Preparación 4e) (1,00 mmol), 900 mg de 1-[2-[2-cloro-3-fluor-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina (Preparación 5f) (2,20 mmol), 35 mg de AtaPhos (0,05 mmol) y 977 mg de Cs₂CO₃ (3,00 mmol) se disolvieron en 10 ml de dioxano y 2 ml de agua. La solución se calentó a 110°C durante 15 minutos mediante irradiación de microondas. Después se diluyó con salmuera, se extrajo con DCM, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en fase inversa, utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes. El éster obtenido se disolvió en una mezcla de 5 ml de dioxano y 5 ml de agua y se añadieron 200 mg de LiOHxH₂O. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se añadió agua a la mezcla y el pH se ajustó a un valor entre 4 y 5 con HCl 2M. La mezcla se extrajo con DCM, y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa, con lo que se obtuvo el Ejemplo 337.

HRMS calculada para C₃₃H₃₂ClFN₄O₆S: 666,1715; hallada 667,1792 (M+H)

Procedimiento General (VIIIa)

Etapa A:

1,0 eq. de 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 14), 1,2 eq. del alcohol apropiado y 3,0 eq. de carbonato de cesio se disolvieron en *terc*-butanol seco o DMSO seco (0,2M para la Preparación 14). La mezcla se agitó a 60°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc/MeOH como eluyentes.

Etapa B:

El producto de la Etapa A se disolvió en dioxano/H₂O (1:1, 0,2M para el producto de la Etapa A) y se añadieron 10 eq. de LiOH x H₂O. Después, la solución se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Ejemplo 338 ácido (2*R*)-2-[[5(*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2*R*)-3-[2-(difluorometoxi)fenil]-2-hidroxiopropanoato de metilo (Preparación 3aj) como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 338.

HRMS calculada para C₃₄H₃₃ClF₂N₄O₆S: 698,1777; hallada 699,1866 (M+H)

Ejemplo 339 ácido (2*R*)-[[5(*R*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi](fenil)etanoico y

Ejemplo 340 ácido (2*R*)-[[5(*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi](fenil)etanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2*R*)-2-hidroxi-2-fenilacetato de metilo como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó antes se recogió como Ejemplo 339 y el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 340.

HRMS calculada para C₃₂H₃₁ClN₄O₅S: 618,1704; hallada 619,1766 (M+H) y 619,1768 (M+H)

- 5 **Ejemplo 341** ácido (2*S*)-2-[[[(5*R_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-fluorofenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2*S*)-3-(2-fluorofenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo (Preparación 3az) como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 341.

HRMS calculada para C₃₃H₃₂ClFN₄O₅S: 650,1766; hallada 651,1825 (M+H)

- 10 **Ejemplo 342** ácido (2*R*,3*S*)-2-[[[(5*R_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-hidroxi-3-fenilpropanoico y
Ejemplo 343 ácido 5(2*R*,3*S*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-etil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-hidroxi-3-fenilpropanoico

- 15 Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2*R*,3*S*)-2,3-dihidroxi-3-fenilpropanoato de metilo como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó antes se recogió como Ejemplo 342 y el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 343.

HRMS calculada para C₃₃H₃₃ClN₄O₆S: 648,1809; hallada 649,1879 (M+H) y 649,1875 (M+H)

Ejemplo 344 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxi-5-metilfenil)propanoico

- 20 Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2*R*)-2-hidroxi-3-(2-metoxi-5-metilfenil)propanoato de etilo (Preparación 3at) como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 344.

HRMS calculada para C₃₅H₃₇ClN₄O₆S: 676,2122; hallada 677,2176 (M+H)

- 25 **Ejemplo 345** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(5-fluor-2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2*R*)-3-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-propanoato de etilo (Preparación 3ar) como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 345.

HRMS calculada para C₃₄H₃₄ClFN₄O₆S: 680,1872; hallada 681,1947 (M+H)

- 30 **Ejemplo 346** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(4-fluor-2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2*R*)-3-(4-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo (Preparación 3as) como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 346.

- 35 HRMS calculada para C₃₄H₃₄ClFN₄O₆S: 680,1872; hallada 681,1915 (M+H)

Ejemplo 347 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(3-metilfenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2*R*)-2-hidroxi-3-(*m*-tolil)propanoato de metilo (Preparación 3ap) como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 347.

- 40 HRMS calculada para C₃₄H₃₅ClN₄O₅S: 646,2017; hallada 647,2073 (M+H)

Ejemplo 348 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(3-fluorofenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2*R*)-3-(3-fluorofenil)-2-hidroxiopropanoato de metilo (Preparación 3ak) como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 348.

HRMS calculada para C₃₃H₃₂ClFN₄O₅S: 650,1766; hallada 651,1818 (M+H)

Ejemplo 349 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{3-metoxifenil}propanoico

- 5 Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2*R*)-2-hidroxi-3-(3-metoxifenil)propanoato de metilo (Preparación 3al) como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 349.

HRMS calculada para C₃₄H₃₅ClN₄O₆S: 662,1966; hallada 663,2043 (M+H)

Ejemplo 350 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil)-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2,3-difluorofenil)propanoico

- 10 Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2*R*)-3-(2,3-difluorofenil)-2-hidroxi-propanoato de metilo (Preparación 3am) como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 350.

HRMS calculada para C₃₃H₃₁ClF₂N₄O₅S: 668,1672; hallada 669,1729 (M+H)

- 15 **Ejemplo 351** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxi-3-metilfenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2*R*)-2-hidroxi-3-(2-metoxi-3-metilfenil)propanoato de etilo (Preparación 3au) como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 351.

HRMS calculada para C₃₅H₃₇ClN₄O₆S: 676,2122; hallada 677,2221 (M+H)

- 20 **Ejemplo 352** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(3-fluor-2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2*R*)-3-(3-fluor-2-metoxifenil)-2-hidroxi-propanoato de etilo (Preparación 3aq) como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 352.

- 25 HRMS calculada para C₃₄H₃₄ClFN₄O₆S: 680,1872; hallada 681,1963 (M+H)

Ejemplo 353 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(trifluorometil)fenil]-propanoico

- 30 Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2*R*)-2-hidroxi-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo (Preparación 3an) como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 353.

HRMS calculada para C₃₄H₃₂ClF₃N₄O₅S: 700,1734; hallada 701,1803 (M+H)

Ejemplo 354 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metilfenil)propanoico

- 35 Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2*R*)-2-hidroxi-3-(*o*-tolil)propanoato de metilo (Preparación 3ao) como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 354.

HRMS calculada para C₃₄H₃₅ClN₄O₅S: 646,2017; hallada 647,2087 (M+H)

Ejemplo 355 ácido (2*R*)-3-[2-(aminometil)fenil]-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Etapa A:

- 40 252 mg de 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 14) (0,50 mmol), 196 mg de (2*R*)-3-[2-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]fenil]-2-hidroxi-propanoato de etilo (Preparación 3aw) (0,60 mmol) y 488 mg de carbonato de cesio (1,50 mmol) se disolvieron en *terc*-butanol seco (0,1M para la Preparación 14). La mezcla se agitó a 60°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con salmuera y

se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, y después se purificaron mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando EtOAc/MeOH como eluyentes para obtener (2*R*)-3-[2-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo.

5 *Etap*a B:

198 mg de (2*R*)-3-[2-[(*terc*-butoxicarbonilamino)metil]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-propanoato de etilo (0,250 mmol) se disolvieron en 10 ml de DCM seco. Luego se añadió 1 ml de TFA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión, y después la mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida para obtener (2*R*)-3-[2-(aminometil)fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo.

*Etap*a C:

56 mg de (2*R*)-3-[2-(aminometil)fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo (0,081 mmol) se disolvieron en 1 ml de dioxano/agua (1:1) y se añadieron 68 mg de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 355.

HRMS calculada para C₃₄H₃₆ClN₅O₅S: 661,2126; hallada 331,6148 (M+2H)

Ejemplo 356 ácido (2*R*)-3-[2-[(acetilamino)metil]fenil]-2-[[5(*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-propanoico

*Etap*a A:

100 mg de (2*R*)-3-[2-(aminometil)fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo (0,145 mmol) (Etapa B del Ejemplo 355) y 61 µl de trietilamina (435 mmol) se disolvieron en 5 ml de DCM. Después se añadieron 12 ml de cloruro de acetilo (174 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc/ eOH como eluyentes para obtener (2*R*)-3-[2-(acetamidometil)-fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo.

*Etap*a B:

73 mg de (2*R*)-3-[2-(acetamidometil)fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo (0,10 mmol) se disolvieron en 2 ml de dioxano/agua (1:1) y se añadieron 84 mg de LiOHxH₂O (2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 356.

40 HRMS calculada para C₃₆H₃₈ClN₅O₆S: 703,2231; hallada 704,231 (M+H)

Ejemplo 357 ácido (2*R*)-2-[[5(*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxil-3-(2-fluorofenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2*R*)-3-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-propanoato de etilo (Preparación 3ba) como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 357.

45 HRMS calculada para C₃₃H₃₂ClFN₄O₅S: 650,1766; hallada 651,1827 (M+H)

Ejemplo 358 ácido (2*R*)-3-[2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]fenil]-2-[[5(*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2R)-3-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)fenil]-2-hidroxiopropanoato de etilo (Preparación 3av) como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 358.

HRMS calculada para C₃₈H₄₂ClN₅O₇S: 747,2493; hallada 748,2538 (M+H)

- 5 **Ejemplo 359** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2R)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxiopropanoato de etilo (Preparación 3bd) como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 359.

- 10 HRMS calculado para C₃₅H₃₅ClN₄O₆S: 674,1966; hallada 675,2033 (M+H)

Ejemplo 360 ácido (2S)-2-[[[(5R_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)propanoico

- 15 Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2S)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxiopropanoato de etilo (Preparación 3be) como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 360.

HRMS calculado para C₃₅H₃₅ClN₄O₆S: 674,1966; hallada 675,2025 (M+H)

Ejemplo 361 ácido (2S)-2-[[[(5R_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2,2,2-trifluoroetil)-sulfanil]fenil}propanoico

- 20 Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2S)-2-hidroxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)fenil]propanoato de etilo (Preparación 3ax) como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 361.

HRMS calculada para C₃₅H₃₄ClF₃N₄O₅S₂: 746,1611; hallada 747,1678 (M+H)

Ejemplo 362 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2,2,2-trifluoroetil)-sulfanil]fenil}propanoico

- 25 Utilizando el Procedimiento General (VIIIa) y (2R)-2-hidroxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetilsulfanil)fenil]propanoato de etilo (Preparación 3ay) como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 362.

HRMS calculada para C₃₅H₃₄ClF₃N₄O₅S₂: 746,1611; hallada 747,1682 (M+H)

Procedimiento General (IXa)

- 30 **Etapas A:**

- 1 eq. de (2R)-2-[6-(5-cloro-2-furil)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8f), 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de PPh₃ se disolvieron en tolueno seco (0,2M para el fenol), y después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno. Cuando ya no se observó ninguna conversión más, los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el éster crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapas B:

- 40 El producto de la Etapa A se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

- 45 **Ejemplo 363** ácido (2R)-2-[[6-(5-clorofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IXa) y metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 363.

HRMS calculada para $C_{34}H_{34}Cl_2N_4O_6S$: 696,1576; hallada 697,1656 (M+H)

Ejemplo 364 ácido (2R)-2-[[6-(5-clorofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoico

- 5 Utilizando el Procedimiento General (IXa) y [(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 364.

HRMS calculada para $C_{38}H_{40}ClN_4O_7S$: 766,1995; hallada 767,2056 (M+H)

Ejemplo 365 ácido (2R)-2-[[6-(5-clorofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]propanoico

- 10 214 mg de (2R)-2-[6-(5-cloro-2-furil)-(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)elhoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8f) (0,300 mmol) y 138 mg de K_2CO_3 (1,00 mmol) se disolvieron en 2 ml de DMF. Después se añadieron 232 mg de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 7 horas. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en 8 ml de dioxano-agua (1:1) y se añadieron 126 mg de $LiOH \cdot H_2O$ (3,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 5 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 365.
- 15
- 20

HRMS calculada para $C_{35}H_{33}ClF_3N_4O_6S$: 764,145; hallada 765,1523 (M+H)

Ejemplo 366 ácido (2R)-2-[[6-(5-clorofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]propanoico

- 25 Utilizando el Procedimiento General (IXa) y 2-piridilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 366.

HRMS calculada para $C_{39}H_{37}Cl_2N_5O_6S$: 773,1842; hallada 387,5992 (M+2H)

Ejemplo 367 ácido (2R)-2-[[6-(5-clorofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(trifluorometil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

- 30 Utilizando el Procedimiento General (IXa) y [2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bj) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 367.

HRMS calculada para $C_{39}H_{35}Cl_2F_3N_6O_6S$: 842,1668; hallada 843,175 (M+H)

Ejemplo 368 ácido (2R)-2-[[6-(5-clorofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

- 35 Utilizando el Procedimiento General (IXa) y (2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)metanol (Preparación 9ar) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 368.

HRMS calculada para $C_{42}H_{43}Cl_2N_7O_7S$: 859,2322; hallada 430,6247 (M+2H)

Ejemplo 369 ácido (2R)-2-[[6-(5-clorofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoico

- 40 Utilizando el Procedimiento General (IXa) y (2-metoxipirimidin-4-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 369.

HRMS calculada para $C_{39}H_{38}Cl_2N_6O_7S$: 804,19; hallada 805,2032 (M+H)

Ejemplo 370 ácido (2R)-2-[[6-(5-clorofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(pirimidin-4-ilmetoxi)fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IXa) y pirinzidin-4-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 370.

HRMS calculada para $C_{38}H_{36}Cl_2N_6O_6S$: 774,1794; hallada 775,182 (M+H)

5 **Ejemplo 371** ácido (2R)-2-[[6-(5-clorofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IXa) y (1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 371.

HRMS calculada para $C_{38}H_{38}Cl_2N_6O_6S$: 776,1951; hallada 777,1999 (M+H)

10 **Ejemplo 372** ácido (2R)-2-[[6-(5-clorofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-{4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IXa) y (1-etil-1H-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9da) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 372.

HRMS calculada para $C_{39}H_{40}Cl_2N_6O_6S$: 790,2107; hallada 396,1113 (M+2H)

15 **Ejemplo 373** ácido (2R)-2-[[6-(5-clorofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IXa) y [1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9du) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 373.

HRMS calculada para $C_{39}H_{37}Cl_2F_3N_6O_6S$: 844,1824; hallada 845,186 (M+H)

20 **Ejemplo 374** ácido (2R)-2-[[6-(5-clorofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IXa) y pirazin-2-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 374.

HRMS calculada para $C_{38}H_{36}Cl_2N_6O_6S$: 774,1794; hallada 775,1824 (M+H)

25 **Ejemplo 375** ácido (2R)-2-[[6-(5-clorofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(pirimidin-5-ilmetoxi)fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IXa) y pirimidin-5-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 375.

HRMS calculada para $C_{38}H_{36}Cl_2N_6O_6S$: 774,1794; hallada 775,1869 (M+H)

30 **Ejemplo 376** ácido (2R)-2-[[6-(5-clorofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(1,3-oxazol-4-ilmetoxi)fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IXa) y 1,3-oxazol-4-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 376.

HRMS calculada para $C_{37}H_{35}Cl_2N_5O_7S$: 763,1634; hallada 764,1685 (M+H)

35 **Ejemplo 377** ácido (2R)-2-[[6-(5-clorofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil]propanoico

Etapa A:

40 228 mg de (2R)-2-[6-(5-cloro-2-furil)-(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2S)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 6g, 0,340 mmol), 101 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0,70 mmol) y 184 mg de PPh₃ (0,700 mmol) se disolvieron en 2 ml de tolueno seco. Después se añadieron 161 mg de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0,700 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión más. Después, los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapa B:

El producto de la Etapa A se disolvió en 6 ml de dioxano-agua 1:1 y se añadieron 150 mg de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Después, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando solución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 377.

HRMS calculada para C₃₈H₄₀Cl₂N₄O₇S: 766,1995; hallada 767,2095 (M+H)

Procedimiento General (Xa)10 **Etapa A:**

1 eq. de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluoro-3-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8g), 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de trifenilfosfina se disolvieron en tolueno seco (5 ml/mmol). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.

Etapa B:

El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

25 **Ejemplo 378** ácido (2R)-2-[[5(S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Xa) y metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 378.

HRMS calculada para C₃₇H₃₈ClFN₄O₆S: 720,2185; hallada 721,2243 (M+H).

Ejemplo 379 ácido (2R)-2-[[5(S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoico

30 Utilizando el Procedimiento General (Xa) y [(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 379.

HRMS calculada para C₄₁H₄₄ClFN₄O₇S: 790,2603; hallada 791,2670 (M+H).

Ejemplo 380 ácido (2R)-2-[[5(S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoico

35 **Etapa A:**

221 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8g) (0,3 mmol) y 138 mg de K₂CO₃ (1,0 mmol) se disolvieron en 2 ml de DMF. Después se añadieron 232 mg de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida.

Etapa B:

45 El producto intermedio obtenido se disolvió en 8 ml de dioxano-agua 1:1 y se añadieron 150 mg de LiOHxH₂O (3,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron

mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 5 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 380.

HRMS calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 788,2058; hallada 789,2133 (M+H).

5 **Ejemplo 381** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Xa) y 2-piridilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 381.

HRMS calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{ClFN}_5\text{O}_6\text{S}$: 797,2450; hallada 399,6308 (M+2H).

10 **Ejemplo 382** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Xa) y [2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bj) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 382.

HRMS calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{39}\text{ClF}_4\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 866,2276; hallada 867,2352 (M+H).

15 **Ejemplo 383** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Xa) y (2-metoxipirimidin-4-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 383.

HRMS calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{ClFN}_6\text{O}_7\text{S}$: 828,2508; hallada 415,1343 (M+2H).

20 **Ejemplo 384** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluoro-3-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Xa) y (1-etil-1H-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9da) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 384.

HRMS calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{ClFN}_6\text{O}_6\text{S}$: 814,2716; hallada 408,1436 (M+2H).

25 **Ejemplo 385** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(1-propil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Xa) y (1-propil-1H-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9db) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 385.

HRMS calculada para $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{ClFN}_6\text{O}_6\text{S}$: 828,2872; hallada 415,1536 (M+2H).

30 **Ejemplo 386** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Xa) y pirazin-2-ilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 386.

HRMS calculada para $\text{C}_{41}\text{H}_{40}\text{ClFN}_6\text{O}_6\text{S}$: 798,2403; hallada 799,2474 (M+H).

35 **Ejemplo 387** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(2-metoxietoxi)fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Xa) y 2-metoxietanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 387.

HRMS calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{ClFN}_4\text{O}_7\text{S}$: 764,2447; hallada 765,2502 (M+H).

Procedimiento General (XIa)

40 **Etapa A:**

1 eq. de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 6i), 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de PPh₃ se disolvieron en tolueno seco (0,2 M para el fenol). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapa B:

El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Procedimiento General (XIb)

Etapa A:

1 eq. de (2R)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 6n), 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de PPh₃ se disolvieron en tolueno seco (0,2M para el fenol), y después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapa B:

El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Procedimiento General (XIc)

Etapa A:

1 eq. de (2R)-2-[6-etil-(5S_a)-5-(4-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 6j), 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de PPh₃ se disolvieron en tolueno seco (0,2M para el fenol). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapa B:

El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Procedimiento General (XI d)

Etapa A:

1 eq. de (2R)-2-[6-etil-(5R_a)-5-(4-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 6o), 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de PPh₃ se disolvieron en tolueno seco (0,2M para el fenol). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo

presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapa B:

- 5 El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

10 **Procedimiento General (XIe)**

Etapa A:

- 15 1 eq. de derivado de fenol, 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de PPh₃ se disolvieron en tolueno seco (0,2M para el fenol). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapa B:

- 20 El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl M y se extrajo con DCM, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Procedimiento General (XI f)

- 25 1 eq. de éster se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M, se extrajo con DCM, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. En caso necesario se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando MeCN y una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM como eluyentes.

Ejemplo 388 ácido (2*R*)-2-[[5*S*_a]-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Se hidrolizó (2*R*)-2-[[5*S*_a]-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 6i) de acuerdo con el Procedimiento General (XI f) para obtener el Ejemplo 388.

- 35 HRMS calculada para C₂₄H₂₁ClN₂O₄S: 468,0911; hallada 469,0997 (M+H).

Ejemplo 389 ácido (2*R*)-2-[[5*R*_a]-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Se hidrolizó (2*R*)-2-[[5*R*_a]-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 6n) de acuerdo con el Procedimiento General (XI f) para obtener el Ejemplo 389.

- 40 HRMS calculada para C₂₄H₂₁ClN₂O₄S: 468,0911; hallada 469,0982 (M+H).

Ejemplo 390 ácido (2*R*)-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-2-metilfenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIa) y 2-hidroxi-*N,N*-dimetilacetamida como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 390.

- 45 HRMS calculada para C₂₈H₂₈ClN₃O₅S: 553,1438; hallada 554,1538 (M+H).

Ejemplo 391 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (Xla) y 2-hidroxi-1-pirrolidin-1-ietanona como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 391.

- 5 HRMS calculada para C₃₀H₃₀ClN₃O₅S: 579,1595; hallada 580,1673 (M+H).

Ejemplo 392 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (Xla) y 2-hidroxi-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 392.

- 10 HRMS calculada para C₃₁H₃₃ClN₄O₅S: 608,1860; hallada 609,1948 (M+H).

Ejemplo 393 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (Xla) y 2-hidroxi-1-(morfolin-4-il)etanona como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 393.

- 15 HRMS calculada para C₃₀H₃₀ClN₃O₆S: 595,1544; hallada 596,1626 (M+H).

Ejemplo 394 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-[4-(benciloxi)-3-cloro-2-metilfenil]-6-etiltieno [2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (Xla) y fenilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 394.

- 20 HRMS calculada para C₃₁H₂₇ClN₂O₄S: 558,1380; hallada 559,1465 (M+H).

Ejemplo 395 ácido (2-*R*)-2-(((5*S*_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (Xla) y 4-piridilmetanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 395.

- 25 HRMS calculada para C₃₀H₂₆ClN₃O₄S: 559,1333; hallada 560,1396 (M+H).

Ejemplo 396 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(piridin-3-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno(2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (Xla) y 2-(3-piridil)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 396.

- 30 HRMS calculada para C₃₁H₂₈ClN₃O₄S: 573,1489; hallada 574,1559 (M+H).

Ejemplo 397 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(piridin-4-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (Xla) y 2-(4-piridil)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 397.

- 35 HRMS calculada para C₃₃H₂₈ClN₃O₄S: 573,1489; hallada 574,1562 (M+H).

Ejemplo 398 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(4-butoxi-3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (Xla) y butan-1-ol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 398.

HRMS calculada para C₂₈H₂₉ClN₂O₄S: 524,1537; hallada 525,1619 (M+H).

- 40 **Ejemplo 399** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[3-(piridin-4-il)propoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIa) y 3-(4-piridil)propan-1-ol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 399.

HRMS calculada para $C_{32}H_{30}ClN_3O_4S$: 587,1646; hallada 588,1732 (M+H).

5 **Ejemplo 400** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-metilfenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIa) y 3-(dimetilamino)propan-1-ol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 400.

HRMS calculada para $C_{29}H_{32}ClN_3O_4S$: 553,1802; hallada 554,1891 (M+H).

10 **Ejemplo 401** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIa) y 1-(3-hidroxiopropil)pirrolidin-2-ona como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 401.

HRMS calculada para $C_{31}H_{32}ClN_3O_5S$: 593,1751; hallada 594,1826 (M+H).

15 **Ejemplo 402** ácido (2-*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIa) y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 402.

HRMS calculada para $C_{32}H_{37}ClN_4O_4S$: 608,2224; hallada 609,2304 (M+H).

20 **Ejemplo 403** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propoxi]-2-metilfenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIa) y 3-(1*H*-imidazol-1-il)propan-1-ol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 403.

HRMS calculada para $C_{30}H_{29}ClN_4O_4S$: 576,1598; hallada 577,1698 (M+H).

25 **Ejemplo 404** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3-cloro-4-{3-[(etilcarbamoil)amino]propoxi}-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIa) y 1-etil-3-(3-hidroxiopropil)urea como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 404.

HRMS calculada para $C_{30}H_{33}ClN_4O_5S$: 596,1860; hallada 597,1943 (M+H).

30 **Ejemplo 405** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-4-(3-hidroxiopropoxi)-2-metilfenil}-6-etiltieno [2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIa) y propano-1,3-diol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 405.

HRMS calculada para $C_{27}H_{27}ClN_2O_5S$: 526,1329; hallada 527,1402 (M+H).

35 **Ejemplo 406** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[3-(metilsulfonyl)propoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIa) y 3-metilsulfonylpropan-1-ol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 406.

HRMS calculada para $C_{28}H_{29}ClN_2O_6S_2$: 588,1156; hallada 589,1242 (M+H).

40 **Ejemplo 407** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIa) y 2-(dimetilamino)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 407.

HRMS calculada para $C_{28}H_{30}ClN_3O_4S$: 539,1646; hallada 540,1742 (M+H).

5 **Ejemplo 408** ácido (2*R*)-2-(((5*R*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIb) y 2-(dimetilamino)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 408.

HRMS calculada para $C_{28}H_{30}ClN_3O_4S$: 539,1646; hallada 540,1744 (M+H).

10 **Ejemplo 409** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIc) y 2-(dimetilamino)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 409.

HRMS calculada para $C_{28}H_{31}N_3O_4S$: 505,2035; hallada 506,2096 (M+H).

15 **Ejemplo 410** ácido (2*R*)-2-(((5*R*_a)-5-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIc) y 2-(dimetilamino)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 410.

HRMS calculada para $C_{28}H_{31}N_3O_4S$: 505,2035; hallada 506,2109 (M+H).

20 **Ejemplo 411** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3-cloro-4-{2-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]etoxi}-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIa) y 2-[2-hidroxi)etil(metil)amino]etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 411.

HRMS calculada para $C_{29}H_{32}ClN_3O_5S$: 569,1751; hallada 570,1837 (M+H).

25 **Ejemplo 412** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(4-{2-[bis(2-hidroxi)etil]amino]etoxi}-3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIa) y 2-[bis(2-hidroxi)etil]amino]etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 412.

HRMS calculada para $C_{30}H_{34}ClN_3O_6S$: 599,1857; hallada 600,1939 (M+H).

30 **Ejemplo 413** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-2-metilfenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIa) y 1-(2-hidroxi)etil)piperidin-4-ol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 413.

HRMS calculada para $C_{31}H_{34}ClN_3O_5S$: 595,1908; hallada 596,1976 (M+H).

35 **Ejemplo 414** ácido (2*R*)-2-(((5*R*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIb) y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 414.

HRMS calculada para $C_{31}H_{35}ClN_4O_4S$: 594,2068; hallada 595,2138 (M+H).

40 **Ejemplo 415** ácido (2-*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIa) y 2-(4-metilpiperazin-1-il)octanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 415.

HRMS calculada para $C_{31}H_{35}ClN_4O_4S$: 594,2068; hallada 595,2148 (M+H).

5 **Ejemplo 416** ácido (2*R*)-2-[(6-etil-(5*R*_a)-5-{2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XI*d*) y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 416.

HRMS calculada para $C_{31}H_{36}N_4O_4S$: 560,2457; hallada 561,2524 (M+H).

10 **Ejemplo 417** ácido (2*R*)-2-[(6-etil-(5*S*_a)-5-{2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XI*c*) y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 417.

HRMS calculada para $C_{31}H_{36}N_4O_4S$: 560,2457; hallada 561,2536 (M+H).

15 **Ejemplo 418** ácido (2*R*)-2-[(5-*S*_a)-5-(3-cloro-4-[2-(1*H*-imidazol-1-il)etoxi]-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIa) y 2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 418.

HRMS calculada para $C_{29}H_{27}ClN_4O_4S$: 562,1442; hallada 563,1537 (M+H).

20 **Ejemplo 419** ácido (2*R*)-2-[(5-*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]fenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIa) y 1-(2-hidroxi-etil)imidazolidin-2-ona como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 419.

HRMS calculada para $C_{29}H_{29}ClN_4O_5S$: 580,1547; hallada 581,1613 (M+H).

25 **Ejemplo 420** ácido (2*R*)-2-[(5-*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIa) y 2-(morfolin-4-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 420.

HRMS calculada para $C_{30}H_{32}ClN_3O_5S$: 581,1751; hallada 582,1847 (M+H).

30 **Ejemplo 421** ácido (2*R*)-2-[(5-*R*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil)-5-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XI*b*) y 2-(morfolin-4-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 421.

HRMS calculada para $C_{30}H_{32}ClN_3O_5S$: 581,1751; hallada 582,1853 (M+H).

35 **Ejemplo 422** ácido (2*R*)-2-[(5-*S*_a)-5-(4-[2-(acetilamino)etoxi]-3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIa) y *N*-(2-hidroxi-etil)acetamida como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 422.

HRMS calculada para $C_{28}H_{28}ClN_3O_5S$: 553,1438; hallada 554,1511 (M+H).

40 **Ejemplo 423** ácido (2*R*)-2-[(5-*S*_a)-5-(3-cloro-4-(2-hidroxi-etoxi)-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIa) y etilenglicol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 423.

HRMS calculada para C₂₆H₂₅ClN₂O₅S: 512,1173; hallada 513,1256 (M+H).

Ejemplo 424 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-[3-cloro-4-(2-metoxietoxi)-2-metilfenil]-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-fenilpropanoico

5 Utilizando el Procedimiento General (XIa) y 2-metoxietanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 424.

HRMS calculada para C₂₇H₂₇ClN₂O₅S: 526,1329; hallada 527,1400 (M+H).

Ejemplo 425 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-[3-cloro-4-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-2-metilfenil]-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-fenilpropanoico

10 Utilizando el Procedimiento General (XIa) y 2-(2-metoxietoxi)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 425.

HRMS calculada para C₂₉H₃₁ClN₂O₆S: 570,1591; hallada 571,1690 (M+H).

Ejemplo 426 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-5-nitrofenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-fenilpropanoico

15 Se hidrolizó (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-5-nitrofenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 15a) de acuerdo con el Procedimiento General (XI f) para obtener el Ejemplo 426.

HRMS calculada para C₂₄H₂₀ClN₃O₆S: 513,0761; hallada 514,0840 (M+H).

Ejemplo 427 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(5-bromo-3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-fenilpropanoico

20 Se hidrolizó (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(5-bromo-3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 15f) de acuerdo con el Procedimiento General (XI f) para obtener el Ejemplo 427.

HRMS calculada para C₂₄H₂₀BrClN₂O₄S: 546,0016; hallada 547,0106 (M+H).

Ejemplo 428 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-[3,5-dicloro-4-hidroxi-2-metilfenil]-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-fenilpropanoico

25 Se hidrolizó (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3,5-dicloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 15e) de acuerdo con el Procedimiento General (XI f) para obtener el Ejemplo 428.

HRMS calculada para C₂₄H₂₀Cl₂N₂O₄S: 502,0521; hallada 503,0582 (M+H).

30 **Ejemplo 429** ácido (2*R*)-2-(((5*R*_a)-5-(3,5-dicloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxil)-3-fenilpropanoico

35 40 mg de (2*R*)-2-[6-etil-(5*R*_a)-5-(4-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 6o) (0,089 mmol) se disolvieron en 2 ml de THF y se añadieron 26 mg de NCS (0,193 mmol). La mezcla se agitó a 55°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después, los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes. El producto intermedio obtenido se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (XI f) para obtener el Ejemplo 429.

HRMS calculada para C₂₄H₂₀Cl₂N₂O₄S: 502,0521; hallada 503,0587 (M+H).

40 **Ejemplo 430** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-[3-cloro-4-hidroxi-2-metil-5-[(4-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-fenilpropanoico

45 483 mg de (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 6i) (1,0 mmol) y 140 mg de hexametilnotetramina (1,0 mmol) se disolvieron en 10 ml de TFA y la solución se agitó a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió sobre 100 ml de agua helada y el sólido precipitado se filtró y se secó. Después se disolvió en 20 ml de EtOH, se añadieron 167 ml de 1-metilpiperazina (1,5 mmol) y 636 mg de Na(OAc)₃H (3,0 mmol) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando una solución acuosa de TFA al 0,1% y MeCN como eluyentes. El producto intermedio obtenido en la Etapa A se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (XIf) para obtener el Ejemplo 430.

HRMS calculada para C₃₀H₃₃ClN₄O₄S: 580,1911; hallada 581,1972 (M+H).

Ejemplo 431 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(5-amino-3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Se hidrolizó (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-amino-3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 15b) de acuerdo con el Procedimiento General (XIf) para obtener el Ejemplo 431.

HRMS calculada para C₂₄H₂₂ClN₃O₄S: 483,1020; hallada 484,1083 (M+H).

Ejemplo 432 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-[3-cloro-4-hidroxi-2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

1,00 g de PPh₃ inmovilizado (3,00 mmol) y 761 mg de yodo (3,00 mmol) se disolvieron en 5 ml de DCM y la solución se agitó durante 15 minutos. Después se añadieron 272 mg de imidazol (4,00 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Luego se añadieron 115 ml de 2-[2-hidroxi-etil(metil)amino]etanol (1,00 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después se filtró, el filtrado se lavó con una disolución saturada de Na₂S₂O₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. A la 2-yodo-*N*-(2-yodoetil)-*N*-metil-etanoamina se le añadieron 100 mg de (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(5-amino-3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 15b) (0,20 mmol), 42 mg de NaHCO₃ (0,50 mmol) y 2 ml de EtOH y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo a lo largo de la noche. Después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash, utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes. El producto intermedio obtenido se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (XIf) para obtener el Ejemplo 432.

HRMS calculada para C₂₉H₃₁ClN₄O₄S: 566,1755; hallada 567,1794 (M+H).

Ejemplo 433 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-[3-cloro-5-(formilamino)-4-hidroxi-2-metilfenil]-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

35 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-amino-3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 15b) (0,07 mmol) se disolvieron en 0,5 ml de tolueno seco bajo N₂. Luego se añadieron 23 µl de *ortoformato* de trietilo (0,136 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2,5 horas. Después, los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash, utilizando heptano y EtOAc como eluyentes. El producto intermedio obtenido se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (XIf) para obtener el Ejemplo 433.

HRMS calculada para C₂₅H₂₂ClN₃O₅S: 511,0969; hallada 512,1048 (M+H).

Ejemplo 434 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-[3-cloro-4-metoxi-2-metil-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Etapa A:

408 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-bromo-3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 15f) (0,73 mmol) se disolvieron en 4 ml de MeOH. Luego se añadieron 444 mg de PPh₃ inmovilizado (1,33 mmol) y 306 mg de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (1,33 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener (2R)-2-[(5S_a)-5-(5-bromo-3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo.

Etapa B:

195 mg del derivado de bromo (0,34 mmol) sintetizado en la etapa A se disolvieron en 3 ml de THF. Luego se añadieron 309 mg de potasio 1-metil-4-trifluoroboratometilpiperazina (1,70 mmol), 8 mg de Pd(OAc)₂ (0,034 mmol), 28 mg de SPhos (0,068 mmol), 665 mg de Cs₂CO₃ (2,04 mmol) y 0,3 ml de agua, y la mezcla se

calentó a 90°C durante 10 minutos mediante irradiación de microondas. Después, los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida, el residuo se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto intermedio obtenido se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (Xlf) para obtener el Ejemplo 434.

HRMS calculada para C₃₁H₃₅ClN₄O₄S: 594,2068; hallada 595,2145 (M+H).

Ejemplo 435 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-nitrofenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (Xle), (2*R*)-2-[(5*S*_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-5-nitrofenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 15a) como el fenol y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 435.

HRMS calculada para C₃₁H₃₄ClN₅O₆S: 639,1918; hallada 640,1984 (M+H).

Ejemplo 436 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3,5-dicloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (Xle) con (2*R*)-2-[(5*S*_c)-5-(3,5-dicloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 15e) como el fenol y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 436.

HRMS calculada para C₃₁H₃₄Cl₂N₄O₄S: 628,1678; hallada 629,1776 (M+H).

Ejemplo 437 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{5-amino-3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (Xle) con (2*R*)-2-[(5*S*_a)-5-(5-amino-3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 15b) como el fenol y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 437.

HRMS calculada para C₃₁H₃₆ClN₅O₄S: 609,2177; hallada 610,2226 (M+H).

Ejemplo 438 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(5-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

100 mg de (2*R*)-2-[6-etil-(5*S*_a)-5-(4-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 6j) (0,223 mmol) se disolvieron en 5 ml de THF. Después se añadieron 31 mg de NCS (0,234 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C a lo largo de la noche. Se formaron dos productos intermedios monoclorados y un producto intermedio diclorado. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y los isómeros se separaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄OAc 40 mM (el pH se ajustó a 4 con AcOH) y MeCN como eluyentes. Se recogió el regioisómero monoclorado que se eluyó antes. El producto intermedio obtenido se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (Xlf) para obtener el Ejemplo 438.

HRMS calculada para C₂₄H₂₁ClN₂O₄S: 468,0911; hallada 469,0981 (M+H).

Ejemplo 439 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(5-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-fenilpropanoico

105 mg de (2*R*)-2-[6-etil-(*S**R*_a)-5-(4-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 60) (0,234 mmol) se disolvieron en 5 ml de THF. Después se añadieron 34 mg de NCS (0,257 mmol). La mezcla se agitó a 60°C a lo largo de la noche. Se formaron dos productos intermedios monoclorados y un producto intermedio diclorado. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida, y la mezcla se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (Xlf). La mezcla de isómeros se separó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄OAc 40 mM (el pH se ajustó a 4 con AcOH) y MeCN como eluyentes. El regioisómero monoclorado que se eluyó después se recogió como Ejemplo 439.

HRMS calculada para C₂₄H₂₁ClN₂O₄S: 468,0911; hallada 469,0987 (M+H).

Ejemplo 440 ácido (2*R*)-2-[(6-etil-(5*S_a*)-5-{2-metil-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoico y ácido (2*S*)-2-[(6-etil-(5*R_a*)-5-{2-metil-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoico (racémico)

- 5 45 mg de ácido 2-(6-etil-5-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenilpropanoico (Preparación 4m) (0,10 mmol), 108 mg de 1-metil-4-[2-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]piperazina (Preparación 5h) (0,30 mmol), 18 mg de Pd₂dba₃ (0,02 mmol), 14 mg de nBuPAD₂ (0,04 mmol) y 55 mg de K₂CO₃ (0,40 mmol) se disolvieron en 2 ml de DME y 0,5 ml de agua. La mezcla se calentó a 120°C durante 10 minutos mediante irradiación de microondas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃. El filtrado se lavó con Et₂O y después se acidificó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄OAc 40 mM (el pH se ajustó a 4 con AcOH) y MeCN como eluyentes. El par de diastereoisómeros que se eluyó después se recogió como Ejemplo 440.
- 10
- 15 HRMS calculada para C₃₁H₃₆N₄O₄S: 560,2457; hallada 561,2549 (M+H).

Ejemplo 441 ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(8-cloro-7-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

- 20 100 mg de (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(5-amino-3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 15b) (0,20 mmol) se disolvieron en 1 ml de THF seco bajo N₂ y la solución se enfrió a 0°C. Después se añadieron 42 mg de K₂CO₃ (0,30 mmol) y 19 ml de bromuro de bromoacetilo (0,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después se calentó a 50°C y se agitó a lo largo de la noche. Luego se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash, utilizando heptano y EtOAc como eluyentes. El éster obtenido se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (XIf) para obtener el Ejemplo 441.
- 25 HRMS calculada para C₂₆H₂₂ClN₃O₅S: 523,0969; hallada 524,1062 (M+H).

Ejemplo 442 ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-{7-cloro-2-[(dimetilamino)metil]-6-metil-1-benzofuran-5-il)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

- 30 152 mg de (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-yodo-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 15d) (0,25 mmol), 33 mg de *N,N*-dimetilprop-2-in-1-amina (0,40 mmol), 18 mg de PdCl₂(PPh₃)₂ (0,025 mmol) y 5 mg de yoduro de cobre (I) (0,025 mmol) se disolvieron en 1 ml de DIPA bajo N₂. La mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash, utilizando heptano y EtOAc como eluyentes. El producto intermedio obtenido se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (XIf) para obtener el Ejemplo 442.
- HRMS calculada para C₂₉H₂₈ClN₃O₄S: 549,1489; hallada 505,0959 (M+H - Me₂NH).

- 35 **Ejemplo 443** ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-{7-cloro-6-metil-1-benzofuran-5-il)-6-etiltieno [2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

- 40 110 mg de (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-yodo-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 15d) (0,18 mmol), 51 µl de etil(trimetil)silano (0,36 mmol), 6,3 mg de PdCl₂(PPh₃)₂ (0,009 mmol) y 1,7 mg de yoduro de cobre (I) (0,009 mmol) se disolvieron en 2 ml de DIPA bajo N₂. La mezcla se agitó a 50°C durante 10 minutos. Después se añadieron 0,22 ml de TBAF (1M en THF, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 20 minutos. A continuación, los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash, utilizando heptano y EtOAc como eluyentes. El producto intermedio obtenido se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (XIf) para obtener el Ejemplo 443.

- 45 HRMS calculada para C₂₆H₂₁ClN₂O₄S: 492,0911; hallada 493,0999 (M+H).

Ejemplo 444 ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(7-cloro-2,6-dimetil-1,3-benzoxazol-5-il)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

- 50 mg de (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(5-amino-3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 15b) (0,10 mmol) se disolvieron en 0,5 ml de tolueno seco bajo N₂. Después se añadieron 27 ml de *ortho*acetato de trietilo (0,15 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2,5 horas. A continuación, los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó

mediante cromatografía flash, utilizando heptano y EtOAc como eluyentes. El producto intermedio obtenido se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (Xlf) para obtener el Ejemplo 444.

HRMS calculada para $C_{26}H_{22}ClN_3O_4S$: 507,1020; hallada 508,1114 (M+H).

5 **Ejemplo 445** ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-[7-cloro-6-metil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3-benzoxazol-5-il]-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

56 mg de (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-[7-cloro-2-(clorometil)-6-metil-1,3-benzoxazol-5-il]-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 15c) (0,10 mmol) se disolvieron en 2 ml de THF seco bajo N_2 . Después se añadieron 20 mg de 4-metilpiperazina (0,20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo obtenido se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (Xlt) para obtener el Ejemplo 445.

HRMS calculada para $C_{31}H_{32}ClN_5O_4S$: 605,1864; hallada 606,1937 (M+H).

Ejemplo 446 ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-[7-cloro-6-metil-2-(morfolin-4-ilmetil)-1,3-benzoxazol-5-il]-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

15 56 mg de (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-[7-cloro-2-(clorometil)-6-metil-1,3-benzoxazol-5-il]-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 15c) (0,10 mmol) se disolvieron en 2 ml de THF seco bajo N_2 . Después se añadieron 18 mg de morfolina (0,20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo obtenido se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (Xlf) para obtener el Ejemplo 446.

20 HRMS calculada para $C_{30}H_{29}ClN_4O_5S$: 592,1547; hallada 593,1613 (M+H).

Ejemplo 447 ácido (2*R*)-2-[[6-etil-(5*S_a*)-5-(4-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Se hidrolizó (2*R*)-2-[6-etil-(5*S_a*)-5-(4-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 6j) de acuerdo con el Procedimiento General (Xlf) para obtener el Ejemplo 447.

HRMS calculada para $C_{24}H_{22}N_2O_4S$: 434,1300; hallada 435,1358 (M+H).

25 **Ejemplo 448** ácido (2*R*)-2-[[6-etil-(5*R_a*)-5-(4-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Se hidrolizó (2*R*)-2-[6-etil-(5*R_a*)-5-(4-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 6o) de acuerdo con el Procedimiento General (Xlf) para obtener el Ejemplo 448.

HRMS calculada para $C_{24}H_{22}N_2O_4S$: 434,1300; hallada 435,1369 (M+H).

30 **Ejemplo 449** ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico y ácido (2*S*)-2-[(5*R_a*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico (racémico)

373 mg de ácido 2-(6-etil-5-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenilpropanoico (Preparación 4m) (0,82 mmol), 280 mg de ácido (3-cloro-2-metilfenil)bórico (1,64 mmol), 151 mg de Pd_2dba_3 (0,164 mmol), 118 mg de $nBupPAd_2$ (0,329 mmol) y 795 mg de K_2CO_3 (5,75 mmol) se disolvieron en 15 ml de DME y 3 ml de agua. La mezcla se calentó a 80°C durante 30 minutos mediante irradiación de microondas. Después se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con una disolución saturada de $NaHCO_3$. El filtrado se lavó con Et_2O y después se acidificó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4OAc 40 mM (el pH se ajustó a 4 con AcOH) y MeCN como eluyentes. El par de diastereoisómeros que se eluyó antes se recogió como Ejemplo 449.

HRMS calculada para $C_{24}H_{21}ClN_2O_3S$: 452,0961; hallada 453,1045 (M+H).

Ejemplo 450 ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico y

Ejemplo 451 ácido (2*R*)-2-[(5*R_a*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

45 150 mg de (2*R*)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 4i) (0,320 mmol), 164 mg de ácido (3-cloro-2-metilfenil)bórico (0,961 mmol), 74 mg de $Pd(PPh_3)_4$ (0,064 mmol) y 265 mg de Ag_2CO_3 (0,961 mmol) se disolvieron en 6 ml de DME. La solución se calentó a 100°C durante 10

- minutos mediante irradiación de microondas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash, utilizando heptano y EtOAc como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó antes se recogió y se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (XI f) para obtener el Ejemplo 450. HRMS calculada para $C_{24}H_{21}ClN_2O_3S$: 452,0961; hallada 453,1040 (M+H). El diastereoisómero que se eluyó después se recogió y se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (XI f) para obtener el Ejemplo 451. HRMS calculada para $C_{24}H_{21}ClN_2O_3S$: 452,0961; hallada 453,1044 (M+H).

Ejemplo 452 ácido (2R)-2-[[6-etil-(5S_a)-5-(3-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico y ácido (2S)-2-[[6-etil-(5R_a)-5-(3-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico (racémico)

- 10 45 mg de ácido 2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-fenilpropanoico (Preparación 4m) (0,10 mmol), 70 mg de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0,30 mmol), 18 mg de Pd₂dba₃ (0,02 mmol), 14 mg de nBuPAD₂ (0,04 mmol) y 55 mg de K₂CO₃ (0,40 mmol) se disolvieron en 2 ml de DME y 0,5 ml de agua. La solución se calentó a 90°C durante 30 minutos mediante irradiación de microondas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃. El filtrado se lavó con Et₂O y después se acidificó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄OAc 40 mM (el pH se ajustó a 4 con AcOH) y MeCN como eluyentes. El par de diastereoisómeros que se eluyó antes se recogió como Ejemplo 452.
- 15
- 20 HRMS calculada para $C_{24}H_{22}N_2O_4S$: 434,1300; hallada 435,1371 (M+H).

Procedimiento General (XIa)

Etapa A:

- 1 eq. de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-etil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8h), 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de trifilfosfina se disolvieron en tolueno absoluto (0,2M para el fenol). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.
- 25

Etapa B:

- 30 El producto de la Etapa A se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.
- 35

Procedimiento General (XIb)

Etapa A:

- 1 eq. del fenol apropiado, 2 eq. de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol y 2 eq. de trifilfosfina se disolvieron en tolueno absoluto (5 ml/mmol). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.
- 40

Etapa B:

- 45 El producto de la Etapa A se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

- 50 **Ejemplo 453** ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIIa) y metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 453.

HRMS calculada para $C_{32}H_{37}ClN_4O_5S$: 624,2173; hallada 625,2259 (M+H)

Ejemplo 454 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-propanoico

5 *Etapa A:*

192 mg de (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8h) (0,3 mmol) y 138 mg de K_2CO_3 (1,0 mmol) se disolvieron en 2 ml de DMF. Después se añadieron 232 mg de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida.

Etapa B:

El producto de la Etapa A se disolvió en 8 ml de dioxano-agua 1:1 y se añadieron 150 mg de $LiOH \cdot H_2O$ (3,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 5 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 454.

HRMS calculada para $C_{33}H_{36}ClF_3N_4O_5S$: 692,2047; hallada 693,2151 (M+H)

20 **Ejemplo 455** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-[2-{2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]-fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIIa) y (2-metoxipirimidin-4-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 455.

HRMS calculada para $C_{37}H_{41}ClN_6O_6S$: 732,2497; hallada 367,1311 (M+2H)

25 **Ejemplo 456** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-[2-((1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIIa) y (1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9da) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 456.

HRMS calculada para $C_{37}H_{43}ClN_6O_5S$: 718,2704; hallada 360,144 (M+2H)

30 **Ejemplo 457** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-[2-(2-metoxietoxi)fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIIa) y 2-metoxietanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 457.

HRMS calculada para $C_{34}H_{41}ClN_4O_6S$: 668,2435; hallada 335,1297 (M+2H)

35 **Ejemplo 458** ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIIb) y (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)propanoato de etilo (Preparación 17c) como el fenol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 458.

40 HRMS calculada para $C_{33}H_{37}ClN_4O_5S$: 636,2173; hallada 637,2233 (M+H)

Ejemplo 459 ácido (2*S*)-2-(((5*R*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIIb) y (2S)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)propanoato de etilo (Preparación 17d) como el fenol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 459.

HRMS calculada para C₃₃H₃₇ClN₄O₅S: 636,2173; hallada 637,2236 (M+H)

- 5 **Ejemplo 460** ácido (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIIb) y (2R)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo (Preparación 17b) como el fenol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 460.

- 10 HRMS calculada para C₃₂H₃₅ClN₄O₆S: 638,1966; hallada 639,2067 (M+H)

Ejemplo 461 ácido (2R)-3-(1-benzofuran-7-il)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

- 15 Utilizando el Procedimiento General (XIIb) y (2R)-3-(benzofuran-7-il)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo (Preparación 17e) como el fenol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 461.

HRMS calculada para C₃₃H₃₅ClN₄O₅S: 634,2017; hallada 635,2069 (M+H)

Ejemplo 462 ácido (2S)-3-(1-benzofuran-7-il)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

- 20 Utilizando el Procedimiento General (XIIb) y (2S)-3-(benzofuran-7-il)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-ropanoato de etilo (Preparación 17f) como el fenol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 462.

HRMS calculada para C₃₃H₃₅ClN₄O₅S: 634,2017; hallada (M+H)

Ejemplo 463 ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-fluorofenil)propanoico

- 25 Utilizando el Procedimiento General (XIIb) y (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-fluorofenil)propanoato de etilo (Preparación 17h) como el fenol, se obtuvo el Ejemplo 463.

HRMS calculada para C₃₁H₃₄ClFN₄O₄S: 612,1973; hallada 613,205 (M+H)

- 30 **Ejemplo 464** ácido (2S)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-fluorofenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIIb) y (2S)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-fluorofenil)propanoato de etilo (Preparación 17g) como el fenol, se obtuvo el Ejemplo 464.

HRMS calculada para C₃₁H₃₄ClFN₄O₄S: 612,1973; hallada 613,2053 (M+H)

- 35 **Procedimiento General (XIIIa)**

Etapa A:

- 40 1 eq. de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-prop-1-feniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 61), 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de PPh₃ se disolvieron en tolueno seco (0,2M para el fenol). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapa B:

El producto de la Etapa A se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Procedimiento general (XIIIb)

Etapa A:

1 eq. de derivado de fenol, 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de PPh₃ se disolvieron en tolueno seco (0,2M para el fenol). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapa B:

El producto de la Etapa A se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Procedimiento General (XIIIc)

1 eq. de éster se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml / mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. En caso necesario, el producto se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando MeCN y una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM como eluyentes.

Ejemplo 465 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIIIa) y 2-(1-metil-4-piperidil)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 465.

HRMS calculada para C₃₄H₃₆ClN₃O₅S: 633,2064; hallada 634,2136 (M+H).

Ejemplo 466 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-4-{2-[di(propan-2-il)amino]etoxi]-2-metilfenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIIIa) y 2-(diisopropilamino)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 466.

HRMS calculada para C₃₄H₃₈ClN₃O₅S: 635,2221; hallada 636,2310 (M+H).

Ejemplo 467 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIIIa) y 2-(dimetilamino)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 467.

HRMS calculada para C₃₀H₃₀ClN₃O₅S: 579,1595; hallada 580,1663 (M+H).

Ejemplo 468 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIIIa) y 2-pirrolidin-1-ietanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 468.

HRMS calculada para $C_{32}H_{32}ClN_3O_5S$: 605,1751; hallada 606,1822 (M+H).

5 **Ejemplo 469** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIIIa) y 2-(1-piperidil)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 469.

HRMS calculada para $C_{33}H_{34}ClN_3O_5S$: 619,1908; hallada 620,2011 (M+H).

10 **Ejemplo 470** ácido (2*R*)-2-[[[(5*R*_a)-5-(3-cloro-5-fluor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico y

Ejemplo 471 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-5-fluor-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

15 522 mg de (2*R*)-2-(5-yodo-6-prop-1-iniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4k) (1,00 mmol), 451 mg de 2-(3-cloro-5-fluor-4-metoxi-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Preparación 5i) (1,50 mmol), 73 mg de PdCl₂ x dppf (0,10 mmol) y 652 mg de Cs₂CO₃ (2,00 mmol) se disolvieron en 10 ml de dioxano y 2,5 ml de agua, y la solución se calentó bajo nitrógeno a 110°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Después, la mezcla se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash, utilizando heptano y EtOAc como eluyentes. Después se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (XIIIc). El diastereoisómero que se eluyó antes se recogió como Ejemplo 470. HRMS calculada para $C_{27}H_{22}ClFN_2O_5S$: 540,0922; hallada 541,0987 (M+H). El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 471. HRMS calculada para $C_{27}H_{22}ClFN_2O_5S$: 540,0922; hallada 541,1009 (M+H).

25 **Ejemplo 472** ácido (2*R*)-2-[[[(5*R*_a)-5-[3-cloro-4-metoxi-2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico y

Ejemplo 473 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-[3-cloro-4-metoxi-2-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

30 418 mg de (2*R*)-2-(5-yodo-6-prop-1-iniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4k) (0,80 mmol), 381 mg de 1-[3-cloro-2-metoxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-metil-piperazina (Preparación 5j) (1,00 mmol), 58 mg de PdCl₂ x dppf (0,08 mmol) y 391 mg de Cs₂CO₃ (1,20 mmol) se disolvieron en 10 ml de dioxano y 2 ml de agua, y la solución se calentó bajo nitrógeno a 110°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash, utilizando heptano y EtOAc como eluyentes. Después se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (XIIIc). El diastereoisómero que se eluyó antes se recogió como Ejemplo 472. HRMS calculada para $C_{32}H_{33}ClN_4O_5S$: 620,1860; hallada 621,1929 (M+H). El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 473. HRMS calculada para $C_{32}H_{33}ClN_4O_5S$: 620,1860; hallada 621,1929 (M+H).

40 **Ejemplo 474** ácido (2*R*)-2-[[[(5*R*_a)-5-{3-cloro-2,5-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico y

Ejemplo 475 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2,5-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

45 Utilizando el Procedimiento General (XIIIb) y la mezcla de diastereoisómeros de (2*R*)-2-[5-(3-cloro-4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)-6-prop-1-iniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 18b) como el fenol y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvieron el Ejemplo 474 y el Ejemplo 475. El diastereoisómero que se eluyó antes se recogió como Ejemplo 474. HRMS calculada para $C_{34}H_{37}ClN_4O_5S$: 648,2173; hallada 649,2252 (M+H). El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 475. HRMS calculada para $C_{34}H_{37}ClN_4O_5S$: 648,2173; hallada 649,2251 (M+H).

50 **Ejemplo 476** ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-5-fluor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIIIb), (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-5-fluor-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-prop-1-iniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-metoxifenil)-propanoato de etilo (Preparación 18c) como el fenol y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 476.

HRMS calculada para C₃₃H₃₄ClFN₄O₅S: 652,1922; hallada 653,2005 (M+H).

Ejemplo 477 ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-5-metoxi-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

5 A 57 mg de (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-2-metilfenil)-6-prop-1-inil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 18a) (0,10 mmol), 29 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0,20 mmol) y 100 mg de PPh₃inmovilizado (0,30 mmol) se les añadió 1 ml de tolueno seco seguido por 52 mg de 3-(dimetilcarbamoilimino)-1,1-dimetilurea (0,30 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes. El
10 producto intermedio obtenido se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (XIIIc) para obtener el Ejemplo 477.

HRMS calculada para C₃₄H₃₇ClN₄O₆S: 664,2122; hallada 665,2200 (M+H).

Ejemplo 478 ácido (2*R*)-2-[[*(5R_a)*-5-{3-cloro-4-[3-(dimetilamino)propil]-2-metilfenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico y

15 **Ejemplo 479** ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-4-[3-(dimetil-amino)propil]-2-metilfenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

522 mg de (2*R*)-2-(5-yodo-6-prop-1-iniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4k) (1,00 mmol), 1,30 mmol de 3-[2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-*N,N*-dimetilpropano-1-amina (Preparación 5n), 71 mg de AtaPhos (0,10 mmol) y 652 mg de Cs₂CO₃ (2,00 mmol) se disolvieron en 8 ml de dioxano y 2 ml de agua, y la solución se calentó bajo nitrógeno a 100°C durante 15 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash, utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes. El
20 producto intermedio obtenido se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (XIIIc). El diastereoisómero que se eluyó antes se recogió como Ejemplo 478. HRMS calculada para C₃₁H₃₂ClN₃O₄S: 577,1802; hallada 578,1876 (M+H). El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 479. HRMS calculada para C₃₁H₃₂ClN₃O₄S: 577,1802; hallada 578,1881 (M+H).

Ejemplo 480 ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

30 Se hidrolizó (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-prop-1-iniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 61) de acuerdo con el Procedimiento General (XIIIc) para obtener el Ejemplo 480.

HRMS calculada para C₂₆H₂₁ClN₂O₅S: 508,0860; hallada 509,0940 (M+H).

Procedimiento General (XIVa)

35 **Etapa A:**

1 eq. de (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-prop-1-iniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8i), 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de trifenilfosfina se disolvieron en tolueno absoluto (0,2M para el fenol). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó
40 ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapa B:

El producto de la Etapa A se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOH·H₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.
45

50 **Ejemplo 481** ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(pro-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-etoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIVa) y etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 481.

HRMS calculada para $C_{34}H_{37}ClN_4O_5S$: 648,2173; hallada 649,2249 (M+H).

Ejemplo 482 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoico

- 5 Utilizando el Procedimiento General (XIVa) y [2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bp) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 482.

HRMS calculada para $C_{44}H_{43}ClN_6O_6S$: 818,2653; hallada 410,1394 (M+2H).

Ejemplo 483 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(3-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoico

10 *Etapa A:*

- 1,30 g de (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8i) (2,0 mmol), 0,94 g de (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9aa) (6,0 mmol) y 1,57 g de PPh₃ (6,0 mmol) se disolvieron en 40 ml de tolueno seco. Después se añadieron 1,38 g de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (6,0 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno. En caso necesario se puede repetir la adición de (2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metanol (Preparación 9aa) (6,0 mmol), PPh₃ (6,0 mmol) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (6,0 mmol). Cuando ya no se observó ninguna conversión más, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes, para obtener (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-{[2-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo.
- 15
- 20

HRMS calculada para $C_{40}H_{43}ClN_6O_5S_2$: 787,2498; hallada 787,2464 (M+H).

Etapa B:

- 0,572 g de (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-{[2-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo (0,44 mmol), 0,179 g de ácido (3-metil-4-piridil)bórico (1,31 mmol), 0,25 g de tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (1,31 mmol) y 51 mg de Pd(PPh₃)₄ se disolvieron en 5 ml de THF seco calentado bajo nitrógeno a 70°C. La adición de los reactivos se repitió en caso necesario. Cuando ya no se observó ninguna conversión más, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes.
- 25

Etapa C:

- El producto de la Etapa B se disolvió en 5 ml de dioxano-agua 1:1 y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa, utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 483.
- 30
- 35

HRMS calculada para $C_{43}H_{42}ClN_7O_5S$: 803,2657; hallada 402,6401 (M+2H).

Ejemplo 484 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxietil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoico

- Utilizando el Procedimiento General (XIVa) y [2-(2-metoxietil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bl) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 484.
- 40

HRMS calculada para $C_{40}H_{43}ClN_6O_6S$: 770,2653; hallada 386,1410 (M+2H).

Ejemplo 485 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoico

- Utilizando el Procedimiento General (XIVa) y (2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)metanol (Preparación 9ar) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 485.
- 45

HRMS calculada para $C_{41}H_{44}ClN_7O_6S$: 797,2762; hallada 399,6446 (M+2H).

Ejemplo 486 ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[*(2*-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIVa) y (2-metoxipirimidin-4-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 486.

5 HRMS calculada para C₃₈H₃₉ClN₆O₆S: 742,2340; hallada 743,2424 (M+H).

Ejemplo 487 ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[*(2*-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)metoxi]fenil]}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIVa) y [2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9ai) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 487.

10 HRMS calculada para C₃₉H₃₈ClF₃N₆O₆S: 810,2214; hallada 811,2323 (M+H).

Ejemplo 488 ácido (2*R*)-3-{2-[[*(1-terc*-butil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIVa) y (1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9dt) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 488.

15 HRMS calculada para C₄₀H₄₅ClNO₅S: 756,2861; hallada 379,1485 (M+2H).

Ejemplo 489 ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[*(1*-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]fenil]}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIVa) y [1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9du) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 489.

20 HRMS calculada para C₃₈H₃₈ClF₃N₆O₅S: 782,2265; hallada 783,2353 (M+H).

Ejemplo 490 ácido (2*R*)-3-{2-[[*(1*-butil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XIVa) y (1-butil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9dd) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 490.

25 HRMS calculada para C₄₀H₄₅ClN₆O₅S: 756,2861; hallada 757,2953 (M+H).

Ejemplo 491 ácido (2*S*)-3-(1-benzofuran-4-il)-2-[[*(5R_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]}propanoico

Etapas A:

30 0,137 g de (2*S*)-3-(benzofuran-4-il)-2-[[*(5R_a)*-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-prop-1-ino-1-iltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoato de etilo (Preparación 20b) (0,25 mmol), 0,072 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0,5 mmol) y 0,166 g de PPh₃ (0,5 mmol) se disolvieron en 4 ml de tolueno seco y se añadieron 0,115 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (0,5 mmol), y la mezcla se calentó a 50°C. La adición de los reactivos se puede repetir en caso necesario. Cuando ya no se observó ninguna conversión más, los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapas B:

40 El producto de la Etapa A se disolvió en 10 ml de dioxano-agua 1:1 y se añadieron 0,200 g de LiOH·H₂O (5,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 491.

HRMS calculada para C₃₄H₃₃ClN₄O₅S: 644,1860; hallada 645,1934 (M+H).

Ejemplo 492 ácido (2R)-3-(1-benzofuran-4-il)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxil]fenil]-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Etapa A:

0,137 g de (2R)-3-(benzofuran-4-il)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-prop-1-ino-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoato de etilo (Preparación 20a) (0,25 mmol), 0,072 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0,5 mmol) y 0,166 g de PPh₃ (0,5 mmol) se disolvieron en 4 ml de tolueno seco. Después se añadieron 0,115 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (0,5 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C. La adición de los reactivos se puede repetir en caso necesario. Cuando ya no se observó ninguna conversión más, los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapa B:

El producto de la Etapa A se disolvió en 10 ml de dioxano-agua 1:1 y se añadieron 0,200 g de LiOHx₂O (5,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 492.

HRMS calculada para C₃₄H₃₃ClN₄O₅S: 644,1860; hallada 645,1935 (M+H).

Procedimiento General (XVa)

Etapa A:

1 eq. de (2R)-2-[6-bromo-(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 22), 2,5 eq. del éster bórico o ácido bórico apropiado y 2,5 eq. de Cs₂CO₃ se disolvieron en THF-agua (4:1) (12,5 ml/mmol de la Preparación 22). Después se añadieron 0,1 eq. de Pd(dppf)Cl₂. La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 110°C en un reactor de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes.

Etapa B:

1 eq. del producto de la Etapa A, 2 eq. de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol y 2 eq. de PPh₃ se disolvieron en tolueno seco (5 ml/mmol del producto de la Etapa A). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.

Etapa C:

El producto de la Etapa B se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol del producto de la Etapa B) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Procedimiento General (XVb)

Etapa A:

1 eq. de derivado de fenol, 2 eq. de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol y 2 eq. de trifetilfosfina se disolvieron en tolueno seco (5 ml/mmol de fenol). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.

Etapa B:

El producto de la Etapa A se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol del producto de la Etapa A) y se añadieron 10 eq. de LiOH·H₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Ejemplo 493 ácido (2*R*)-2-[(6-[(1*Z*)-but-1-en-1-il]-(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tieno [2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-fenilpropanoico

Etapa A:

10 En un matraz se introdujeron 8,45 g de 4-cloro-5,6-diyodotieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 1b) (20 mmol), 5,41 g de (2*R*)-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 3ag) (30 mmol) y 13,03 g de Cs₂CO₃ (40 mmol). Después se añadieron 20 ml de DMSO y la mezcla se agitó a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con agua, el pH se ajustó a un valor 5 con HCl 2M, y después se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener (2*R*)-2-(5,6-diyodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenilpropanoato de metilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,49 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 5,78 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,50-3,35 (m, 2H).

Etapa B:

20 230 mg de (2*R*)-2-(5,6-diyodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenilpropanoato de metilo (0,4 mmol), 14 mg de Pd(PPh₃)₂Cl (0,02 mmol) y 4 mg de CuI (0,02 mmol) se disolvieron en 3 ml de DIPA. Después se hizo burbujear but-1-ino a través de la mezcla de reacción, que se agitó a 30°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener (2*R*)-2-(6-but-1-inil-5-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenilpropanoato de metilo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,52 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,49-3,35 (m, 2H), 2,54 (q, 2H), 1,31 (t, 3H).

Etapa C:

30 189 mg de (2*R*)-2-(6-but-1-inil-5-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenilpropanoato de metilo (0,383 mmol) y 155 mg de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (0,6 mmol) se disolvieron en 3 ml de 2-metiltetrahidrofurano. Después se añadieron 600 ml de hidróxido de tetrabutil amonio (1M en agua, 0,6 mmol). Luego se añadieron 27 mg de AtaPhos (0,038 mmol) y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 110°C en un reactor de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y salmuera, el pH se ajustó a un valor 5 con HCl 2M, y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como (2*R*)-2-[6-but-1-inil-(5*S*_a)-5-(2-cloro-4-hidroxi-3-metilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo. MS: (M+H) = 507,0.

40 *Etapa D:*

50 mg de (2*R*)-2-[6-but-1-inil-(5*S*_a)-5-(2-cloro-4-hidroxi-3-metilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (0,1 mmol) y 2 mg de Pd/BaCO₃ (5% m/m) (0,001 mmol) se disolvieron en 10 ml de metanol. Después se añadieron 2,5 ml de H₂ y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN para obtener (2*R*)-2-[6-[(1*Z*)-but-1-enil]-(5*S*_a)-5-(2-cloro-4-hidroxi-3-metil-fenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo.

50 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 10,35 (br s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,65 (m, 2H), 6,31 (dt, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,44 (dd, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,95 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 2,16 (g, 2H), 2,00 (s, 3H), 0,96 (t, 3H). HRMS: (M+H) = 509,1324.

Etapa E:

- 20 mg de (2*R*)-2-[6-[(1*Z*)-but-1-enil]-(5*S_a*)-5-(2-cloro-4-hidroxi-3-metilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (0,039 mmol), 12 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0,08 mmol) y 26 mg de trifenil fosfina (0,08 mmol) se disolvieron en 3 ml de tolueno seco. Después se añadieron 18 mg de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0,08 mmol). La mezcla se agitó a 40°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.

Etapas F:

- El producto de la Etapa E se disolvió en 1 ml de dioxano-agua (1:1) y se añadieron 17 mg de LiOH·H₂O (0,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 493.

HRMS calculada para C₃₃H₃₇ClN₄O₄S: 620,2224; hallada (M+H)

- Ejemplo 494** ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2-metilprop-1-en-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 494.

HRMS calculada para C₃₃H₃₇ClN₄O₄S: 620,2224; hallada 621,2287 (M+H)

- Ejemplo 495** ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-metiltiofen-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metil-2-tienil)-1,3,2-dioxaborolano como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 495.

HRMS calculada para C₃₄H₃₅ClN₄O₄S₂: 662,1788; hallada 663,1884 (M+H)

- Ejemplo 496** ácido (2*R*)-2-[[6-(1-benzofuran-2-il)-(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 2-(benzofuran-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 496.

HRMS calculada para C₃₇H₃₅ClN₄O₅S: 682,2017; hallada 683,2084 (M+H)

- Ejemplo 497** ácido (2*R*)-2-[[6-(1-benzotiofen-2-il)-(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 2-(benzotiofen-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 497.

HRMS calculada para C₃₇H₃₅ClN₄O₄S₂: 698,1788; hallada 699,1879 (M+H)

- Ejemplo 498** ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 498.

HRMS calculada para C₃₅H₃₄ClFN₄O₄S: 660,1973; hallada 661,2042 (M+H)

- Ejemplo 499** ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-metilfuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolano como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 499.

HRMS calculada para C₃₄H₃₅ClN₄O₅S: 646,2017; hallada 647,2091 (M+H)

Ejemplo 500 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-metiltiofen-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-2-tienil)-1,3,2-dioxaborolano como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 500.

5 HRMS calculada para C₃₄H₃₅ClN₄O₄S₂: 662,1788; hallada 663,1874 (M+H)

Ejemplo 501 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-clorotiofen-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y ácido (5-cloro-2-tienil)bórico como el ácido bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 501.

10 HRMS calculada para C₃₃H₃₂Cl₂N₄O₄S₂: 682,1242; hallada 683,1308 (M+H)

Ejemplo 502 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-feniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 502.

15 HRMS calculada para C₃₅H₃₅ClN₄O₄S: 642,2068; hallada 643,2135 (M+H)

Ejemplo 503 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 1-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrol como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 503.

20 HRMS calculada para C₃₄H₃₆ClN₅O₄S: 645,2177; hallada 646,2222 (M+H)

Ejemplo 504 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 2-(2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 504.

25 HRMS calculada para C₃₃H₃₃ClN₄O₅S: 632,186; hallada 633,1939 (M+H)

Ejemplo 505 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(tiofen-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y ácido 2-tienilbórico como el ácido bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 505.

30 HRMS calculada para C₃₃H₃₃ClN₄O₄S₂: 648,1632; hallada 649,172 (M+H)

Ejemplo 506 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 506.

35 HRMS calculada para C₃₃H₃₅ClN₆O₄S: 646,2129; hallada 647,2195 (M+H)

Ejemplo 507 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(piridin-4-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 507.

40 HRMS calculada para C₃₄H₃₄ClN₅O₄S: 643,202; hallada 644,2089 (M+H)

Ejemplo 508 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 508.

5 HRMS calculada para C₃₃H₃₅ClN₆O₄S: 646,2129; hallada 647,222 (M+H)

Ejemplo 509 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(furan-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 2-(3-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 509.

10 HRMS calculada para C₃₃H₃₃ClN₄O₅S: 632,186; hallada 633,196 (M+H)

Ejemplo 510 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(tiofen-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 510.

15 HRMS calculada para C₃₃H₃₃ClN₄O₄S₂: 648,1632; hallada 649,1711 (M+H)

Ejemplo 511 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-metil-tiofen-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 511.

20 HRMS calculada para C₃₄H₃₅ClN₄O₄S₂: 662,1788; hallada 663,1864 (M+H)

Ejemplo 512 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(1,3-tiazol-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 512.

25 HRMS calculada para C₃₂H₃₂ClN₅O₄S₂: 649,1584; hallada 650,1654 (M+H)

Ejemplo 513 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 513.

30 HRMS calculada para C₃₃H₃₅ClN₆O₄S: 646,2129; hallada 647,2199 (M+H)

Ejemplo 514 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-metil-tiofen-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Etapa A:

35 531 mg de 4-bromo-2-metil-tiofeno (3,0 mmol), 813 mg de 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (3,6 mmol) y 883 mg de KOAc (9,0 mmol) se disolvieron en 15 ml de 1,4-dioxano. Después se añadieron 219 mg de Pd(dppf)Cl₂ (0,3 mmol). La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 120°C en un reactor de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener 5,5-dimetil-2-(5-metil-3-tienil)-1,3,2-dioxaborinano.

40 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7,59 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 3,73 (s, 4H), 2,49 (d, 3H), 1,02 (s, 6H).

Etapa B:

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 5,5-dimetil-2-(5-metil-3-tienil)-1,3,2-dioxaborinano como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 514.

HRMS calculada para $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$: 662,1788; hallada 663,1884 (M+H)

5 **Ejemplo 515** ácido (2*R*)-2-[[$(5S_a)$ -5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-tiazol como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 515.

HRMS calculada para $C_{33}H_{34}ClN_5O_4S_2$: 663,1741; hallada 664,1823 (M+H)

10 **Ejemplo 516** ácido (2*R*)-2-[[$(5S_a)$ -5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-metilfiofen-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metil-3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 516.

HRMS calculada para $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$: 662,1788; hallada 663,1863 (M+H)

15 **Ejemplo 517** ácido (2*R*)-2-[[$(5S_a)$ -5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-metilfiofen-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVa) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metil-2-tienil)-1,3,2-dioxaborolano como el éster bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 517.

HRMS calculada para $C_{34}H_{35}ClN_4O_4S_2$: 662,1788; hallada 663,1882 (M+H)

20 **Ejemplo 518** ácido (2*R*)-2-[[6-bromo-($5S_a$)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Etapas A:

25 180 mg de (2*R*)-2-[6-bromo-($5S_a$)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 22) (0,335 mmol), 96 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0,672 mmol) y 177 mg de PPh_3 (0,672 mmol) se disolvieron en 6 ml de tolueno seco. Después se añadieron 145 mg de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0,672 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.

Etapas B:

30 El producto de la Etapa A se disolvió en 5 ml de metanol y se añadieron 50 mg de NaOH (1,25 mmol). La mezcla se agitó a 50°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 518.

35 HRMS calculada para $C_{29}H_{30}BrClN_4O_4S$: 644,086; hallada 645,0942 (M+H)

Ejemplo 519 ácido (2*R*)-2-[[$(5S_a)$ -5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Etapas A:

40 En un matraz se introdujeron 8,45 g de 4-cloro-5,6-diyodotieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 1b) (20 mmol), 5,41 g de (2*R*)-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 3ag) (30 mmol) y 13,03 g de Cs_2CO_3 (40 mmol). Después se añadieron 20 ml de DMSO y la mezcla se agitó a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con agua, el pH se ajustó a un valor 5 con HCl 2M, y después se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener (2*R*)-2-(5,6-diyodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenilpropanoato de metilo.

45

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,49 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 5,78 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,50-3,35 (m, 2H).

Etapa B:

- 1,132 g de (2*R*)-2-(5,6-diyodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenilpropanoato de metilo (2 mmol), 70 mg de Pd(PPh₃)₂Cl (0,1 mmol) y 38 mg de CuI (0,2 mmol) se disolvieron en 10 ml de DIPA. Después se hizo pasar propino en burbujas a través de la mezcla de reacción, que se agitó a 45°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener (2*R*)-2-(5-yodo-6-prop-1-iniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenilpropanoato de metilo.
- 10 MS: (M+H) = 479,0.

Etapa C:

- 469 mg de (2*R*)-2-(5-yodo-6-prop-1-iniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenilpropanoato de metilo (0,98 mmol) y 537 mg de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (2,0 mmol) se disolvieron en 10 ml de 1,4-dioxano. Después se añadieron 815 mg de Cs₂CO₃ (2,5 mmol) disueltos en 2 ml de agua seguidos por 71 mg de AtaPhos (0,1 mmol) y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 110°C en un reactor de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después de diluir la mezcla con diclorometano y salmuera, el pH se ajustó a un valor 5 con HCl 2M y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(2-cloro-4-hidroxi-3-metilfenil)-6-prop-1-iniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo.
- 20 MS: (M+H) = 493,0.

Etapa D:

- 360 mg de (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(2-cloro-4-hidroxi-3-metilfenil)-6-prop-1-iniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (0,73 mmol), 211 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (1,46 mmol) y 487 mg de trifenil fosfina (1,46 mmol) se disolvieron en 5 ml de tolueno seco. Después se añadieron 336 mg de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,46 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.
- 30

Etapa E:

- El producto de la Etapa D se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2 y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 519.
- 35

HRMS calculada para C₃₂H₃₃ClN₄O₄S: 604,1911; hallada 605,2 (M+H)

- Ejemplo 520** ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(ciclopropiletinil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoico
- 40

Etapa A:

- 1,132 g de (2*R*)-2-(5,6-diyodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-fenilpropanoato de metilo (de la Etapa A del Ejemplo 519, 2 mmol), 152 mg de etinilciclopropano (2,3 mmol), 70 mg de Pd(PPh₃)₂Cl (0,1 mmol) y 38 mg de CuI (0,2 mmol) se disolvieron en 4 ml de DIPA y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a 40°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[6-(2-ciclopropiletinil)-5-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo.
- 45 MS: (M+H) = 505,0.

Etapa B:

968 mg de (2R)-2-[6-(2-ciclopropilethil)-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-fenil-propanoato de metilo (1,92 mmol) y 670 mg de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (2,5 mmol) se disolvieron en 8 ml de 2-metil-tetrahidrofurano. Después se añadieron 2,5 ml de hidróxido de tetrabutilamonio (1M en agua, 2,5 mmol) seguidos por 68 mg de AtaPhos (0,096 mmol). La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 110°C en un reactor de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con diclorometano y salmuera, el pH se ajustó a un valor 5 con HCl 2M y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como (2R)-2-[(5S_a)-5-(2-cloro-4-hidroxi-3-metilfenil)-6-(2-ciclopropilethil)teno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo.

MS: (M+H) = 519,0.

Etapa C:

156 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-(2-cloro-4-hidroxi-3-metilfenil)-6-(2-ciclopropilethil)teno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (0,3 mmol), 87 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0,6 mmol) y 158 mg de trifenil fosfina (0,6 mmol) se disolvieron en 3 ml de tolueno seco. Después se añadieron 138 mg de azodicarboxilato de di-*terc.*-butilo (0,6 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.

Etapa D:

El producto de la Etapa C se disolvió en 5 ml de metanol y se añadieron 200 mg de LiOH·H₂O (4,76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 520.

HRMS calculada para C₃₄H₃₅ClN₄O₄S: 630,2068; hallada 631,2096 (M+H)

Ejemplo 521 ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-cianotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Etapa A:

935 mg de [2-cloro-4-(4-clorotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]trisiopropil-silano (Preparación 23a) (2,0 mmol) se disolvieron en 20 ml de THF seco y la solución se enfrió a -78°C bajo atmósfera de argón. Después se añadieron 1,2 ml de litio diisopropilamida (2,4 mmol, 2M en THF, EtPh, hexanos) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Luego se añadieron 471 mg de p-tolilsulfonilformonitrilo (2,6 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Después se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Mg₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener 4-cloro-5-(3-cloro-2-metil-4-trisiopropilsililoxifenil)teno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,16 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,42-1,30 (m, 3H), 1,10 (dd, 18H).

Etapa B:

380 mg de 4-cloro-5-(3-cloro-2-metil-4-trisiopropilsililoxifenil)teno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (0,77 mmol) se disolvieron en 7 ml de iPrOH. Después se añadieron 166 mg de (2R)-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 3ag) (0,92 mmol) y 753 mg de Cs₂CO₃ (2,31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con agua, el pH de la mezcla se ajustó a 4 con HCl 2M, y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes.

Etapa C:

El producto de la Etapa B se disolvió en 10 ml de THF. Después se añadieron 0,8 ml de TBAF (1M en THF) (0,8 mmol) y la mezcla se agitó hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró bajo

presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió para obtener (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-ciano-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo.

MS: (M+H) = 480,0.

5 *Etapa D:*

Utilizando el Procedimiento General (XVb) y (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-cianotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo como el fenol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 521.

HRMS calculada para C₃₀H₃₀ClN₅O₄S: 591,1707; hallada 592,1786 (M+H)

10 **Ejemplo 522** ácido (2*R*)-2-[(6-acetil-(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Etapa A:

935 mg de [2-cloro-4-(4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-3-metilfenoxi]trisisopropil-silano (Preparación 23a) (2,0 mmol) se disolvieron en 20 ml de THF seco y la solución se enfrió a -78°C bajo atmósfera de argón. Después se añadieron 1,2 ml de litio diisopropilamida (2,4 mmol, 2M en THF, EtPh, hexanos) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Luego se añadieron 265 mg de anhídrido acético (2,6 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Después se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 1-[4-cloro-5-(3-cloro-2-metil-4-trisisopropilsililoxifenil)tieno [2,3-*d*]pirimidin-6-il]jetanona.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,94 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 2,17 (s, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,44-1,32 (m, 3H), 1,17 (d, 18H).

Etapa B:

278 mg de 1-[4-cloro-5-(3-cloro-2-metil-4-trisisopropilsililoxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il]jetanona (0,55 mmol) se disolvieron en 5 ml de iPrOH. Después se añadieron 118 mg de (2*R*)-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 3ag) (0,65 mmol) y 538 mg de Cs₂CO₃ (1,65 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con agua, el pH de la mezcla se ajustó a 4 con HCl 2M, y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes.

Etapa C:

El producto de la Etapa B se disolvió en 10 ml de THF. Después se añadieron 6 ml de TBAF (1M en THF) (0,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió para obtener (2*R*)-2-[6-acetil-(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 10,44 (br s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,82 (m, 2H), 5,46 (dd, 1H), 4,75 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,64 (dd, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,07 (d, 3H), 0,91 (d, 3H).

HRMS: (M+H) = 525,1244

Etapa D:

Utilizando el Procedimiento General (XVb) y (2*R*)-2-[6-acetil-(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo como el fenol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 522.

45 HRMS calculada para C₃₁H₃₃ClN₄O₅S: 608,186; hallada 609,194 (M+H)

Procedimiento General (XVI)

Etapas A:

2,5 eq. del ácido bórico apropiado se disolvieron en dioxano seco (5 ml/mmol Preparación 25). Después se añadieron 2,5 eq. de pinacol y Amberlyst ácido seco (100 mg/mmol ácido bórico) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche. Luego se filtró (si el éster bórico apropiado estaba disponible, se disolvió en dioxano (5 ml /mmol) Preparación 25) y esta solución se utilizó en lugar del filtrado). Después se añadieron 1 eq. de (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 25), 0,1 eq. de PdCl₂ x dppf, 2,5 eq. de Cs₂CO₃ y agua (2,5 ml/mmol) al filtrado y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 110°C en un reactor de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes.

Etapas B:

1 eq. del producto de la Etapa A, 2 eq. de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol y 2 eq. de PPh₃ se disolvieron en tolueno seco (0,2M para el producto de la Etapa A). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapas C:

El producto de la Etapa B se disolvió en dioxano-agua (1:1, 10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Ejemplo 523 ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3,4,5-trifluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,4,5-trifluorofenil)-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 523.

HRMS calculada para C₃₆H₃₄ClF₃N₄O₅S: 726,1891; hallada 727,1963 (M+H).

Ejemplo 524 ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3,4-difluor-5-metoxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(3,4-difluoro-5-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 524.

HRMS calculada para C₃₇H₃₇ClF₂N₄O₆S: 738,2090; hallada 739,2158 (M+H).

Ejemplo 525 ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 525.

HRMS calculada para C₃₆H₃₃ClF₄N₄O₅S: 744,1796; hallada 745,1873 (M+H).

Ejemplo 526 ácido (2*R*)-2-[[6-(3-cloro-5-fluorofenil)-(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(3-cloro-5-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 526.

HRMS calculada para C₃₆H₃₅Cl₂FN₄O₅S: 724,1689; hallada 725,1766 (M+H).

Ejemplo 527 ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3,5-difluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(3,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 527.

HRMS calculada para $C_{36}H_{35}ClF_2N_4O_5S$: 708,1985; hallada 709,2054 (M+H).

5 **Ejemplo 528** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-fluor-5-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 528.

HRMS calculada para $C_{37}H_{38}ClFN_4O_6S$: 720,2185; hallada 721,2259 (M+H).

10 **Ejemplo 529** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-metilfuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 529.

HRMS calculada para $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$: 676,2122; hallada 677,2239 (M+H).

15 **Ejemplo 530** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(tieno[3,2-b]tiofen-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Etapa A:

20 982 mg de tieno[3,2-b]tiofeno (7,0 mmol) se disolvieron en 40 ml de THF seco y se enfriaron a -78°C bajo atmósfera de argón. Después se añadieron 11,2 ml de "BuLi (7,0 mmol, 1,6M en hexanos) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Luego se añadieron 1,6 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (7,7 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Después, la mezcla se extinguió con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrajo con THF, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4,4,5,5-tetrametil-2-tieno[3,2-b]tiofen-2-il-1,3,2-dioxaborolano, MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 120 (19), 165 (25), 166 (100), 167 (44), 180 (17), 206 (22), 223 (60), 266 (68, [M+]).

25 *Etapa B:*

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 4,4,5,5-tetrametil-2-tieno[3,2-b]tiofen-2-il-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 530.

HRMS calculada para $C_{36}H_{35}ClN_4O_5S_3$: 734,1458; hallada 735,1553 (M+H).

30 **Ejemplo 531** ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-fluor-3-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-[4-fluor-3-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 531.

HRMS calculada para $C_{37}H_{35}ClF_4N_4O_5S$: 758,1953; hallada 759,2031 (M+H).

35 **Ejemplo 532** ácido (2R)-2-[[6-(3-cloro-4-fluorofenil)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 532.

HRMS calculada para $C_{36}H_{35}Cl_2FN_4O_5S$: 724,1689; hallada 725,1761 (M+H).

40 **Ejemplo 533** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3,4-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(3,4-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 533.

HRMS calculada para $C_{36}H_{35}ClF_2N_4O_5S$: 708,1985; hallada 709,2055 (M+H).

Ejemplo 534 ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluor-3-hidroxi-fenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 534.

5 HRMS calculada para C₃₆H₃₆ClFN₄O₆S: 706,2028; hallada 707,2087 (M+H).

Ejemplo 535 ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-fluor-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-[4-fluor-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 535.

10 HRMS calculada para C₃₈H₃₇ClF₄N₄O₆S: 788,2058; hallada 789,2125 (M+H).

Ejemplo 536 ácido (2*R*)-2-[[6-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-*(5S_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 536.

15 HRMS calculada para C₃₆H₃₄ClF₂N₄O₅S: 742,1595; hallada 743,1645 (M+H).

Ejemplo 537 ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2,3,4-trifluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2,3,4-trifluorofenil)-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 537.

20 HRMS calculada para C₃₆H₃₄ClF₃N₄O₅S: 726,1891; hallada 727,1963 (M+H).

Ejemplo 538 ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-metilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(*p*-tolil)-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 538.

25 HRMS calculada para C₃₇H₃₉ClN₄O₅S: 686,2330; hallada 687,2405 (M+H).

Ejemplo 539 ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-clorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(4-clorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 539.

30 HRMS calculada para C₃₆H₃₆Cl₂N₄O₅S: 706,1783; hallada 707,1865 (M+H).

Ejemplo 540 ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(2,4-difluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(2,4-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 540.

35 HRMS calculada para C₃₆H₃₅ClF₂N₄O₅S: 708,1985; hallada 709,2055 (M+H).

Ejemplo 541 ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-metilfuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-2-furil)-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 541.

40 HRMS calculada para C₃₅H₃₇ClN₄O₆S: 676,2122; hallada 677,2198 (M+H).

Ejemplo 542 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[5-(dimetoximetil)furan-2-il]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

- 5 Utilizando la Etapa A y la Etapa B del Procedimiento General (XVI) y ácido (5-formil-2-furil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado se obtuvo (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-formil-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo. Éste se disolvió en metanol-agua (9:1) que contenía un 5% m/m de NaOH (10 eq.) y la mezcla se agitó a 50°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después, la mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a 6 mediante la adición de solución de HCl 2M. La mezcla se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante 10 cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 542.

HRMS calculada para C₃₇H₄₁ClN₄O₈S: 736,2334; hallada 737,2416 (M+H).

Ejemplo 543 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-etilfuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

- 15 Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(5-etil-2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 543.

HRMS calculada para C₃₆H₃₉ClN₄O₆S: 690,2279; hallada 691,2343 (M+H).

Ejemplo 544 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-metoxifuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

- 20 Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(5-metoxi-2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 544.

HRMS calculada para C₃₅H₃₇ClN₄O₇S: 692,2071; hallada 693,2122 (M+H).

Ejemplo 545 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-nitrofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

- 25 Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 545.

HRMS calculada para C₃₅H₃₆ClN₅O₇S: 717,2024; hallada 718,2101 (M+H).

Ejemplo 546 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-metilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

- 30 Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(*m*-tolil)-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 546.

HRMS calculada para C₃₇H₃₉ClN₄O₅S: 686,2330; hallada 687,2401 (M+H).

Ejemplo 547 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-etilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

- 35 Utilizando el Procedimiento General (XVI) y trimetil-[2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ethinil]silano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 547.

HRMS calculada para C₃₈H₃₇ClN₄O₅S: 696,2173; hallada 697,2234 (M+H).

Ejemplo 548 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-cianofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

- 40 Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 548.

HRMS calculada para C₃₇H₃₆ClN₅O₅S: 697,2126; hallada 698,2188 (M+H).

Ejemplo 549 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[3-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 4,4,5,5-tetrametil-2-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 549.

HRMS calculada para $C_{37}H_{36}ClF_3N_4O_5S$: 740,2047; hallada 741,2125 (M+H).

5 **Ejemplo 550** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-clorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(3-clorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 550.

HRMS calculada para $C_{36}H_{36}Cl_2N_4O_5S$: 706,1783; hallada 707,1860 (M+H).

10 **Ejemplo 551** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(3-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 551.

HRMS calculada para $C_{36}H_{36}ClFN_4O_5S$: 690,2079; hallada 691,2152 (M+H).

15 **Ejemplo 552** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[3-(dimetilamino)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y N,N-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 552.

HRMS calculada para $C_{38}H_{42}ClN_5O_5S$: 715,2595; hallada 716,2681 (M+H).

20 **Ejemplo 553** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-hidroxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 553.

HRMS calculada para $C_{36}H_{37}ClN_4O_6S$: 688,2122; hallada 689,2204 (M+H).

25 **Ejemplo 554** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 554.

HRMS calculada para $C_{37}H_{39}ClN_4O_6S$: 702,2279; hallada 703,2358 (M+H).

30 **Ejemplo 555** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[3-(trifluorometoxi)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 4,4,5,5-tetrametil-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 555.

HRMS calculada para $C_{37}H_{36}ClF_3N_4O_6S$: 756,1996; hallada 757,2067 (M+H).

35 **Ejemplo 556** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[3-(4-fluorofenoxi)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-[3-(4-fluorofenoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 556.

HRMS calculada para $C_{42}H_{40}ClFN_4O_6S$: 782,2341; hallada 783,2412 (M+H).

40 **Ejemplo 557** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-etoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(3-etoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 557.

HRMS calculada para $C_{38}H_{41}ClN_4O_6S$: 716,2435; hallada 717,2505 (M+H).

5 **Ejemplo 558** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[3-(metilsulfanil)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metilsulfanilfenil)-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 558.

HRMS calculada para $C_{37}H_{39}ClN_4O_5S_2$: 718,2050; hallada 719,2113 (M+H).

10 **Ejemplo 559** ácido (2R)-2-[[[6-(3-cloro-2-fluorofenil)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 559.

HRMS calculada para $C_{36}H_{35}Cl_2FN_4O_5S$: 724,1689; hallada 725,1765 (M+H).

15 **Ejemplo 560** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(2,3-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 560.

HRMS calculada para $C_{36}H_{35}ClF_2N_4O_5S$: 708,1985; hallada 709,2052 (M+H).

20 **Ejemplo 561** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-fluor-3-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(2-fluor-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 561.

HRMS calculada para $C_{37}H_{38}ClFN_4O_6S$: 720,2185; hallada 721,2281 (M+H).

25 **Ejemplo 562** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[2-fluor-3-(trifluorometoxi)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-[2-fluor-3-(trifluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 562.

HRMS calculada para $C_{37}H_{35}ClF_4N_4O_6S$: 774,1902; hallada 775,1974 (M+H).

30 **Ejemplo 563** ácido (2R)-2-[[[6-(1-benzofuran-4-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(benzofuran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 563.

HRMS calculada para $C_{38}H_{37}ClN_4O_6S$: 712,2122; hallada 713,2193 (M+H).

35 **Ejemplo 564** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 564.

HRMS calculada para $C_{36}H_{37}ClN_4O_5S$: 672,2173; hallada 673,2258 (M+H).

40 **Ejemplo 565** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-clorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(2-clorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 565.

HRMS calculada para $C_{36}H_{36}Cl_2N_4O_5S$: 706,1783; hallada 707,1860 (M+H).

5 **Ejemplo 566** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 566.

HRMS calculada para $C_{36}H_{36}ClFN_4O_5S$: 690,2079; hallada 691,2169 (M+H).

10 **Ejemplo 567** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 567.

HRMS calculada para $C_{35}H_{36}ClN_5O_5S$: 673,2126; hallada 674,2205 (M+H).

15 **Ejemplo 568** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(tiofen-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado se obtuvo el Ejemplo 568.

HRMS calculada para $C_{34}H_{35}ClN_4O_5S_2$: 678,1737; hallada 679,1808 (M+H).

20 **Ejemplo 569** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(1,3-oxazol-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-oxazol como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 569.

HRMS calculada para $C_{33}H_{34}ClN_5O_6S$: 663,1918; hallada 664,1997 (M+H).

25 **Ejemplo 570** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-clorotiofen-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 2-(5-cloro-3-tienil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 570.

HRMS calculada para $C_{34}H_{34}Cl_2N_4O_5S_2$: 712,1348; hallada 713,1423 (M+H).

30 **Ejemplo 571** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(tieno[3,2-b]tiofen-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Etapa A:

35 782 mg de 3-bromotieno[3,2-b]tiofeno (3,6 mmol), 3,626 g de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (14 mmol), 0,783 g de PdCl₂ x dppf (1,07 mmol) y 2,102 g de KOAc (21,4 mmol) se disolvieron en 4 ml de dioxano. La mezcla se calentó a 60°C y se agitó bajo atmósfera de argón hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un tampón de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4,4,5,5-tetrametil-2-tieno[3,2-b]tiofen-3-il-1,3,2-dioxaborolano.

40 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 8,11 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 1,32 (s, 12H).
HRMS calculada para $C_{12}H_{15}BO_2S_2$: 266,0607, hallada: 267,0682 (M+H).

Etapa B:

Utilizando el Procedimiento General (XVI) y 4,4,5,5-tetrametil-2-tieno[3,2-b]tiofen-3-il-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 571.

HRMS calculada para C₃₆H₃₅ClN₄O₅S₃: 734,1458; hallada 735,1531 (M+H).

Ejemplo 572 ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

5 Utilizando las Etapas B y C del Procedimiento General (XVI) y (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-prop-1-ino-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 61) como el derivado de fenol, se obtuvo el Ejemplo 572.

HRMS calculada para C₃₃H₃₅ClN₄O₅S: 634,2017; hallada 635,2082 (M+H).

Ejemplo 573 ácido (2R)-2-[[6-(but-1-ino-1-il)-(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

10 *Etapa A:*

625 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 25) (1,0 mmol), 35 mg de Pd(PPh₃)₂LR (0,05 mmol) y 19 mg de Cul (0,1 mmol) se disolvieron en 4 ml de DIPA. Después se hizo pasar but-1-ino en burbujas a través de la mezcla de reacción, que se agitó a 50°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-2-[6-but-1-inil-(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo.

Etapa B:

20 Utilizando las Etapas B y C del Procedimiento General (XVI) y (2R)-2-[6-but-1-inil-(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoato de etilo como el derivado de fenol, se obtuvo el Ejemplo 573.

HRMS calculada para C₃₄H₃₇ClN₄O₅S: 648,2173; hallada 649,2251 (M+H).

Ejemplo 574 ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(dimetilcarbamoil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico y

25 **Ejemplo 575** ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(dimetilcarbamoil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Etapa A:

2,195 g de 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 12) (5,02 mmol) se disolvieron en 50 ml de THF seco y la solución se enfrió a -78°C bajo atmósfera de argón. Después se añadieron 5,2 ml de litio diisopropilamida (10,4 mmol, 2 M en THF, EtPh, hexanos) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Luego se añadieron 5,00 g de hielo seco y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se extinguió con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener ácido 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Etapa B:

1,444 g de ácido 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (3,0 mmol), 444 mg de (2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ad) (2,0 mmol) y 987 mg de carbonato de cesio (9,0 mmol) se agitaron en 30 ml de *tert*-butanol seco a 70°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener ácido 5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-4-[(2R)-1-etoxi-3-(2-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il]oxi]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

Etapa C:

669 mg de ácido 5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-4-[(2R)-1-etoxi-3-(2-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il]oxi]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (1,0 mmol), 1 ml de dimetilamina (2 mmol, 2 M en THF) y DIPA se disolvieron en 5 ml de DCM seco. Después se añadieron 520 mg de PyBOP (1,0 mmol) y la mezcla

se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(dimetilcarbamoil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo.

5 *Etapas D:*

Se hidrolizó (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(dimetilcarbamoil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con la Etapa C del Procedimiento General (XVI). El diastereoisómero que se eluyó antes se recogió como Ejemplo 574. HRMS calculada para C₃₃H₃₈ClN₅O₆S: 667,2231; hallada 668,2287 (M+H). El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 575.

HRMS calculada para C₃₃H₃₈ClN₅O₆S: 667,2231; hallada 668,2280 (M+H).

Ejemplo 576 ácido (2R)-2-[[5S_a]-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(1,1-difluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Etapas A:

15 4,22 g de 4-cloro-5,6-diiodotieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 1b) (10,0 mmol) se disolvieron en 160 ml de THF seco y la solución se enfrió a -78°C bajo atmósfera de argón. Después se añadieron 5 ml de cloruro de etilmagnesio (2M en THF) (10,0 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos. Luego se añadieron 1,321 g de acetaldehído (30,0 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Después se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener 1-(4-cloro-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)etanol.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,89 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,15 (m, 1H), 1,44 (d, 3H).

Etapas B:

25 2,1 g de 1-(4-cloro-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)etanol (6,17 mmol) se disolvieron en 100 ml de diclorometano y la solución se enfrió a 0°C bajo atmósfera de argón. Después se añadieron 2,75 g de peryodinano de Dess-Martin (6,47 mmol) y la mezcla se agitó hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM como eluyente para obtener 1-(4-cloro-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)etanona.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,04 (s, 1H), 2,80 (s, 3H).

Etapas C:

35 1,02 g de 1-(4-cloro-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)etanona (3,01 mmol) se disolvieron en 25 ml de diclorometano. Después se añadieron 3,22 g de DAST (20,0 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo atmósfera de argón hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando diclorometano como eluyente para obtener 4-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-5-yodotieno[2,3-d]pirimidina.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,02 (s, 1H), 2,22 (t, 3H).

Etapas D:

40 880 mg de 4-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-5-yodotieno[2,3-d]pirimidina (2,44 mmol), 821 mg de (2R)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ad) (3,66 mmol) y 1,59 g de Cs₂CO₃ (4,88 mmol) se agitaron a 50°C en 2,5 ml de DMSO hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y después se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener (2R)-2-[6-(1,1-difluoroetil)-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,70 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,25 (td, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 5,69 (dd, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,41 (dd, 1H), 3,26 (dd, 1H), 2,20 (t, 3H), 1,09 (t, 3H).

Etapa E:

920 mg de (2R)-2-[6-(1,1-difluoroetil)-5-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (1,68 mmol) y 676 mg de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (2,52 mmol) se disolvieron en 7 ml de 2-Me-THF. Después se añadieron 2,52 ml de hidróxido de tetrabutilamonio (2,52 mmol, 1M en agua) y 119 mg de AtaPhos (0,168 mmol) y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 110°C en un reactor de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener (2R)-2-[5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(1,1-difluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo como una mezcla de diastereoisómeros.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,34 (br s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,20 (td, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,55 (dd, 1H), 5,42 (dd, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,46 (dd, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,72 (t, 3H), 1,00 (t, 3H).

15 *Etapa F:*

100 mg de (2R)-2-[5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(1,1-difluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (0,178 mmol), 51 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0,355 mmol) y 534 mg de trifenilfosfina (0,534 mmol) se disolvieron en 4 ml de tolueno seco. Después se añadieron 123 mg de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0,534 mmol). La mezcla se agitó a 45°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y metanol como eluyentes para obtener (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(1,1-difluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo.

Etapa G:

25 El producto intermedio obtenido en la Etapa F se disolvió en 3 ml de metanol y se añadieron 100 mg de LiOHxH₂O (2,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 576.

HRMS calculada para C₃₂H₃₅ClF₂N₄O₅S: 660,1985; hallada 661,2059 (M+H).

Ejemplo 577 ácido (2R)-2-[[6-(5-bromofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)-propanoico

35 1,326 g de ácido (2R)-2-[[6-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico (Ejemplo 209) (2 mmol) se disolvieron en 20 ml de cloroformo. Después se añadieron 534 mg de NBS (3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después, la mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a 6 mediante la adición de solución de HCl 2M. La mezcla se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando solución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 577.

HRMS calculada para C₃₄H₃₄BrClN₄O₆S: 740,1071; hallada 741,1165 (M+H).

Ejemplo 578 ácido (2R)-2-[[6-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-etinilfuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)-propanoico

45 52 mg de ácido (2R)-2-[[6-(5-bromofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)-propanoico (Ejemplo 577) (0,07 mmol), 96 mg de butil-dimetil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil]silano (0,36 mmol), 120 mg de Cs₂CO₃ (0,36 mmol) y 6 mg de PdCl₂ x dppf (0,008 mmol) se disolvieron en una mezcla de 0,80 ml de dioxano y 0,20 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 70°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La reacción se extinguió a temperatura ambiente con agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 0,50 ml de THF. Luego se añadieron 50 ml de TBAF (1 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después, la mezcla se concentró bajo presión reducida y se

purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 5 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 578.

HRMS calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 686,1966; hallada 687,2039 (M+H).

5 **Ejemplo 579** ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-cianofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Etapa A

10 250 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 25) (0,40 mmol), 315 mg de PPh_3 (1,20 mmol), 276 mg de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,20 mmol) y 173 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (1,20 mmol) se disolvieron en 10 ml de tolueno seco y la mezcla de reacción se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes. El producto obtenido se hidrolizó en 3 ml de metanol-agua (9:1) que contenía NaOH (5% m/m) a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua, el pH se ajustó a 6 mediante la adición de solución de HCl 2M, y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó utilizando HPLC preparativa en fase inversa para obtener ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico.

Etapa B:

20 72 mg de ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico (0,10 mmol), 66 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furan-2-carbonitrilo (0,30 mmol), 18 mg de AtaPhos (0,025 mmol) y 98 mg de Cs_2CO_3 (0,30 mmol) se disolvieron en una mezcla de 0,75 ml de THF y 0,25 ml de agua y la solución se calentó bajo nitrógeno a 100°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción cruda se diluyó con agua y el pH se ajustó a 6 mediante la adición de solución de HCl 2N. La mezcla se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 579.

HRMS calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$: 687,1918; hallada 688,2001 (M+H).

30 **Ejemplo 580** ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[5-(metoxicarbonoimidoil)furan-2-il]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

35 222 mg de ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-cianofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)-propanoico (Ejemplo 579) (0,032 mmol) se hidrolizaron en 3 ml de metanol-agua (9:1) que contenía NaOH (5% m/m) a temperatura ambiente. Después de evaporar los componentes volátiles bajo presión reducida, la mezcla multicomponente se purificó utilizando cromatografía en fase inversa con una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 580 como uno de los productos.

HRMS calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{S}$: 719,2180; hallada 360,6152 (M+2H).

Ejemplo 581 ácido (2R)-2-[[6-(5-carbamoilfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)-propanoico

40 Se hidrolizó ácido (2R)-2-[[6-(5-carbamoilfuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-ciano-furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)-propanoico (Ejemplo 579) tal como se describe en el Ejemplo 580. El Ejemplo 581 se obtuvo como uno de los productos de la mezcla multicomponente después de su separación mediante cromatografía en fase inversa con una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes.

45 HRMS calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{S}$: 705,2024; hallada 706,2105 (M+H)

Ejemplo 582 ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[5-(dimetilcarbamoil)furan-2-il]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

Etapa A:

984 mg de 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 12) (2,25 mmol) se disolvieron en 20 ml de THF seco bajo N₂ y la solución se enfrió a -78°C. Después se añadieron 2,25 ml de LDA (2M en THF, 4,5 mmol) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a esta temperatura. Luego se añadieron 9 ml de cloro(trimetil)estannano (1M en THF, 9 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min a -78°C. Después se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. Luego se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 60 ml de EtOAc y, después de añadir 40 ml de una disolución acuosa saturada de NaF, se agitó a lo largo de la noche y se filtró. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener [4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-trimetil-estannano.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8,90 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,22 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,57 (br s, 4H), 2,41 (br s, 4H), 2,21 (br s, 3H), 1,97 (s, 3H), 0,14 (s, 9H).

HRMS calculada para C₂₃H₃₀Cl₂N₄OSSn: 600,0539; hallada 601,0584 (M+H).

Etapa B:

1,91 g de ácido 5-bromofurano-2-carboxílico (10 mmol), 10 ml de dimetilamina (2 M en THF, 20 mmol), 5,42 g de PyBOP (10,4 mmol) y 3,5 ml de DIPA (20 mmol) se disolvieron en 20 ml de DCM seco y la solución se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. El DCM se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 5-bromo-N,N-dimetilfuran-2-carboxamida.

MS: (M+H)⁺ = 218,2.

Etapa C:

400 mg de [4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno [2,3-*d*]pirimidin-6-il]trimetil-estannano (producto de la Etapa A) (0,6 mmol), 291 mg de 5-bromo-N,N-dimetilfuran-2-carboxamida (producto de la Etapa B) (1,3 mmol), 12 mg de Pd(PhCN)₂Cl₂ (0,03 mmol), 13 mg de CuI (0,06 mmol) y 20 mg de Ph₃As (0,06 mmol) se disolvieron en 1 ml de NMP y la solución se agitó a 100°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de NaF. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener 5-[4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-N,N-dimetilfuran-2-carboxamida.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8,97 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,13 (br s, 3H), 2,97 (br s, 3H), 2,79 (t, 2H), 2,57 (br s, 4H), 2,35 (br s, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

HRMS calculada para C₂₇H₂₉Cl₂N₅O₃S: 573,1368; hallada 574,1463 (M+H).

Etapa D:

En un matraz de 100 ml se introdujeron 0,255 g de 5-[4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-N,N-dimetilfuran-2-carboxamida (0,4 mmol), 0,134 g de (2*R*)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ad) (0,6 mmol) y 0,391 g de Cs₂CO₃ (1,2 mmol). Después se añadieron 35 ml de propan-2-ol y la mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se añadieron 1 ml de agua y 0,336 g de LiOH₃H₂O (8 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se diluyó con agua; el pH se ajustó entre 4 y 5 utilizando HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 20 mM y MeCN como eluyentes; el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 582.

HRMS calculada para C₃₇H₄₀ClN₅O₇S: 733,2337; hallada 734,2450 (M+H).

Ejemplo 583 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[5-(metoxicarbonil)furan-2-il]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico

Se hidrolizó ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-cianofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoico (Ejemplo 579) tal como se describe en el Ejemplo 580. El Ejemplo 583 se obtuvo como uno de los productos de la mezcla multicomponente después de su

separación mediante cromatografía en fase inversa con una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes.

HRMS calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_8\text{S}$: 720,2021; hallada 721,2104 (M+H).

5 **Ejemplo 584** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-etenilfuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

27 mg de ácido (2R)-2-[[6-(5-bromofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico (Ejemplo 577) (0,036 mmol), 28 mg de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,18 mmol), 23 mg de Cs_2CO_3 (0,072 mmol) y 3 mg de AtaPhos (0,004 mmol) se disolvieron en una mezcla de 0,40 ml de dioxano y 0,10 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 70°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se extinguió a temperatura ambiente con agua y el pH se ajustó a un valor 5 utilizando solución de HCl 2M. La mezcla se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 584.

15 HRMS calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 688,2122; hallada 689,2178 (M+H).

Ejemplo 585 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-ciclopropilfuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

283 mg de ácido (2R)-2-[[6-(5-bromofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico (Ejemplo 577)(0,38 mmol), 0,70 ml de 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,8 mmol), 0,62 g de Cs_2CO_3 (1,9 mmol) y 29 mg de $\text{PdCl}_2 \times \text{dppf}$ (0,04 mmol) se disolvieron en una mezcla de 4 ml de dioxano y 1 ml de agua. La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 100°C en un reactor de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. La reacción se extinguió a temperatura ambiente con agua y el pH se ajustó a un valor 6 utilizando solución de HCl 2M. La mezcla se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 585.

HRMS calculada para $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 702,2279; hallada 703,2337 (M+H).

Ejemplo 586 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fenilfuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

30 200 mg de ácido (2R)-2-[[6-(5-bromofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico (Ejemplo 577) (0,27 mmol), 275 mg de 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano (1,35 mmol), 440 mg de Cs_2CO_3 (1,35 mmol) y 19 mg de AtaPhos (0,027 mmol) se disolvieron en una mezcla de 3 ml de dioxano y 0,75 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 70°C durante 1 hora. La reacción se extinguió a temperatura ambiente con agua y el pH se ajustó a un valor 5 utilizando solución de HCl 2M. La mezcla se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 586.

HRMS calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_6\text{S}$: 738,2279; hallada 739,2358 (M+H).

40 **Ejemplo 587** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[3-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Etapa A:

500 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 25) (0,80 mmol), 630 mg de PPh_3 (2,40 mmol), 352 mg de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (2,40 mmol) y 346 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (2,40 mmol) se disolvieron en 20 ml de tolueno seco y la mezcla de reacción se agitó a 50°C bajo atmósfera de nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo.

Etapa B:

445 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (0,59 mmol), 264 mg de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1,20 mmol), 106 mg de AtaPhos (0,15 mmol) y 391 mg de Cs₂CO₃ (1,20 mmol) se disolvieron en una mezcla de 4,5 ml de THF y 4,5 ml de agua. La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 100°C en un reactor de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción cruda se diluyó con agua y el pH se ajustó a 6 mediante la adición de solución de HCl 2M. La mezcla se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-hidroxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo.

Etapa C:

72 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-hidroxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (0,10 mmol), 80 mg de PPh₃ (0,30 mmol), 70 mg de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (0,30 mmol) y 33 mg de 4-piridilmetanol (0,30 mmol) se disolvieron en 3 ml de tolueno seco y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 50°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes. El producto obtenido se hidrolizó en 3 ml de metanol-agua (9:1) que contenía NaOH (5% m/m) a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó a 6 mediante la adición de HCl 2M. La mezcla se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 587.

HRMS calculada para C₄₂H₄₂ClN₅O₆S: 779,2544; hallada 390,6339 (M+2H).

Ejemplo 588 ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando los mismos procedimientos descritos en relación con el Ejemplo 587 y sustituyendo el 4-piridilmetanol por 2-(morfolin-4-il)etanol en la Etapa C, se obtuvo el Ejemplo 588.

HRMS calculada para C₄₂H₄₈ClN₅O₇S: 801,2963; hallada 401,6554 (M+2H).

Ejemplo 589 ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[3-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando los mismos procedimientos descritos en relación con el Ejemplo 587 y sustituyendo el 4-piridilmetanol por 2-metoxietanol en la Etapa C, se obtuvo el Ejemplo 589.

HRMS calculada para C₃₉H₄₃ClN₄O₇S: 746,2541; hallada 747,26 (M+H).

Ejemplo 590 ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-((2S o R)-tetrahidrofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico y

Ejemplo 591 ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-((2R o S)-tetrahidrofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico

Etapa A:

A una solución de 565 mg de la Preparación 6e (1,00 mmol) en 90 ml de EtOH se le añadieron 1298 mg de hidróxido de paladio sobre carbono (catalizador de Pearlman 20% en peso). La mezcla de reacción se sometió a inyección de nitrógeno y después se sometió a inyección de hidrógeno y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (10 bar) a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se filtró a través de un tampón de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener diastereoisómeros de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-tetrahidrofuran-2-il]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) del diastereoisómero que se eluyó antes: 10,26 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,18 (td, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,32 (dd, 1H), 5,35 (dd, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,03-3,96 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,45 (dd, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,05 (t, 3H).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) del diastereoisómero que se eluyó después: 10,26 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,19 (td, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,77 (td, 1H), 6,46 (dd, 1H), 5,36 (dd, 1H), 4,82 (t, 1H), 4,05-

3,93 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,00 (t, 3H).

Etapa B:

5 Utilizando la Etapa B y la Etapa C del Procedimiento General (XVI), a partir del diastereoisómero que se eluyó antes en la Etapa A se obtuvo el Ejemplo 590.

HRMS calculada para $C_{34}H_{39}ClN_4O_6S$: 666,2279; hallada 667,2349 (M+H); a partir del diastereoisómero que se eluyó después en la Etapa A se obtuvo el Ejemplo 591.

HRMS calculada para $C_{34}H_{39}ClN_4O_6S$: 666,2279; hallada 667,2315 (M+H).

10 **Ejemplo 592** ácido (2*R*)-2-(((5*R_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Etapa A:

649 mg de 4-cloro-6-etil-5-yodotieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 1d) (2,0 mmol), 538 mg de (2*R*)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ad) (2,4 mmol) y 1,955 g de carbonato de cesio (6,0 mmol) se agitaron a 70°C en 10 ml de *terc.*-butanol seco hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron 10 ml de agua, 947 mg de 1-[2-[2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina (Preparación 5b) (2,4 mmol) y 141 mg de AtaPhos (0,2 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)-propanoato de etilo.

Etapa B:

El producto de la Etapa A se hidrolizó de acuerdo con la Etapa C del Procedimiento General (XVI); el diastereoisómero que se eluyó antes se recogió como Ejemplo 592.

25 HRMS calculada para $C_{32}H_{37}ClN_4O_5S$: 624,2173; hallada 625,2255 (M+H).

Ejemplo 593 ácido (2*S*)-2-(((5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Etapa A:

649 mg de 4-cloro-6-etil-5-yodotieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 1d) (2,0 mmol), 538 mg de (2*S*)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3bi) (2,4 mmol) y 1,955 g de carbonato de cesio (6,0 mmol) se agitaron a 70°C en 10 ml de *terc.*-butanol seco hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron 10 ml de agua, 947 mg de 1-[2-[2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazina (Preparación 5b) (2,4 mmol) y 141 mg de AtaPhos (0,2 mmol). La mezcla se agitó a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2*S*)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)-propanoato de etilo.

40 **Etapa B:**

El producto de la Etapa A se hidrolizó de acuerdo con la Etapa C del Procedimiento General (XVI); el diastereoisómero que se eluyó antes se recogió como Ejemplo 592.

HRMS calculada para $C_{32}H_{37}ClN_4O_5S$: 624,2173; hallada 625,2239 (M+H).

Procedimiento General (XVIIa)

45 **Etapa A:**

1 eq. de (2*R*)-2-[(5*S*_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-hidroxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]-fenil]propanoato de etilo (Preparación 28a), 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de trifenilfosfina se disolvieron en tolueno seco (5 ml/mmol). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.

Etapa B:

El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Ejemplo 594 ácido (2*R*)-2-[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico

Etapa A:

0,801 g de LiCl (19 mmol) se calentaron a 250°C durante 10 minutos bajo N₂. Después se enfriaron a temperatura ambiente y en el matraz se cargaron 0,911 g de Mg (38 mmol) y 30 ml de THF seco. El Mg se activó con 0,15 ml de *i*Bu₂AlH (1M en THF, 0,15 mmol) durante 10 minutos. Luego se enfrió a 0°C y se añadieron 3,313 g de 4-bromo-1-fluoro-2-(metoximetil)benceno (15 mmol). Después de 30 minutos de agitación a 0°C se añadieron 4 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Luego se filtró a través de celite, se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 2-[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

MS (EI, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 59 (21), 85 (20), 134 (24), 135 (100), 136 (28), 150 (30), 165 (24), 166 (43), 167 (95), 192 (20), 251 (44, [M⁺]).

Etapa B:

En un matraz de 100 ml se introdujeron 3,94 g de 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 13) (7 mmol), 2,11 g de 2-[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (8,4 mmol), 4,56 g de Cs₂CO₃ (14 mmol), y 0,496 g de AtaPhos (0,7 mmol). Después se añadieron 45 ml de dioxano y 15 ml de agua y la mezcla se agitó bajo N₂ a 70°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidina.

MS: (M+H) = 575,2.

Etapa C:

En un matraz de 100 ml se introdujeron 2,615 g de 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidina (4,5 mmol), 1,61 g de (2*R*)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ab-(*R*)) (5,5 mmol) y 4,40 g de Cs₂CO₃ (13,5 mmol). Después se añadieron 50 ml de *terc*.-butanol y la mezcla se agitó a 80°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se diluyó con agua, el pH se ajustó a un valor 7 con HCl 2 M, y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo como una mezcla de diastereoisómeros.

MS: (M+H) = 833,2.

Etapa D:

2,36 g de (2*R*)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-ilo-xifenil)-propanoato de etilo (28,3 mmol) se disolvieron en 15 ml de EtOH. Después se añadieron 20 ml de HCl 1,25M en EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo como una mezcla de diastereoisómeros.

MS: (M+H) = 749,2.

Etapa E:

0,375 g de (2*R*)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-fluoro-3-(metoximetil)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (0,5 mmol), 0,21 g de (2-metoxipirimidin-4-il)metanol (1,5 mmol) y 0,393 g de PPh₃ (1,5 mmol) se disolvieron en 10 ml de tolueno seco. Después se añadieron 0,345 g de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,5 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y metanol como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-fluor-3-(metoximetil)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]-fenil]propanoato de etilo como una mezcla de diastereoisómeros.

MS: (M+H) = 871,2.

Etapa F:

El producto de la Etapa E se disolvió en 10 ml de dioxano-agua (1:1) y se añadieron 0,21 g de LiOHxH₂O (5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 594.

HRMS calculada para C₄₃H₄₄ClFN₆O₇S: 842,2665; hallada 422,1408 (M+2H).

Ejemplo 595 ácido (2*R*)-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-hidroxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico

316 mg de (2*R*)-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluor-3-hidroxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 28a) (0,375 mmol) se disolvió en 10 ml de dioxano-agua 1:1 y se añadieron 157 mg de LiOHxH₂O (3,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando MeCN y una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM como eluyentes para obtener el Ejemplo 595.

HRMS calculada para C₄₁H₄₀ClFN₆O₇S: 814,2352; hallada 408,1254 (M+2H).

Ejemplo 596 ácido (2*R*)-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-{4-fluor-3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVIIa) y 2-(morfolin-4-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 596.

HRMS calculada para C₄₇H₅₁ClFN₇O₈S: 927,3192; hallada 464,6657 (M+2H).

Ejemplo 597 ácido (2*R*)-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-fluor-3-(2-hidroxietoxi)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVIIa) y etilenglicol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 597.

HRMS calculada para $C_{43}H_{44}ClFN_6O_8S$: 858,2614; hallada 430,1402 (M+2H).

Ejemplo 598 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-fluor-3-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVIIa) y 2-metoxietanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 598.

HRMS calculada para $C_{44}H_{46}ClFN_6O_8S$: 872,277; hallada 437,1468 (M+2H).

Ejemplo 599 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-metoxipropil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoico

Etapas A:

3,754 g de 5-bromo-4-cloro-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 1a) (10,0 mmol), 1198 mg de 3-metoxiprop-1-ino (17,1 mmol), 702 mg de Pd(PPh₃)₂Cl (1,0 mmol), 288 mg de CuI (2,0 mmol) y 2,8 ml de TEA (20 mmol) se disolvieron en 50 ml de THF y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener 5-bromo-4-cloro-6-(3-metoxiprop-1-inil)tieno[2,3-*d*]pirimidina.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,04 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,40 (s, 3H).

Etapas B:

En un matraz se introdujeron 2,07 g de 5-bromo-4-cloro-6-(3-metoxiprop-1-inil)tieno[2,3-*d*]pirimidina (6,517 mmol), 2,11 g de (2*R*)-2-hidroxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ab-*R*) (7,17 mmol) y 6,58 g de Cs₂CO₃ (20 mmol). Después se añadieron 70 ml de *tert*-butanol y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a 65°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida para obtener (2*R*)-2-[5-bromo-6-(3-metoxiprop-1-inil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo. Éste se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

MS: (M+H) = 575,0.

Etapas C:

El producto de la Etapa B y 2,6 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (9,68 mmol) se disolvieron en 21 ml de THF. Después se añadieron 5,24 g de Cs₂CO₃ (16,08 mmol) disueltos en 7 ml de agua, seguidos por 431 mg de AtaPhos (0,61 mmol), y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a 65°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con diclorometano y salmuera. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(3-metoxiprop-1-inil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo como una mezcla de diastereoisómeros.

MS: (M+H) = 637,2.

Etapas D:

2,765 g de (2*R*)-2-[5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(3-metoxiprop-1-inil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (4,34 mmol), 1,3 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (9,0 mmol) y 2,623 g de trifenilfosfina (10,0 mmol) se disolvieron en 40 ml de tolueno seco. Después se añadieron 2,303 g de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (10,0 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-metoxiprop-1-inil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo como una mezcla de diastereoisómeros.

MS: (M+H) = 763,2.

Etapa E:

3,59 g de (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-metoxiprop-1-inil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-ilo-xifenil)-propanoato de etilo (4,3 mmol) y 458 mg de Selcat Q6 se disolvieron en 50 ml de metanol. Después se añadieron 1,87 g de *terc*-butilamina-borano (21,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se filtró a través de un tampón de celite y los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida para obtener (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-metoxipropil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-ilo-xifenil)propanoato de etilo como una mezcla de diastereoisómeros, que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

MS: (M+H) = 767,2.

Etapa F:

El producto de la Etapa E se disolvió en 20 ml de EtOH. Después se añadieron 20 ml de HCl 1,25M en EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte del EtOH se evaporó bajo presión reducida. Luego se añadió agua y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-metoxipropil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo como una mezcla de diastereoisómeros.

MS: (M+H) = 683,2.

Etapa G:

479 mg de (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-metoxipropil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (0,7 mmol), 280 mg de (2-metoxipirimidin-4-il)metanol (2,0 mmol) y 525 mg de trifenilfosfina (2,0 mmol) se disolvieron en 10 ml de tolueno seco. Después se añadieron 461 mg de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (2,0 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.

Etapa H:

El producto de la Etapa G se disolvió en 30 ml de dioxano-agua (1:1) y se añadieron 250 mg de LiOHxH₂O (5,95 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 599.

HRMS calculada para C₃₉H₄₅ClN₆O₇S: 776,2759; hallada 777,2796 (M+H).

Procedimiento General (XVIIIa)

Etapa A:

1 eq. de (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo (Preparación 26c), 2 eq. del derivado de ácido bórico apropiado y 2,5 eq. de Cs₂CO₃ se disolvieron en THF-agua (1:1) (0,1 M para la Preparación 26c). Después se añadieron 0,1 eq. de PdCl₂ x dppf. La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 100°C en un reactor de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapa B:

El producto de la Etapa A se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOH H₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se

diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes separando los diastereoisómeros.

- 5 **Ejemplo 600** ácido (2*R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-cianofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVIIIa) y ácido (4-cianofenil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 600.

HRMS calculada para C₄₄H₄₆ClN₇O₅S: 819,2970; hallada 410,6565 (M+2H).

- 10 **Ejemplo 601** ácido (2*R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-etilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVIIIa) y ácido (4-etilfenil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 601.

HRMS calculada para C₄₅H₅₁ClN₆O₅S: 822,3330; hallada 412,1729 (M+2H).

- 15 **Ejemplo 602** ácido (2*R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-hidroxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVIIIa) y ácido (4-hidroxifenil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 602.

HRMS calculada para C₄₃H₄₇ClN₆O₆S: 810,2966; hallada 406,1541 (M+2H).

- 20 **Ejemplo 603** ácido (2*R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-metoxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVIIIa) y ácido (4-metoxifenil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 603.

HRMS calculada para C₄₄H₄₉ClN₆O₆S: 824,3123; hallada 413,1648 (M+2H).

- 25 **Ejemplo 604** ácido (2*R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-etoxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVIIIa) y ácido (4-etoxifenil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 604.

HRMS calculada para C₄₅H₅₁ClN₆O₆S: 838,3279; hallada 420,1700 (M+2H).

- 30 **Ejemplo 605** ácido (2*R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[6-(6'-cloro-2,3'-bipiridin-5-il)-(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoico y

Ejemplo 606 ácido (2*R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-cloropiridin-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoico

- 35 Utilizando el Procedimiento General (XVIIIa) y ácido (6-cloro-3-piridil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado se recogió el Ejemplo 606 como el diastereoisómero que se eluyó en segundo lugar. HRMS calculada para C₄₂H₄₅Cl₂N₇O₅S: 829,2580; hallada 415,6359 (M+2H). Además se observó una reacción excesiva en el acoplamiento de Suzuki y el diastereoisómero de este producto secundario que se eluyó en último lugar se recogió como Ejemplo 605. HRMS calculada para C₄₇H₄₈Cl₂N₈O₅S: 906,2845; hallada 454,1481

- 40 (M+2H).

Ejemplo 607 ácido (2*R*)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-fluoropiridin-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XVIIIa) y ácido (6-fluor-3-piridil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 607.

HRMS calculada para C₄₂H₄₅ClFN₇O₅S: 813,2875; hallada 407,6496 (M+2H).

Ejemplo 608 ácido (2R)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[5S_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoico

5 Utilizando el Procedimiento General (XVIIIa) y ácido (6-metoxi-3-piridil)bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 608.

HRMS calculada para C₄₃H₄₈ClN₇O₆S: 825,3075; hallada 413,6608 (M+2H).

Ejemplo 609 ácido (2R)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[5S_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoico

10 Utilizando el Procedimiento General (XVIIIa) y ácido 3-piridilbórico como el derivado de ácido bórico adecuado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 609.

HRMS calculada para C₄₂H₄₆ClN₇O₅S: 795,2970; hallada 398,6572 (M+2H).

Ejemplo 610 ácido (2R)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[5S_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoico

15 Utilizando el Procedimiento General (XVIIIa) y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como el derivado de ácido bórico adecuado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 610.

HRMS calculada para C₄₁H₄₇ClN₈O₅S: 798,3079; hallada 400,1599 (M+2H).

Ejemplo 611 ácido (2R)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[5S_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-etiniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoico

20 *Etapas A:*

437 mg de (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo (Preparación 26c) (0,5 mmol), 139 µl de etinil(trimetil)silano (1,0 mmol), 35 mg de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,05 mmol) y 19 mg de yoduro de cobre (I) (0,1 mmol) se disolvieron en 5 ml de DIPA. Después, la mezcla se agitó bajo nitrógeno a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 600 ml de TBAF (0,6 mmol, 1M en THF), y se agitó durante 30 minutos. Luego se evaporaron los componentes volátiles bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-etiniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo.

30 *Etapas B:*

El producto de la Etapa A se hidrolizó de acuerdo con la Etapa B del Procedimiento General (XVIIIa) y el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 611.

HRMS calculada para C₃₉H₄₃ClN₆O₅S: 742,2704; hallada 743,2789 (M+H).

35 **Ejemplo 612** ácido (2R)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[6-(but-1-ino-1-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}propanoico

Etapas A:

437 mg de (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo (Preparación 26c) (0,5 mmol), 35 mg de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,05 mmol) y 19 mg de yoduro de cobre (I) (0,1 mmol) se disolvieron en 5 ml de DIPA. Después se hizo pasar but-1-ina en burbujas a través de la mezcla de reacción, que se agitó a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[6-but-1-inil-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo.

45 *Etapas B:*

El producto intermedio obtenido se hidrolizó de acuerdo con la Etapa B del Procedimiento General (XVIIIa) y el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 612.

HRMS calculada para $C_{41}H_{47}ClN_6O_5S$: 770,3017; hallada 386,1594 (M+2H).

5 **Ejemplo 613** ácido (2R)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[5(S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(3-metoxiprop-1-in-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Etapa A:

10 437 mg de (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo (Preparación 26c) (0,5 mmol), 70 mg de 3-metoxiprop-1-ino (1,0 mmol), 35 mg de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,05 mmol) y 19 mg de CuI (0,1 mmol) se disolvieron en 5 ml de DIPA y la solución se agitó bajo nitrógeno a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-metoxiprop-1-inil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo.

15 *Etapa B:*

El producto de la Etapa A se hidrolizó de acuerdo con la Etapa B del Procedimiento General (XVIIIa); el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 613.

HRMS calculada para $C_{41}H_{47}ClN_6O_6S$: 786,2966; hallada 787,3040 (M+H).

20 **Ejemplo 614** ácido (2R)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[5(S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-yl)etoxi]fenil)-6-cianotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Etapa A:

25 437 mg de (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo (Preparación 26c) (0,5 mmol) y 224 mg de CuCN (2,5 mmol) se agitaron a 100°C en 5 ml de DMF seco hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-cianotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo.

30 *Etapa B:*

El producto intermedio obtenido se hidrolizó de acuerdo con la Etapa B del Procedimiento General (XVIIIa) y el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 614.

HRMS calculada para $C_{38}H_{42}ClN_7O_5S$: 743,2657; hallada 372,6390 (M+2H).

35 **Ejemplo 615** ácido (2R)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[5(S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(trifluorometil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Etapa A:

40 437 mg de (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo (Preparación 26c) (0,75 mmol), 28,2 mg de 1,10-fenantrolina (0,156 mmol), 29,7 mg de yoduro de cobre (I) (0,156 mmol), 130 mg de fluoruro de potasio (2,23 mmol), 330 µl de trimetil(trifluorometil)silano (2,23 mmol) y 250 µl de trimetilborato (2,23 mmol) se disolvieron en 5 ml de DMSO seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de la noche bajo atmósfera de argón. Después se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(trifluorometil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo.

Etapa B:

El producto de la Etapa A se hidrolizó de acuerdo con la Etapa B del Procedimiento General (XVIIIa) y el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 615.

HRMS calculada para $C_{38}H_{42}ClF_3N_6O_5S$: 786,2578; hallada 394,1372 (M+2H).

5 **Ejemplo 616** ácido (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[[5(S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]propanoico

Etapa A:

10 420 mg de (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-hidroxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-propanoato de etilo (véase la Etapa A del Ejemplo 602) (0,5 mmol), 182 µl de 2-(morfolin-4-il)etanol (1,5 mmol) y 393 mg de trifenilfosfina (3,0 mmol) se disolvieron en 10 ml de tolueno seco. Después se añadieron 261 mg de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (3,0 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se evaporaron los componentes volátiles bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[4-(2-(morfolin-4-il)etoxi)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoato de etilo.

Etapa B:

El producto de la Etapa A se hidrolizó de acuerdo con la Etapa B del Procedimiento General (XVIIIa) y el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 616.

HRMS calculada para $C_{49}H_{58}ClN_7O_7S$: 923,3807; hallada 462,6977 (M+2H).

20 **Ejemplo 617** ácido (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[[5(S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-metoxipropil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

25 350 mg de ácido etil (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[[5(S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-metoxiprop-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoico (Ejemplo 613) (0,43 mmol) y 46 mg de Selcat Q6 se disolvieron en 5 ml de metanol. Después se añadieron 187 mg de *terc*-butilamina borano (2,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M, y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 617.

30 HRMS calculada para $C_{41}H_{51}ClN_6O_6S$: 790,3279; hallada 791,3329 (M+H).

Ejemplo 618 ácido (2R)-2-[[6-(6-aminopiridin-3-il)-(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]propanoico

35 Utilizando el Procedimiento General (XVIIIa) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina como el derivado de ácido bórico adecuado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 618.

HRMS calculada para $C_{42}H_{47}ClN_8O_5S$: 810,3079; hallada 811,3129 (M+H).

Ejemplo 619 ácido (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[[5(S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Etapa A:

40 250 mg de (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-fluor-3-piridil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-propanoato de etilo (véase la Etapa A del Ejemplo 607) (0,29 mmol) y 258 µl de morfolina (2,90 mmol) se calentaron a 150°C en un reactor de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-morfolin-3-piridil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoato de etilo.

Etapa B:

El producto de la Etapa A se hidrolizó de acuerdo con la Etapa B del Procedimiento General (XVIIIa) y el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 619.

HRMS calculada para C₄₆H₅₃ClN₈O₆S: 880,3497; hallada 441,1825 (M+2H).

5 **Ejemplo 620** ácido (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-[(2-metoxietil)amino]piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]propanoico

Etapa A:

10 300 mg de (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-fluor-3-piridil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-propanoato de etilo (véase la Etapa A del Ejemplo 607) (0,35 mmol) y 258 µl de 2-metoxietanamina (3,50 mmol) se calentaron a 150°C en un reactor de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[6-(2-metoxietilamino)-3-piridil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo.

Etapa B:

15 El producto de la Etapa A se hidrolizó de acuerdo con la Etapa B del Procedimiento General (XVIIIa) y el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 620.

HRMS calculada para C₄₅H₅₃ClN₈O₆S: 868,3497; hallada 435,1839 (M+2H).

Ejemplo 621 ácido (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[6-[2-(morfolin-4-il)etoxi]piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]propanoico

20 *Etapa A:*

25 260 mg de (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-fluor-3-piridil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-propanoato de etilo (Etapa A del Ejemplo 607) (0,31 mmol), 405 mg de 2-(morfolin-4-il)etanol (3,10 mmol) y 293 mg de carbonato de cesio (0,93 mmol) se agitaron a 60°C en 10 ml de *terc.*-butanol seco hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[6-(2-morfolinoetoxi)-3-piridil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo.

30 *Etapa B:*

El producto de la Etapa A se hidrolizó de acuerdo con la Etapa B del Procedimiento General (XVIIIa) y el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 621.

HRMS calculada para C₄₈H₅₇ClN₈O₇S: 924,3759; hallada 463,1961 (M+2H).

35 **Ejemplo 622** ácido (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]propanoico

Etapa A:

40 200 mg de (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-fluor-3-piridil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-propanoato de etilo (véase la Etapa A del Ejemplo 607) (0,24 mmol), 56 µl de 2-metoxietanol (0,72 mmol) y 232 mg de carbonato de cesio (0,72 mmol) se agitaron a 70°C en 5 ml de *terc.*-butanol seco hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-3-[2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo.

45

Etapa B:

El producto de la Etapa A se hidrolizó de acuerdo con la Etapa B del Procedimiento General (XVIIIa) y el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 622.

HRMS calculada para C₄₅H₅₂ClN₇O₇S: 869,3337; hallada 435,6737 (M+2H).

Procedimiento General (XXa)

- 5 El ácido apropiado se disolvió en etanol (20 ml/g) que contenía de 1% ácido sulfúrico cc. y la mezcla se agitó a 70°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se añadió agua a la mezcla y ésta se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El éster crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

- 10 **Ejemplo 623** (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil)propanoato de etilo

A partir del ejemplo 182 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 623.

HRMS calculada para C₄₂H₄₆ClFN₆O₆S: 816,2872; hallada 409,1516 (M+2H)

- 15 **Ejemplo 624** (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil)propanoato de etilo

A partir del ejemplo 71 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 624.

HRMS calculada para C₄₄H₄₈ClFN₆O₅S: 826,3079; hallada 414,1627 (M+2H)

- Ejemplo 625** (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoato de etilo

- 20 A partir del ejemplo 176 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 625.

HRMS calculada para C₄₁H₄₂ClFN₆O₇S: 816,2508; hallada 817,2629 (M+H)

- Ejemplo 626** (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoato de etilo

A partir del ejemplo 54 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 626.

- 25 HRMS calculada para C₄₃H₄₄ClFN₆O₆S: 826,2716; hallada 414,1440 (M+2H)

- Ejemplo 627** (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo

A partir del ejemplo 209 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 627.

HRMS calculada para C₃₆H₃₉ClN₄O₆S: 690,2279; hallada 691,2347 (M+H)

- 30 **Ejemplo 628** (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoato de etilo

A partir del ejemplo 2 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 628.

HRMS calculada para C₄₂H₄₆ClFN₄O₆S: 788,2811; hallada 789,2875 (M+H)

- 35 **Ejemplo 629** (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoato de etilo

A partir del ejemplo 648 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 629.

HRMS calculada para C₄₁H₄₃ClFN₃O₇S: 775,2494; hallada 776,2560 (M+H)

- Ejemplo 630** (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}propanoato de etilo

A partir del ejemplo 126 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 630.

HRMS calculada para $C_{39}H_{41}ClFN_3O_6S$: 733,2389; hallada 734,2469 (M+H)

Ejemplo 631 (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoato de etilo

5 A partir del ejemplo 91 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 631.

HRMS calculada para $C_{42}H_{42}ClFN_6O_5S$: 796,2610; hallada 797,2695 (M+H)

Ejemplo 632 (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoato de etilo

A partir del ejemplo 148 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 632.

10 HRMS calculada para $C_{41}H_{39}ClFN_5O_6S$: 783,2294; hallada 784,2387 (M+H)

Ejemplo 633 (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(tiofen-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo

A partir del ejemplo 568 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 633.

HRMS calculada para $C_{36}H_{39}ClN_4O_5S_2$: 706,2050; hallada 707,2111 (M+H)

15 **Ejemplo 634** (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoato de etilo

A partir del ejemplo 127 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 634.

HRMS calculada para $C_{36}H_{34}ClF_4N_3O_5S$: 731,1844; hallada 732,1929 (M+H)

20 **Ejemplo 635** (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoato de etilo

A partir del ejemplo 3 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 635.

HRMS calculada para $C_{39}H_{39}ClF_4N_4O_5S$: 786,2266; hallada 787,2334 (M+H)

Ejemplo 636 (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(tiofen-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo

25 A partir del ejemplo 715 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 636.

HRMS calculada para $C_{29}H_{25}ClN_2O_5S_2$: 580,0893; hallada 581,0953 (M+H)

Ejemplo 637 (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoato de etilo

A partir del ejemplo 657 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 637.

30 HRMS calculada para $C_{38}H_{36}ClF_4N_3O_6S$: 773,1949; hallada 774,2023 (M+H)

Ejemplo 638 (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoato de etilo

A partir del ejemplo 58 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 638.

HRMS calculada para $C_{44}H_{43}ClF_4N_6O_6S$: 894,2589; hallada 895,2688 (M+H)

35 **Ejemplo 639** (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoato de etilo

A partir del ejemplo 30 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 639.

HRMS calculada para C₄₉H₄₆ClFN₆O₆S: 902,3029; hallada 452,1594 (M+2H)

Ejemplo 640 2,3-dihidro-1H-inden-5-il(2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato

5 69 mg de ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)-propanoico (Ejemplo 1) (0,10 mmol), 20 mg de 2,3-dihidro-1H-inden-5-ol (0,15 mmol), 0,028 ml de trietilamina (0,20 mmol) y 78 mg de PyBOP (0,15 mmol) se disolvieron en 3 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El éster crudo se purificó mediante
10 cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes, con lo que se obtuvo el Ejemplo 640.

HRMS calculada para C₄₅H₄₄ClFN₄O₅S: 806,2705; hallada 807,2820 (M+H)

Ejemplo 641 (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de 2,2,2-trifluoroetilo

15 69 mg de ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)-propanoico (Ejemplo 1) (0,10 mmol), 0,011 ml de trifluoroetanol (0,15 mmol), 0,028 ml de trietilamina (0,20 mmol) y 78 mg de PyBOP (0,15 mmol) se disolvieron en 3 ml de DCM y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con
20 Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El éster crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes, con lo que se obtuvo el Ejemplo 641.

HRMS calculada para C₃₈H₃₇ClF₄N₄O₅S: 772,2109; hallada 773,2188 (M+H)

25 **Ejemplo 642** (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo

A partir del ejemplo 1 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 642.

HRMS calculada para C₃₈H₄₀ClFN₄O₅S: 718,2392; hallada 719,2475 (M+H)

Ejemplo 643 2,2-dimetilpropanoato de {[[(2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato]oxi]metilo

30 69 mg de ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico (Ejemplo 1) (0,10 mmol), 15 mg de 2,2-dimetilpropanoato de clorometilo (0,10 mmol), 30 mg de yoduro de sodio (0,20 mmol) y 65 mg de Cs₂CO₃ (0,20 mmol) se disolvieron en 1 ml de DMF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas
35 combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El éster crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una solución acuosa de TFA 25 mM y MeCN como eluyentes, con lo que se obtuvo el Ejemplo 643.

HRMS calculada para C₄₂H₄₆ClFN₄O₇S: 804,2760; hallada 805,2822 (M+H)

40 **Ejemplo 644** (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil(2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato

45 69 mg de ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico (Ejemplo 1) (0,10 mmol), 15 mg de 4-(clorometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,10 mmol), 30 mg de yoduro de sodio (0,20 mmol) y 65 mg de Cs₂CO₃ (0,20 mmol) se disolvieron en 1 ml de DMF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El éster crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de TFA 25 mM y MeCN como eluyentes, con lo que se obtuvo el Ejemplo 644.

HRMS calculada para C₄₁H₄₀N₄O₈FSCI: 802,2239; hallada 803,2298 (M+H)

Procedimiento General (XXIa)**Etapa A:**

1 eq. de derivado de fenol, 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de PPh₃ se disolvieron en tolueno seco (0,2M para el fenol). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapa B:

El producto de la Etapa A se disolvió en dioxano-agua (1:1, 10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Procedimiento General (XXIb)

1 eq. de éster se disolvió en dioxano-agua (1:1, 10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. En caso necesario, el producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando MeCN y una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM como eluyentes.

Ejemplo 645 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(4-{2-[4-(4-aminobutil)piperazin-1-il]etoxi}-3-cloro-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXIa), (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 6r) como el fenol y 2-[4-(4-aminobutil)piperazin-1-il]etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 645.

HRMS calculada para C₄₃H₄₉ClFN₅O₆S: 817,3076; hallada 818,3129 (M+H).

Ejemplo 646 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-bromo-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Etapa A:

531 mg de (2*R*)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4n) (1,00 mmol), 598 mg de [2-bromo-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]trisopropilsilano (Preparación 5o) (1,27 mmol), 71 mg de AtaPhos (0,10 mmol) y 652 mg de Cs₂CO₃ (2,00 mmol) se disolvieron en 8 ml de dioxano y 2 ml de agua. La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 110°C durante 15 minutos en un reactor de microondas. Después se añadieron 1,2 ml de TBAF (1,20 mmol en 1 M de THF) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Luego se diluyó con agua, se acidificó a pH 4 con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes y el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-bromo-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo.

Etapa B:

Utilizando el producto de la Etapa A como el fenol y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado en el Procedimiento General (XXIa), se obtuvo el Ejemplo 646.

HRMS calculada para C₃₆H₃₆BrFN₄O₅S: 734,1574; hallada 735,1637 (M+H).

Ejemplo 647 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{2,3-dicloro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Etapa A:

- 266 mg de (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4n) (0,50 mmol), 298 mg de 1-[2-[2,3-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina (Preparación 5p) (0,70 mmol), 35 mg de AtaPhos (0,05 mmol) y 489 mg de Cs₂CO₃ (1,50 mmol) se disolvieron en 4 ml de dioxano y 1 ml de agua, y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 110°C durante 8 minutos en un reactor de microondas. Después se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Etapa B:

- 10 El producto de la Etapa A se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General 21 b y el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 647.

HRMS calculada para C₃₅H₃₃Cl₂FN₄O₅S: 710,1533; hallada 711,1604 (M+H).

Ejemplo 648 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}]propanoico

- 15 Utilizando el Procedimiento General (XXIa) con (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 6r) como el fenol y 2-(morfolin-4-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 648.

HRMS calculada para C₃₉H₃₉ClFN₃O₇S: 747,2181; hallada 748,2237 (M+H).

- 20 **Ejemplo 649** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}]propanoico (mezcla de diastereoisómeros)

- 25 Utilizando el Procedimiento General (XXIa) con (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 6r) como el fenol y (1-metilpirrolidin-3-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 649.

HRMS calculada para C₃₉H₃₉ClFN₃O₆S: 731,2232; hallada 732,2297 (M+H).

Ejemplo 650 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[(3 R o S)-1-metilpiperidin-3-il]oxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]fenil}]propanoico

- 30 Utilizando el Procedimiento General (XXIa) con (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 6r) como el fenol y 1-metilpiperidin-3-ol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 650 como un diastereoisómero simple (la configuración absoluta de la fracción de 1-metilpiperidin-3-ilo no se determinó).

HRMS calculada para C₃₉H₃₉ClFN₃O₆S: 731,2232; hallada 732,2319 (M+H).

- 35 **Ejemplo 651** ácido (2R)-2-[[[(5R_a)-5-(5-cloro-4-metil-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]piridin-3-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}]propanoico

- 40 Utilizando el Procedimiento General (XXIa) con (2R)-2-[5-[5-cloro-4-metil-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-3-piridil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8j) como el fenol y (2-metoxipirimidin-4-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 651 como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada para C₄₀H₃₉ClFN₇O₆S: 799,2355; hallada 400,6259 (M+2H).

Ejemplo 652 ácido (2R)-2-[[[(5R_a)-5-(5-cloro-4-metil-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]piridin-3-il)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}]propanoico

- 45 Utilizando el Procedimiento General (XXIa) con (2R)-2-[5-[5-cloro-4-metil-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-3-piridil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8j) como el fenol y (1-etil-1H-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9da) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 652 como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada para C₄₀H₄₁ClFN₇O₅S: 785,2562; hallada 393,6355 (M+2H).

Ejemplo 653 ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico y

5 **Ejemplo 654** ácido (2R)-2-[(5R_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico

Etapa A:

10 531 mg de (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4n) (1,00 mmol), 393 mg de 1-[3-[2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propil]-4-metilpiperazina (Preparación 5r) (1,00 mmol), 71 mg de AtaPhos (0,10 mmol) y 652 mg de Cs₂CO₃ (2,00 mmol) se disolvieron en 8 ml de dioxano y 2 ml de agua, y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 110°C durante 7 minutos en un reactor de microondas. Después se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

15 *Etapa B:*

El producto de la Etapa B se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General 21b. El diastereoisómero que se eluyó antes se recogió como Ejemplo 654.

HRMS calculada para C₃₇H₃₈ClFN₄O₄S: 688,2286; hallada 689,2396 (M+H).

El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 653.

20 HRMS calculada para C₃₇H₃₈ClFN₄O₄S: 688,2286; hallada 689,2358 (M+H).

Ejemplo 655 ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(3-metoxipropil)fenil]-propanoico

Etapa A:

25 1,00 g de (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8a) (1,41 mmol) y 594 µl de TEA (4,25 mmol) se disolvieron en 10 ml de DCM seco. Después se añadieron 477 µl de trifluorometanosulfonato de trifluorometilsulfonilo (2,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 10 ml de DMSO seco. Después se añadieron 156 mg de PdCl₂ x dppf (0,21 mmol), 81 mg de yoduro de cobre (I) (0,42 mmol), 1,17 ml de 3-metoxiprop-1-ino (14,2 mmol) y 903 mg de K₃PO₄ (3,00 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a 80°C durante 8 horas. Luego se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(3-metoxiprop-1-inil)fenil]propanoato de etilo.

35 *Etapa B:*

40 326 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(3-metoxiprop-1-inil)fenil]propanoato de etilo (0,43 mmol) y 46 mg de Selcat Q6 se disolvieron en 5 ml de metanol. Después se añadieron 187 mg de *terc.*-butilamina borano (2,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida.

Etapa C:

El producto de la Etapa B se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General (XXIb) para obtener el Ejemplo 655.

HRMS calculada para C₃₉H₄₂ClFN₄O₅S: 732,2548; hallada 733,2614 (M+H).

45 **Ejemplo 656** ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(3-metoxiprop-1-ino-1-il)fenil]propanoico

Se hidrolizó (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(3-metoxiprop-1-inil)fenil]propanoato de etilo (véase la Etapa A del Ejemplo 655) de acuerdo con el Procedimiento General (XXIb) para obtener el Ejemplo 656.

HRMS calculada para C₃₉H₃₈ClFN₄O₅S: 728,2235; hallada 729,2301 (M+H).

- 5 **Ejemplo 657** ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-propanoico

10 Utilizando el Procedimiento General (XXIa) con (2*R*)-2-[5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-propanoato de etilo (Preparación 6s) como el fenol y 2-(morfolin-4-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 657 como el diastereoisómero que se eluyó en segundo lugar.

HRMS calculada para C₃₆H₃₂ClF₄N₃O₆S: 745,1636; hallada 746,1686 (M+H).

- 15 **Ejemplo 658** ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[(2 *S* o *R*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoico (diastereoisómero simple) y **Ejemplo 659** ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[(2 *R* o *S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoico (diastereoisómero simple)

20 Utilizando el Procedimiento General (XXIa) con (2*R*)-2-[5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]propanoato de etilo (Preparación 6s) como el fenol y 1-metilpiperidin-3-ol como el alcohol apropiado, se observó una reconfiguración durante el acoplamiento de Mitsunobu. El Ejemplo 658 y el Ejemplo 659 se aislaron como los diastereoisómeros que se eluyeron en tercer lugar y en cuarto lugar, que diferían en la configuración absoluta de la fracción de 1-metilpirrolidin-2-ilo, que no se determinó. Ejemplo 658 HRMS calculada para C₃₆H₃₂ClF₄N₃O₅S: 729,1687; hallada 730,1762 (M+H) y 730,1716 (M+H). Ejemplo 659 HRMS calculada para C₃₆H₃₂ClF₄N₃O₅S: 729,1687; hallada 730,1716 (M+H).

- 25 **Ejemplo 660** ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]metoxi)-fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXIa) con (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)-propanoato de etilo (Preparación 81) como el fenol y [2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9an) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 660.

30 HRMS calculada para C₃₆H₃₁ClFN₅O₅S: 699,1718; hallada 700,1805 (M+H).

- Ejemplo 661** ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-propanoico

35 Utilizando el Procedimiento General (XXIa) con (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)-propanoato de etilo (Preparación 81) como el fenol y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 661.

HRMS calculada para C₃₆H₃₆ClFN₄O₅S: 690,2079; hallada 691,2141 (M+H).

- Ejemplo 662** ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]propanoico

40 Utilizando el Procedimiento General (XXIa) con (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)-propanoato de etilo (Preparación 81) como el fenol y 2-(dimetilamino)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 662.

HRMS calculada para C₃₃H₃₁ClFN₃O₅S: 635,1657; hallada 636,1770 (M+H).

- Ejemplo 663** ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-({1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-pirazol-5-il]metoxi)fenil]propanoico

45 Utilizando el Procedimiento General (XXIa) con (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)-propanoato de etilo (Preparación 81) como el fenol y {1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9dj) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 663.

HRMS calculada para C₃₇H₃₅ClFN₅O₅S: 715,2031; hallada 716,2157 (M+H).

Ejemplo 664 ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-5-fluoro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico y

5 **Ejemplo 665** ácido (2*R*)-2-[[5*R_a*]-5-{3-cloro-5-fluoro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Etapa A:

10 531 mg de (2*R*)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4n) (1,00 mmol), 380 mg de 2-cloro-6-fluoro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5m) (1,33 mmol), 71 mg de AtaPhos (0,10 mmol) y 652 mg de Cs₂CO₃ (2,00 mmol) se disolvieron en 8 ml de dioxano y 2 ml de agua. La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 110°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener una mezcla de diastereoisómeros.

15 *Etapa B:*

20 Utilizando el producto de la Etapa A como el fenol y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado en el Procedimiento General (XXIa), el diastereoisómero que se eluyó antes se recogió como Ejemplo 665. HRMS calculada para C₃₆H₃₅ClF₂N₄O₅S: 708,1985; hallada 709,2042 (M+H). El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 664. HRMS calculada para C₃₆H₃₅ClF₂N₄O₅S: 708,1985; hallada 709,2037 (M+H).

Procedimiento General (XXIIa)

Etapa A:

25 1 eq. de (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6d), 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de trifenilfosfina se disolvieron en tolueno seco (5 ml/mmol). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.

Etapa B:

30 El producto de la Etapa A se disolvió en etanol (5 ml/mmol). Después se añadió HCl (1,25 M en etanol) (5 ml/mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mayor parte del etanol se evaporó bajo presión reducida. La mezcla de reacción se trató con cuidado con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida.

35 *Etapa C:*

40 1 eq. del producto de la Etapa B, 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de trifenilfosfina se disolvieron en tolueno seco (5 ml/mmol). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.

Etapa D:

45 El producto de la Etapa C se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOH·H₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M, y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Ejemplo 666 ácido (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}propanoico

Etapa A:

En un matraz se introdujeron 251 mg de 5-bromo-4-cloro-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 1a) (0,668 mmol), 270 mg de (2*R*)-2-hidroxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 3bk) (0,8 mmol) y 871 mg de Cs₂CO₃ (2,67 mmol). Después se añadieron 7 ml de *terc.*-butanol y la mezcla se agitó a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes para obtener (2*R*)-2-(5-bromo-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-propanoato de etilo.

Etapa B:

En un matraz se introdujeron 420 mg de (2*R*)-2-(5-bromo-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]propanoato de etilo (0,62 mmol), 360 mg de 2-(2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,86 mmol), 606 mg de carbonato de cesio (1,86 mmol) y 74 mg de Pd(dppf)Cl₂ (0,124 mmol). Después se añadieron 8 ml de 1,4-dioxano y 2 ml de agua y la mezcla se agitó a 40°C bajo argón hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 5 mM y MeCN como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[5-bromo-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]propanoato de etilo.

MS: (M+H) = 615,0.

Etapa C:

189 mg de (2*R*)-2-[5-bromo-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]propanoato de etilo (0,3 mmol) y 146 mg de 2-(3-cloro-2-metilfenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (0,6 mmol) se disolvieron en 2,5 ml de 1,4-dioxano. Después se añadieron 195 mg de Cs₂CO₃ (0,6 mmol) disueltos en 0,6 ml de agua seguidos de 21 mg de AtaPhos (0,021 mmol), y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 110°C en un reactor de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando diclorometano y metanol como eluyentes.

Etapa D:

El producto de la Etapa C se disolvió en 4 ml de dioxano-agua (1:1) y se añadieron 126 mg de LiOHxH₂O (3,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando MeCN y una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió para obtener el Ejemplo 666.

HRMS calculada para C₃₃H₃₃ClN₄O₅S: 632,1860; hallada 633,1962 (M+H)

Ejemplo 667 ácido (2*S*)-2-[(5*R_a*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]propanoico

Etapa A:

En un matraz se introdujeron 260 mg de 5-bromo-4-cloro-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 1a) (0,69 mmol), 280 mg de (2*S*)-2-hidroxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 3bo) (0,83 mmol) y 899 mg de Cs₂CO₃ (2,76 mmol). Después se añadieron 7 ml de *terc.*-butanol y la mezcla se agitó a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes para obtener (2*S*)-2-(5-bromo-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-propanoato de etilo.

Etapa B:

En un matraz se introdujeron 420 mg de (2*S*)-2-(5-bromo-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]propanoato de etilo (0,62 mmol), 360 mg de 2-(2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,86 mmol), 606 mg de carbonato de cesio (1,86 mmol), y 74 mg de Pd(dppf)Cl₂ (0,124 mmol). Después se añadieron 8 ml de 1,4-dioxano y 2 ml de agua, y la mezcla se agitó a 40°C bajo argón hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 5 mM y MeCN como eluyentes para obtener (2*S*)-2-[5-bromo-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]propanoato de etilo.

MS: (M+H) = 615,0.

Etapas C:

189 mg de (2S)-2-[5-bromo-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]propanoato de etilo (0,3 mmol) y 146 mg de 2-(3-cloro-2-metilfenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (0,6 mmol) se disolvieron en 2,5 ml de 1,4-dioxano. Después se añadieron 195 mg de Cs₂CO₃ (0,6 mmol) disueltos en 0,6 ml de agua, seguidos por 21 mg de AtaPhos (0,021 mmol), y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 110°C en un reactor de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con salmuera y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando diclorometano y metanol como eluyentes.

Etapas D:

El producto de la Etapa C se disolvió en 4 ml de dioxano-agua (1:1) y se añadieron 126 mg de LiOHxH₂O (3,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando MeCN y una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió para obtener el Ejemplo 667.

HRMS calculada para C₃₃H₃₃ClN₄O₅S: 632,1860; hallada 633,1959 (M+H)

Ejemplo 668 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]-fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXIIa) con 2-(dimetilamino)etanol como el alcohol apropiado en la Etapa A y (1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol como el alcohol apropiado en la Etapa C, se obtuvo el Ejemplo 668.

HRMS calculada para C₃₅H₃₄ClN₅O₆S: 687,1918; hallada 688,1996 (M+H)

Ejemplo 669 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-2-metilfenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(2-metoxietoxi)fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXIIa) con 2-(4-etilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado en la Etapa A y 2-metoxietanol como el alcohol apropiado en la Etapa C, se obtuvo el Ejemplo 669.

HRMS calculada para C₃₇H₄₁ClN₄O₇S: 720,2384; hallada 721,2455 (M+H)

Ejemplo 670 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-2-metilfenil]-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXIIa) con 2-(4-etilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado en la Etapa A y (2-metoxipirimidin-4-il)metanol como el alcohol apropiado en la Etapa C, se obtuvo el Ejemplo 670.

HRMS calculada para C₄₀H₄₁ClN₆O₇S: 784,2446; hallada 393,1312 (M+2H)

Ejemplo 671 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]etoxi]fenil)-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(2-metoxietoxi)fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXIIa) con 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado en la Etapa A y 2-metoxietanol como el alcohol apropiado en la Etapa C, se obtuvo el Ejemplo 671.

HRMS calculada para C₃₈H₄₃ClN₄O₇S: 734,2541; hallada 735,2639 (M+H)

Ejemplo 672 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]etoxi]fenil)-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXIIa) con 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado en la Etapa A y (2-metoxipirimidin-4-il)metanol como el alcohol apropiado en la Etapa C, se obtuvo el Ejemplo 672.

HRMS calculada para C₄₁H₄₃ClN₆O₇S: 798,2602; hallada 799,2644 (M+H)

Ejemplo 673 ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-[2,3-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoico

Etapa A:

5 574 mg de (2R)-2-[5-bromo-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4d) (1,0 mmol), 562 mg de 1-[2-[2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazina (Preparación 5s) (1,5 mmol), 71 mg de AtaPhos (0,1 mmol) y 652 mg de Cs₂CO₃ (2,0 mmol) se disolvieron en una mezcla de 5 ml de THF y 5 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 110°C en un reactor de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.

Etapa B:

15 El producto de la Etapa A se disolvió en 5 ml de etanol. Después se añadieron 20 ml de solución de HCl (1,25M en etanol) y la solución se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se añadió con cuidado solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes para obtener (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo como una mezcla de diastereoisómeros.

20 MS: (M+H) = 641,4.

Etapa C:

25 El producto de la Etapa B se disolvió en 5 ml de DMF. Después se añadieron 276 mg de K₂CO₃ (2,00 mmol) y 232 mg de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.

Etapa D:

30 El producto de la Etapa C se disolvió en 12 ml de dioxano-agua (1:1) y se añadieron 300 mg de LiOHxH₂O (7,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando MeCN y una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 673.

HRMS calculada para C₃₆H₃₇F₃N₄O₆S: 710,2386; hallada 711,2442 (M+H)

35 **Ejemplo 674** ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]propanoico

Etapa A:

40 En un matraz se introdujeron 488 mg de 5-bromo-4-cloro-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 2c) (1,3 mmol), 471 mg de (2R)-2-hidroxi-3-[2-(2-piridilmetoxi)fenil]propanoato de etilo (Preparación 3bn) (1,56 mmol) y 1,27 g de Cs₂CO₃ (3,9 mmol). Después se añadieron 20 ml de *tert.*-butanol y la mezcla se agitó a 70°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se diluyó con agua, el pH se ajustó a un valor 8 con HCl 2M, y después se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes.

45 *Etapa B:*

50 El producto de la Etapa A y 83,27 mg de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (0,31 mmol) se disolvieron en 2 ml de THF. Después se añadieron 252 mg de Cs₂CO₃ (0,78 mmol) disueltos en 2 ml de agua seguidos por 18 mg de AtaPhos (0,03 mmol), y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 100°C en un reactor de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con acetato de etilo y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes.

MS: (M+H) = 641,4.

Etapa C:

- 5 El producto de la Etapa B se disolvió en 4 ml de dioxano-agua (1:1) y se añadieron 59 mg de LiOHxH₂O (1,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando MeCN y una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 674.

HRMS calculada para C₃₂H₂₄ClN₃O₆S: 613,1074; hallada 614,1152 (M+H).

Procedimiento General (XXIIIa)

- 15 A 1 eq. del éster apropiado en MeOH (24 ml/mmol) se le añadieron 28 eq. de LiOHxH₂O (5,96 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de TFA al 0,1% y MeCN como eluyentes.

Ejemplo 675 ácido (2*R*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5*S*_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

- 20 (2*R*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5*S*_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo (Preparación 17b) en el Procedimiento General (XXIIIa) dio como resultado el Ejemplo 675.

HRMS calculada para C₂₅H₂₁ClN₂O₆S: 512,0809; hallada 513,0869 (M+H)

- 25 **Ejemplo 676** ácido (2*S*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5*S*_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

(2*S*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5*S*_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo (Preparación 17i) en el Procedimiento General (XXIIIa) dio como resultado el Ejemplo 676.

HRMS calculada para C₂₅H₂₁ClN₂O₆S: 512,0809; hallada 513,0877 (M+H)

- 30 **Ejemplo 677** ácido (2*S*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5*R*_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

(2*S*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5*R*_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo (Preparación 17j) en el Procedimiento General (XXIIIa) dio como resultado el Ejemplo 677.

- 35 HRMS calculada para C₂₅H₂₁ClN₂O₆S: 512,0809; hallada 513,089 (M+H)

Ejemplo 678 ácido (2*R*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5*R*_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

- 40 (2*R*)-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-[(5*R*_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxipropanoato de etilo (Preparación 17a) en el Procedimiento General (XXIIIa) dio como resultado el Ejemplo 678.

HRMS calculada para C₂₅H₂₁ClN₂O₆S: 512,0809; hallada 513,0868 (M+H)

Ejemplo 679 ácido (2*S*)-2-[(5*R*_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico y

- 45 **Ejemplo 680** ácido (2*S*)-2-[(5*S*_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Etapa A:

0,61 g de (2S)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)-propanoato de etilo (Preparación 4r) (1,19 mmol), 0,480 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (1,79 mmol), 0,218 g de Pd₂(dba)₃ (0,24 mmol), 0,171 g de "BuPAd₂ (0,48 mmol), 1,79 ml de solución de Bu₄NOH (1,79 mmol, 1M en agua) y 7 ml de 2-Me-THF se calentaron con agitación a 110°C bajo argón durante 10 minutos en un reactor de microondas. El pH de la mezcla se ajustó a 6 con HCl 2 M y después se extrajo con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes, con lo que se obtuvo (2S)-2-[5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo como una mezcla de diastereoisómeros.

MS: (M+H)⁺ = 527,2.

Etapa B:

A 0,529 g del producto de la Etapa A (1,0 mmol) disueltos en 6 ml de THF-agua (1:1) se les añadieron 0,250 g LiOHxH₂O (5,96 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una solución acuosa de TFA al 0,1% y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 680 como el producto que se eluyó antes [HRMS calculada para C₂₅H₂₃ClN₂O₅S: 498,1016; hallada 499,1079 (M+H)], y el Ejemplo 679 como el producto que se eluyó después [HRMS calculada para C₂₅H₂₃ClN₂O₅S: 498,1016; hallada 499,1097 (M+H)].

Ejemplo 681 ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico y

Ejemplo 682 ácido (2R)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico

25 *Etapa A:*

0,50 g de (2R)-2-(6-etil-5-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)-propanoato de etilo (Preparación 4q) (0,98 mmol), 0,393 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (1,46 mmol), 0,179 g de Pd₂(dba)₃ (0,2 mmol), 0,140 g de "BuPAd₂ (0,39 mmol), 1,46 ml de solución de Bu₄NOH (1,46 mmol, 1M en agua) y 5 ml de 2-Me-THF se calentaron bajo nitrógeno con agitación a 110°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. El pH de la mezcla se ajustó a 6 con HCl 2M, y después se extrajo con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener (2R)-2-[5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo como una mezcla de diastereoisómeros.

35 MS: (M+H)⁺ = 527,2.

Etapa B:

A 0,454 g del producto de la Etapa A (0,86 mmol) disueltos en 6 ml de THF-agua (1:1) se les añadieron 0,250 g de LiOHxH₂O (5,96 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una solución acuosa de TFA al 0,1% y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 682 como el producto que se eluyó antes [HRMS calculada para C₂₅H₂₃ClN₂O₅S: 498,1016; hallada 499,1091 (M+H)⁺], y el Ejemplo 681 como el producto que se eluyó después [HRMS calculada para C₂₅H₂₃ClN₂O₅S: 498,1016; hallada 499,1074 (M+H)⁺].

45 **Ejemplo 683** ácido (2S)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico

Etapa A:

0,2 g de ácido (2S)-2-[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico (Ejemplo 679) (0,4 mmol) se disolvieron en 2 ml de metanol seco. Luego se añadieron 20 µl de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se concentró la mezcla, el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión

reducida para obtener (2S)-2-[[[(5R_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo, que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

Etapa B:

- 5 La mezcla de 0,232 g del producto de la Etapa A (0,45 mmol), 0,13 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0,9 mmol), 0,208 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (0,9 mmol) y 0,301 g de trifenilfosfina unida con resina (3 mmol/g, 0,9 mmol) se agitó en 3 ml de tolueno seco a 50°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después la mezcla se filtró a través de un tampón de celite, el tampón se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 4 ml de metanol. Después se añadieron 0,108 g de LiOHxH₂O (2,57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄OAc 40 mM (pH ajustado a 4 con AcOH) y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 683.

HRMS calculada para C₃₂H₃₇ClN₄O₅S: 624,2173; hallada 625,2253 (M+H)⁺.

15 **Procedimiento General (XXIVa)**

Etapa A:

- 20 1 eq. de derivado de fenol, 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de PPh₃ se disolvieron en tolueno seco (0,2M para el fenol). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapa B:

- 25 El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua (1:1, 10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

- 30 **Ejemplo 684** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(piperazin-1-il)etoxilfenil]-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXIVa), (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-prop-1-iniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 61) como el fenol y 2-piperazin-1-iletanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 684.

HRMS calculada para C₃₂H₃₃ClN₄O₅S: 620,1860; hallada 621,1944 (M+H).

- 35 **Ejemplo 685** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil]-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXIVa), (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-prop-1-iniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 61) como el fenol y 2-(morfolin-4-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 685.

- 40 HRMS calculada para C₃₂H₃₂ClN₃O₆S: 621,1700; hallada 622,1776 (M+H).

Ejemplo 686 ácido (2R)-2-[[[(5R_a)-5-(3-fluor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico y

Ejemplo 687 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-fluoro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

45 **Etapa A:**

522 mg de (2R)-2-(5-yodo-6-prop-1-iniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 4k) (1,00 mmol), 378 mg de 2-fluor-3-metil-4-(4-,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5g) (1,50 mmol), 73 mg de PdCl₂ x dppf (0,10 mmol) y 489 mg de Cs₂CO₃ (1,50 mmol) se

disolvieron en 8 ml de dioxano y 2 ml de agua. La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 110°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash, utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener una mezcla de diastereoisómeros.

Etapas B:

Utilizando el Procedimiento General (XXIVA) con el producto de la Etapa A como el fenol y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvieron el Ejemplo 686 y el Ejemplo 687. El diastereoisómero que se eluyó antes se recogió como Ejemplo 686. HRMS calculada para C₃₃H₃₅FN₄O₅S: 618,2312; hallada 619,2398 (M+H). El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 687. HRMS calculada para C₃₃H₃₅FN₄O₅S: 618,2312; hallada 619,2396 (M+H).

Ejemplo 688 ácido (2*R*)-2-[[*(5R_a)*-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil)-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-propanoico

Etapas A:

667 mg de (2*R*)-2-[[*(5R_a)*-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6q) (1,00 mmol), 262 mg de 2-(morfolin-4-il)etanol (2,00 mmol), y 525 mg de PPh₃ (2,00 mmol) se disolvieron en 5 ml de tolueno seco. Después se añadieron 461 mg de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (2,00 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y metanol como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[[*(5R_a)*-5-(3-cloro-2-metil-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo.

Etapas B:

El producto de la Etapa A se disolvió en 35 ml de HCl (1,25M en EtOH) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. Luego se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción, y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando DCM y metanol como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[[*(5R_a)*-5-(3-cloro-2-metil-4-(2-(morfolin-4-il)etoxi)fenil)-6-(5-fluoro-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo.

Etapas C:

El producto de la Etapa B (232 mg, 0,34 mmol) se disolvió en 2 ml de DMF. Después se añadieron 138 mg de K₂CO₃ (1,0 mmol) y 77 mg de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 7 horas. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El éster obtenido se disolvió en 5 ml de dioxano-agua (1:1) y se añadieron 142 mg de LiOH x H₂O (3,40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 5 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 688.

HRMS calculada para C₃₄H₃₀ClF₄N₃O₇S: 735,1429; hallada 736,1469 (M+H)

Ejemplo 689 ácido (2*R*)-2-4[[*(5S_a)*-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil)-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-propanoico

A partir de (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(5-fluor-2-furil)tieno [2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-tetrahidropiran-2-iloxifenil)propanoato de etilo (Preparación 6c) y utilizando las mismas etapas descritas para el Ejemplo 688 se obtuvo el Ejemplo 689.

HRMS calculada para C₃₄H₃₀ClF₄N₃O₇S: 735,1429; hallada 736,1501 (M+H).

Ejemplo 690 ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[4-fluor-2-(metoximetoxi)fenil]propanoico

Etapas A:

En un matraz de 50 ml se introdujeron 2,816 g de 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 13) (5,00 mmol), 1,634 g de (2*R*)-3-[4-fluoro-2-(metoximetoxi)fenil]-2-hidroxiopropanoato de etilo (Preparación 3bf) (6,00 mmol) y 4,88 g de Cs₂CO₃ (15,0 mmol). Después se añadieron 15 ml de *terc.*-butanol y la mezcla se agitó a 35°C bajo N₂ durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, el pH se ajustó a un valor 7 con HCl 2M, y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y metanol como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[4-fluor-2-(metoximetoxi)fenil]propanoato de etilo como una mezcla de diastereoisómeros.

10 *Etapas B:*

1,075 g del producto de la Etapa A (1,35 mmol), 0,856 g de 2-(5-fluor-2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,04 mmol), 0,880 g de carbonato de cesio (2,70 mmol) y 99 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,135 mmol) se disolvieron en 12 ml de dioxano y 3 ml de agua, y la mezcla se calentó bajo argón a 110°C durante 15 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y metanol como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[4-fluor-2-(metoximetoxi)fenil]propanoato de etilo.

HRMS calculada para C₃₇H₃₉ClF₂N₄O₇S: 756,2196044; hallada 757,2255 (M+H).

20 *Etapas C:*

A una solución de 350 mg del producto de la Etapa A (0,462 mmol) en 10 ml de metanol se le añadieron 200 mg de LiOHxH₂O (4,77 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 690.

HRMS calculada para C₃₅H₃₅ClF₂N₄O₇S: 728,1883; hallada 729,1955 (M+H)

Ejemplo 691 ácido (2*R*)-2-[[5-(5*S*_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[4-fluor-2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoico

30 *Etapas A:*

35 ml de HCl (1,25M en EtOH) se añadieron a 396 mg de (2*R*)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[4-fluor-2-(metoximetoxi)fenil]propanoato de etilo (0,522 mmol, producto de la Etapa B del Ejemplo 690) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y metanol como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(4-fluor-2-hidroxi)fenil]propanoato de etilo.

HRMS calculada para C₃₅H₃₅ClF₂N₄O₆S: 712,1933897; hallada 713,2005 (M+H).

40 *Etapas B:*

200 mg del producto de la Etapa A (0,281 mmol), 61,8 mg de pirazin-2-ilmetanol (0,562 mmol) y 147 mg de PPh₃ (0,562 mmol) se disolvieron en 2 ml de tolueno seco. Después se añadieron 129 mg de azodicarboxilato de di-*terc.*-butilo (0,562 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapas C:

El producto de la Etapa B se disolvió en 4 ml de dioxano-agua (1:1) y se añadieron 109 mg de LiOHxH₂O (2,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó

mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 691.

HRMS calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 776,1995; hallada 777,209 (M+H)

5 **Ejemplo 692** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(4-fluor-2-metoxifenil)propanoico

Etapa A:

10 200 mg de (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluor-2-furil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(4-fluor-2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Etapa A del Ejemplo 691, 0,281 mmol), 22,7 µl de metanol (0,562 mmol) y 147 mg de PPh_3 (0,562 mmol) se disolvieron en 2 ml de tolueno seco. Después se añadieron 129 mg de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0,562 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes.

Etapa B:

15 El producto de la Etapa A se disolvió en 4 ml de dioxano-agua (1:1) y se añadieron 109 mg de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 692.

HRMS calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: 698,1777; hallada 699,1846 (M+H)

Ejemplo 693 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-fluoropiridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil)propanoico

Etapa A:

25 2,88 g de (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodo-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 26b) (4 mmol), 1,80 g de [1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]metanol (Preparación 9du) (10 mmol) y 2,62 g de PPh_3 se disolvieron en tolueno seco (0,2M para la Preparación 26b). Después se añadieron 2,30 g de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo atmósfera de argón. Después de alcanzar la conversión apropiada, los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el éster crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodo-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo.

Etapa B:

35 1,35 g del producto de la Etapa A (1,5 mmol), 254 mg de ácido (6-fluoro-3-piridil)bórico (1,8 mmol), 110 mg de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,15 mmol) y 1,59 g de carbonato de cesio (4,5 mmol) se disolvieron en 10 ml de THF-agua (1:1). La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 100°C en un reactor de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-fluor-3-piridil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-3-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo.

Etapa C:

45 250 mg del producto de la Etapa B (0,29 mmol) se disolvieron en 3 ml de dioxano-agua (1:1, 10 ml/mmol) y se añadieron 122 mg de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2,9 mmol, 10 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 693.

HRMS calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{ClF}_4\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$: 839,2280; hallada 840,2366 (M+H)

Ejemplo 694 ácido (2R)-2-{{(5S_a)-S-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil)propanoico

Etapa A:

- 5 416 mg de (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-fluor-3-piridil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (producto de la Etapa B del Ejemplo 693) (0,48 mmol), 112 µl de 2-metoxietanol (1,44 mmol) y 464 mg de carbonato de cesio (1,44 mmol) se agitaron a 70°C en 5 ml de *tert*-butanol seco hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[6-(2-metoxietoxi)-3-piridil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo.

Etapa B:

- 15 El producto de la Etapa A se hidrolizó de acuerdo con la Etapa C del Ejemplo 693; el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 694.

HRMS calculada para C₄₃H₄₅ClF₃N₇O₇S: 895,2742; hallada 896,2801 (M+H)

Ejemplo 695 ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoico

Etapa A:

- 25 434 mg de (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-fluoro-3-piridil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (producto de la Etapa B del Ejemplo 693) (0,50 mmol), 510 µl de 2,2,2-trifluoroetanol (7,0 mmol) y 489 mg de carbonato de cesio (1,5 mmol) se agitaron a 70°C en 5 ml de ^tBuOH seco hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo.

Etapa B:

El producto de la Etapa A se hidrolizó de acuerdo con la Etapa C del Ejemplo 693; el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 695.

HRMS calculada para C₄₂H₄₀ClF₆N₇O₆S: 919,2353; hallada 920,2414 (M+H)

35 **Ejemplo 696** ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoico

Etapa A:

- 40 450 mg de (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoato (producto de la Etapa A del Ejemplo 693) (0,5 mmol), 92 mg de ácido (6-metoxi-3-piridil)bórico (0,6 mmol), 37 mg de Pd(dppf)Cl₂ (0,05 mmol) y 530 mg de carbonato de cesio (1,5 mmol) se disolvieron en 5 ml de THF-agua (1:1) y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 100°C en un reactor de microondas hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(6-metoxi-3-piridil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo.

Etapa B:

El producto de la Etapa A se hidrolizó de acuerdo con la Etapa C del Ejemplo 693; el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 696.

HRMS calculada para $C_{41}H_{41}ClF_3N_7O_6S$: 851,2480; hallada 852,2514 (M+H)

Procedimiento General (XXVIIa)

5 **Etapa A:**

10 1 eq. de (2R)-2-[5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluor-3-hidroxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 28b), 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de PPh_3 se disolvieron en tolueno seco (0,2M para el fenol). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes.

Etapa B:

15 El producto de la Etapa A se disolvió en dioxano-agua (1:1, 10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de $LiOH \cdot H_2O$. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes. Los diastereoisómeros se separaron en esta fase.

20 **Ejemplo 697** ácido (2R)-2-[[[(5R_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-{4-fluor-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXVIIa), a partir de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado se obtuvo el Ejemplo 697 como el diastereoisómero que se eluyó antes.

HRMS calculada para $C_{42}H_{42}ClFN_6O_7S$: 828,2508; hallada 415,1324 (M+2H)

25 **Ejemplo 698** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-{4-fluor-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXVIIa), a partir de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado se obtuvo el Ejemplo 698 como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada para $C_{42}H_{42}ClFN_6O_7S$: 828,2508; hallada 415,1343 (M+2H)

30 **Ejemplo 699** ácido (2R)-2-[[[(5R_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-{4-fluor-3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXVIIa), a partir de 2-(morfolin-4-il)etanol como el alcohol apropiado se obtuvo el Ejemplo 699 como el diastereoisómero que se eluyó antes.

HRMS calculada para $C_{41}H_{39}ClFN_5O_8S$: 815,2192; hallada 408,6163 (M+2H)

35 **Ejemplo 700** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-{4-fluor-3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXVIIa), a partir de 2-(morfolin-4-il)etanol como el alcohol apropiado se obtuvo el Ejemplo 700 como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada para $C_{41}H_{39}ClFN_5O_8S$: 815,2192; hallada 408,6173 (M+2H)

40 **Ejemplo 701** ácido (2R)-2-[[[(5R_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-fluorofenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXVIIa), a partir de 2-(dimetilamino)etanol como el alcohol apropiado se obtuvo el Ejemplo 701 como el diastereoisómero que se eluyó antes.

HRMS calculada para $C_{39}H_{37}ClFN_5O_7S$: 773,2086; hallada 387,6122 (M+2H)

Ejemplo 702 ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-fluorofenil}]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXVIIa), a partir de 2-(dimetilamino)etanol como el alcohol apropiado se obtuvo el Ejemplo 702 como el diastereoisómero que se eluyó primero.

- 5 HRMS calculada para C₃₉H₃₇ClFN₅O₇S: 773,2086; hallada 387,6114 (M+2H)

Procedimiento General (XXXIa)

Etapa A:

- 10 1 eq. de (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-5-(2,3-difluorofenil)]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-hidroxifenil}propanoato de etilo (Preparación 8m), 3 eq. del alcohol apropiado y 3 eq. de trifenilfosfina se disolvieron en tolueno seco (20 ml/mmol). Después se añadieron 3 eq. de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y metanol como eluyentes.

Etapa B:

- 15 El producto de la Etapa A se disolvió en dioxano-agua (1:1, 10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOH·H₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

- 20 **Ejemplo 703** ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(2,3-difluorofenil)]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIa) y (2-metoxipirimidin-4-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 703.

HRMS calculada para C₄₁H₃₉ClF₂N₆O₆S: 816,2308; hallada 817,2434 (M+H).

- 25 **Ejemplo 704** ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(2,3-difluorofenil)]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIa) y (1-etil-1H-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9da) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 704.

HRMS calculada para C₄₁H₄₁ClF₂N₆O₅S: 802,2516; hallada 803,2607 (M+H).

- 30 **Ejemplo 705** ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(2,3-difluorofenil)]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[2-(trifluorometil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIa) y [2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bj) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 705.

HRMS calculada para C₄₁H₃₆ClF₅N₆O₅S: 854,2077; hallada 855,2121 (M+H).

- 35 **Procedimiento General (XXXIIa)**

Etapa A:

- 40 1 eq. de (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3,4-difluorofenil)]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8k), 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de trifenilfosfina se disolvieron en tolueno absoluto (5 ml/mmol). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes.

Etapa B:

El producto de la Etapa A se disolvió en dioxano-agua (1:1, 10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOH·H₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Ejemplo 706 ácido (2*R*)-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3,4-difluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-metoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIIa) y (2-metoxipirimidin-4-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 706.

10 HRMS calculada para C₄₁H₃₉ClF₂N₆O₆S: 816,2308; hallada 817,2389 (M+H)

Ejemplo 707 ácido (2*R*)-2-[[5*S*_a]-5-13-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3,4-difluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIIa) y [2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bj) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 707.

15 HRMS calculada para C₄₁H₃₆ClF₅N₆O₅S: 854,2077; hallada 855,2146 (M+H)

Ejemplo 708 ácido (2*R*)-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3,4-difluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]fenil}propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIIa) y (1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9da) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 708.

20 HRMS calculada para C₄₁H₄₁ClF₂N₆O₅S: 802,2516; hallada 803,2561 (M+H)

Ejemplo 709 ácido (2*R*)-2-[[5*S*_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-(propan-2-ilo)fenil]propanoico

Etapa A:

25 En un matraz de 250 ml se introdujeron 3,75 g de 5-bromo-4-cloro-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 1a) (10 mmol), 2,44 g de 2-(3-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (11 mmol), 8,15 g de Cs₂CO₃ (25 mmol), y 366 mg de Pd(dppf)Cl₂ (0,5 mmol). Después se añadieron 40 ml de THF y 40 ml de agua y la mezcla se agitó a lo largo de la noche a 70°C bajo N₂. Luego se añadió salmuera a la mezcla de reacción, el pH se ajustó a un valor 6 con HCl 2M, y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 5-bromo-4-cloro-6-(3-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 9,04 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (td, 1H).

HRMS calculada para C₁₂H₅ClFBrN₂S: 341,9029; hallada 342,9093 (M+H).

Etapa B:

35 En un matraz de 250 ml se introdujeron 2,62 g del producto de la Etapa A (7,6 mmol), 3,78 g de (2*R*)-2-hidroxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 3ae) (11,5 mmol) y 7,46 g de Cs₂CO₃ (22,9 mmol). Después se añadieron 150 ml de *tert*-butanol y la mezcla se agitó a 60°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se añadió agua a la mezcla, y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[5-bromo-6-(3-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoato de etilo.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8,67 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 3H), 7,40 (m, 4H), 7,22 (td, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,88 (td, 1H), 5,71 (dd, 1H), 5,10 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,45 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H), 1,10 (t, 3H).

45 HRMS calculada para C₃₁H₂₆BrFN₂O₅S: 636,0730; hallada 637,0815 (M+H).

Etapa C:

0,152 g del producto de la Etapa B (0,24 mmol), 0,160 g de 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Preparación 5a) (0,60 mmol) y 0,017 g de Ataphos (0,024 mmol) se disolvieron en 1,7 ml de 2-Me-THF, y se añadieron 0,6 ml de hidróxido de tetrabutilamonio (1M en H₂O, 0,6 mmol). La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 110°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, el pH se ajustó a 4 mediante adición de HCl 2M, y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. La mezcla de diastereoisómeros se separó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(3-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoato de etilo.

5
10
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 10,28 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,41-7,39 (m, 3H), 7,20-7,12 (m, 4H), 7,01-6,96 (m, 3H), 6,90 (d, 2H), 6,71 (td, 1H), 6,33 (dd, 1H), 5,43 (dd, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,03 (q, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,04 (dd, 1H), 2,46 (dd, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,04 (t, 3H).
HRMS calculada para C₃₈H₃₂ClFN₂O₆S: 698,1654; hallada 699,1754 (M+H).

Etapa D:

15
20
0,966 g del producto de la Etapa C (1,4 mmol), 0,60 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (4,1 mmol) se disolvieron en 20 ml de tolueno seco. Después se añadieron 1,38 g de polímero PPh₃ (3 mmol/g, 4,1 mmol) y 0,95 g de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (4,1 mmol). La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. El polímero se filtró, el tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(4-metoxifenil)metoxi]fenil]propanoato de etilo.

25
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 8,64 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,20-7,12 (m, 4H), 7,03-7,01 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,70 (t, 1H), 6,31 (dd, 1H), 5,42 (dd, 1H), 5,04 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,02 (q, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,99 (dd, 1H), 2,70 (t, 2H), 2,50 (dd, 1H), 2,46 (br s, 4H), 2,22 (br s, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,02 (t, 3H).
HRMS calculada para C₄₅H₄₆ClFN₄O₆S: 824,2811; hallada 825,2899 (M+H).

Etapa E:

30
35
0,20 g del producto de la Etapa D (0,24 mmol) se disolvieron en 0,5 ml de DCM y la solución se enfrió a 0°C. Luego se añadieron 4 ml de HBr (solución al 33% en ácido acético) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después se añadió agua y el pH se ajustó a 4 mediante la adición de solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en 20 ml de EtOH y se añadieron 0,2 ml cc. de H₂SO₄. La mezcla de reacción se agitó a 50°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo.

HRMS calculada para C₃₇H₄₆FN₄O₆S: 704,2235; hallada 705,2307 (M+H).

Etapa F:

40
45
95 mg del producto de la Etapa E (0,13 mmol), 94 mg de PPh₃ (0,39 mmol), 96 mg de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (0,39 mmol) y 32 ml de propan-2-ol (0,39 mmol) se disolvieron en 2 ml de tolueno seco y la mezcla de reacción se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 5 ml de MeOH. Después se añadieron 252 mg de LiOHxH₂O (6,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. El metanol se evaporó bajo presión reducida, se añadió agua al residuo, el pH se ajustó a 4 mediante la adición de una disolución de HCl 2M, y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 709.

50
HRMS calculada para C₃₈H₄₀ClFN₄O₅S: 718,2392; hallada 719,2469 (M+H).

Ejemplo 710 ácido (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(3-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[(4-metoxibencil)oxi]fenil]propanoico

100 mg del producto de la Etapa D del Ejemplo 709 (0,12 mmol) se disolvieron en 5 ml de MeOH. Luego se añadieron 252 mg de LiOHxH₂O (6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. El metanol se evaporó bajo presión reducida, Después se añadió agua y el pH se ajustó a 4 mediante la adición de HCl M. El producto crudo precipitado se filtró, se secó y se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 710.

HRMS calculada para C₄₃H₄₂ClFN₄O₆S: 796,2498; hallada 797,2565 (M+H).

Ejemplo 711 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(3-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-hidroxifenil)-propanoico

100 mg del producto de la Etapa E del Ejemplo 709 (0,14 mmol) se disolvieron en 5 ml de MeOH. Luego se añadieron 252 mg de LiOHxH₂O (6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. El metanol se evaporó bajo presión reducida, Después se añadió agua y el pH se ajustó a 4 mediante la adición de HCl 2M. El producto crudo precipitado se filtró, se secó y se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 711.

HRMS calculada para C₃₅H₃₄ClFN₄O₅S: 676,1922; hallada 677,2005 (M+H).

Ejemplo 712 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Etapa A:

266 mg de (2R)-2-[6-bromo-(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 22) (0,50 mmol), 312 mg de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (1,50 mmol), 488 mg de Cs₂CO₃ (1,50 mmol) y 54 mg de Pd(dppf)Cl₂ (0,075 mmol) se disolvieron en una mezcla de 8 ml de 2-Me-THF y 1 ml de agua y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 100°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, el pH se ajustó entre 3 y 4 mediante la adición de HCl 2M, y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo.

HRMS calculada para C₂₇H₂₃ClN₄O₄S: 534,1129; hallada 535,1210 (M+H).

Etapa B:

99 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(1-metilpirazol-4-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-fenilpropanoato de metilo (0,185 mmol), 97 mg de PPh₃ (0,37 mmol), 85 mg de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0,37 mmol) y 53 mg de 2-(morfolin-4-il)etanol (0,37 mmol) se disolvieron en 3 ml de tolueno seco y la mezcla de reacción se agitó a 50°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes.

Etapa C:

El producto de la Etapa B se hidrolizó a temperatura ambiente en 5 ml de metanol-agua (9:1) que contenían NaOH (5% m/m). Una vez completa la hidrólisis, la mezcla se diluyó con agua, el pH se ajustó a 6 mediante la adición de HCl 2M, y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó utilizando HPLC preparativa en fase inversa, con lo que se obtuvo el Ejemplo 712.

HRMS calculada para C₃₂H₃₂ClN₅O₅S: 633,1813; hallada 634,1894 (M+H).

Ejemplo 713 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-{3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)-propanoico

Etapa A:

250 mg de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 25) (0,40 mmol), 315 mg de PPh₃ (1,20 mmol) y 276 mg de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,20 mmol) se disolvieron en 3 ml de metanol. La mezcla se agitó a 50°C

bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo.

- 5 HRMS calculada para C₂₆H₂₄ClIN₂O₅S: 638,0139; hallada 639,0222 (M+H).

Etapa B:

291 mg del producto de la Etapa A (0,40 mmol), 352 mg de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1,60 mmol), 652 mg de Cs₂CO₃ (2,00 mmol) y 19 mg de Pd(dppf)Cl₂ (0,04 mmol) se disolvieron en una mezcla de 2,4 ml de dioxano y 1,2 ml de agua, y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 110°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, el pH se ajustó entre 3 y 4 mediante la adición de HCl 2M, y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metil-fenil)-6-(3-hidroxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)-propanoato de etilo.

- 15 HRMS calculada para C₃₂H₂₉ClN₂O₆S: 604,1435; hallada 605,1518 (M+H).

Etapa C:

146 mg del producto de la Etapa B (0,24 mmol), 197 mg de PPh₃ (0,75 mmol), 152 mg de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (0,75 mmol) y 108 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0,75 mmol) se disolvieron en 4 ml de tolueno seco y la mezcla de reacción se agitó a 50°C bajo nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el producto crudo obtenido se hidrolizó a temperatura ambiente en 5 ml de metanol-agua (9:1) que contenían NaOH (5% m/m). Una vez completa la hidrólisis, la mezcla se diluyó con agua, el pH se ajustó a 6 mediante la adición de HCl 2M, y la mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó utilizando HPLC preparativa en fase inversa, con lo que se obtuvo el Ejemplo 713.

- 25 HRMS calculada para C₃₇H₃₉ClN₄O₆S: 702,2279; hallada 703,2362 (M+H).

Ejemplo 714 ácido (2*R*)-2-[[6-(5-clorofuran-2-il)-(5*S_a*)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(5-cloro-2-metoxifenil)-propanoico

Una mezcla de 200 mg de ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico (Ejemplo 209) (0,30 mmol) y 300 mg de NCS (2,25 mmol) en 5 ml de cloroformo se agitó a lo largo de la noche bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó utilizando HPLC preparativa en fase inversa para obtener el Ejemplo 714.

HRMS calculada para C₃₄H₃₃Cl₃N₄O₆S: 730,1186; hallada 731,1251 (M+H).

- 35 **Ejemplo 715** ácido (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(tiofen-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Etapa A:

462 mg de (2*R*)-2-[(5*S_a*)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 25) (0,8 mmol), 336 mg de 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano (1,6 mmol), 58 mg de Pd(dppf)Cl₂ (0,08 mmol), y 521 mg de carbonato de cesio (1,6 mmol) se disolvieron en 8 ml de dioxano y 2 ml de agua y la solución se calentó bajo nitrógeno a 110°C 7 minutos en un reactor de microondas. Después se añadió agua a la reacción, el pH se ajustó entre 4 y 5 con HCl 2M, y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes.

Etapa B:

140 mg del producto de la Etapa A (0,24 mmol) se disolvieron en 10 ml de MeOH. Después se añadieron 202 mg de LiOHxH₂O (4,80 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida, y se

purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄OAc 40 mM (el pH se ajustó a 4 con AcOH) y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 715.

HRMS calculada para C₂₇H₂₁ClN₂O₅S₂: 552,0580; hallada 553,0647 (M+H).

- 5 **Ejemplo 716** ácido (2*R*)-2-[[[(5*R*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-ino-1-il]fenil}-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico y
Ejemplo 717 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-3-cloro-2-metil-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-ino-1-il]fenil]-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

Etapa A:

- 10 297 mg de 4-cloro-5-yodotieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 1c) (1,00 mmol), 398 mg de 2-(4-bromo-3-cloro-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Preparación 5t) (1,20 mmol), 73 mg de PdCl₂ x dppf (0,10 mmol) y 978 mg de Cs₂CO₃ (3,00 mmol) se disolvieron en 10 ml de dioxano y 2,5 ml de agua, y la solución se calentó bajo nitrógeno a 60°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 5-(4-bromo-3-cloro-2-metilfenil)-4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidina.

- 15 *Etapa B:*

- 20 192 mg del producto de la Etapa A (0,51 mmol) se disolvieron en 5 ml de THF seco bajo N₂ y la mezcla se enfrió a -78°C con hielo seco-acetona. Después se añadieron 308 µl de LDA (0,62 mmol en THF 2M, EtPh) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Luego se añadieron 163 mg de yodo (0,64 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Después se diluyó con Et₂O, se lavó con solución saturada de Na₂S₂O₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 5-(4-bromo-3-cloro-2-metilfenil)-4-cloro-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidina.

Etapa C:

- 25 50 mg del producto de la Etapa B (0,1 mmol) se disolvieron en 2 ml de dioxano. Después se añadieron 72 mg de 2-(2,3-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,30 mmol), 7,3 mg de Pd(dppf)Cl₂ (0,01 mmol), 98 mg de Cs₂CO₃ (0,30 mmol) y 0,5 ml de agua. La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 60°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. Después se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 5-(4-bromo-3-cloro-2-metilfenil)-4-cloro-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina.

- 30 *Etapa D:*

- 35 165 mg del producto de la Etapa C se disolvieron en 2 ml de isopropanol. Después se añadieron 112 mg de (2*R*)-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo (Preparación 3ad) (0,50 mmol) y 326 mg de Cs₂CO₃ (1,00 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. Luego se diluyó con agua, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. Después se disolvieron en 5 ml de MeOH, se añadieron 141 mg de LiOHxH₂O (3,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄OAc 40 mM (el pH se ajustó a 4 con AcOH) y MeCN como eluyentes para obtener ácido (2*R*)-2-[5-{4-bromo-3-cloro-2-metilfenil}-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-metoxifenil)propanoico como una mezcla de diastereoisómeros.

Etapa E:

- 45 A 77 mg del producto de la Etapa D (0,12 mmol), 82 mg de 1-metil-4-prop-2-inilpiperazina (0,60 mmol), 2,7 mg de Pd(OAc)₂ (0,012 mmol), 8,5 mg de BuPAd₂ (0,024 mmol) y 2,3 mg de yoduro de cobre (I) (0,012 mmol) se les añadió 1 ml de DIPA y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 120°C durante 40 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄OAc 40 mM (el pH se ajustó a 4 con AcOH) y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 716 y el Ejemplo 717. El diastereoisómero que se eluyó antes se recogió como Ejemplo 716. HRMS calculada para C₃₇H₃₃ClF₂N₄O₄S: 702,1879; hallada 703,1963 (M+H). El diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 717. HRMS calculada para C₃₇H₃₃ClF₂N₄O₄S: 702,1879; hallada 703,1947 (M+H).

Ejemplo 718 ácido (2R)-2-[[6-(5-clorofuran-2-il)-(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(4-fluor-2-metoxifenil)-propanoico

Etapa A:

700 mg de 5-bromo-4-cloro-6-(5-cloro-2-furil)tieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 2d) (2,0 mmol), 581 mg de (2R)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-hidroxiopropanoato de etilo (Preparación 3as) (2,4 mmol) y 1,955 g de carbonato de cesio (6,0 mmol) se agitaron a 70°C en 10 ml de *tert*-butanol seco hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron 10 ml de agua, 947 mg de 1-[2-[2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina (**Preparación 5b**) (2,4 mmol) y 141 mg de AtaPhos (0,2 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 60°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-2-[6-(5-cloro-2-furil)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(4-fluor-2-metoxifenil)propanoato de etilo.

Etapa B:

560 mg del producto de la Etapa A (0,75 mmol) se disolvieron en 20 ml de dioxano-agua (1:1) y se añadieron 632 mg de LiOHxH₂O (15,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes; el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 718.

HRMS calculada para C₃₄H₃₃Cl₂FN₄O₆S: 714,1482; hallada 715,1553 (M+H).

Ejemplo 719 ácido (2R)-2-[[[(5R_a)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-(prop-1-eno-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico y

Ejemplo 720 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-(prop-1-eno-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Etapa A:

La mezcla de 0,421 g de 4-cloro-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-yodotieno[2,3-d]pirimidina (Preparación 24b) (1,0 mmol), 0,207 ml de 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,1 mmol), 0,303 g de Ag₂CO₃ (1,1 mmol), 0,173 g de Pd(PPh₃)₄ (0,15 mmol) y 5 ml de 2-MeTHF se calentó bajo nitrógeno a 100°C durante 15 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de DCM y se filtró a través de un tampón de celite. El celite se lavó con DCM y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-cloro-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-isopropeniltieno[2,3-d]pirimidina.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 8,95 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,25 (dd, 1H), 5,33 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,77 (m 1H).

Etapa B:

La mezcla de 0,12 g del producto de la Etapa A (0,36 mmol), 0,193 g de (2R)-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 3ag) (1,07 mmol), 0,466 g de Cs₂CO₃ (1,43 mmol) y 4 ml de DMSO seco se calentó a 80°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y salmuera, se neutralizó con HCl 2M, y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida. El material crudo obtenido se disolvió en 10 ml MeOH-THF (1:1). Después se añadieron 227 mg de LiOHxH₂O (5,5 mmol) y la mezcla se agitó a 45°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2 y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de TFA al 0,1% y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 719 como el diastereoisómero que se eluyó antes [HRMS calculada para C₂₅H₂₁ClN₂O₃S: 464,0961; hallada 465,1054 (M+H)], y el Ejemplo 720 como el diastereoisómero que se eluyó después [HRMS calculada para C₂₅H₂₁ClN₂O₃S: 464,0961; hallada 465,1028 (M+H)].

Ejemplo 721 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-eteniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-fenilpropanoico

Etapa A:

La mezcla de 550 mg de 4-cloro-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 24b) (1,3 mmol), 0,245 ml de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (1,43 mmol), 0,397 g de Ag₂CO₃ (1,43 mmol), 0,227 g de Pd(PPh₃)₄ (0,195 mmol) y 6 ml de 2-MeTHF se calentó bajo nitrógeno a 100°C durante 15 min en un reactor de microondas. La mezcla se diluyó con 50 ml de DCM y se filtró a través de un tampón de celite. El celite se lavó con DCM y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-cloro-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-viniltieno[2,3-*d*]pirimidina.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8,94 (s, 1H), 7,59 (dm, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,24 (dm, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,90 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 2,04 (s, 3H).

Etapa B:

La mezcla de 150 mg del producto de la Etapa A (0,47 mmol), 0,252 g de (2*R*)-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de metilo (Preparación 3ag) (1,4 mmol), 0,456 g de Cs₂CO₃ (1,40 mmol) y 5 ml de DMSO seco se calentó a 80°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y salmuera y se neutralizó con HCl 2M. Las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en 10 ml de MeOH-THF (1:1), se añadieron 0,196 g de LiOH·H₂O (4,67 mmol) y la mezcla se agitó a 45°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de TFA al 0,1% y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 721 como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada para C₂₄H₁₉ClN₂O₃S: 450,0805; hallada 451,0893 (M+H).

Procedimiento General (XXb)

El ácido apropiado se disolvió en el alcohol apropiado (20 ml/g) que contenía un 1% cc. de ácido sulfúrico y la mezcla se agitó a 70°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió agua a la mezcla y ésta se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El éster crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Procedimiento General (XXc)

1 eq. del ácido apropiado se disolvió en DMF (10 ml / mmol). Después se añadieron 1,1 eq. del haluro de alquilo apropiado, 2 eq. de NaI y 2 eq. de Cs₂CO₃. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Procedimiento General (XXXIIa)

En un matraz se introdujeron 1 eq. de (2*R*)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 30), 1,5 eq. de ácido bórico, 2 eq. de carbonato de cesio, 0,05 eq. de Pd(OAc)₂ y 0,05 eq. de BuX-Phos. Después se añadieron 8 ml/mmol de THF y 2 ml/mmol de agua y la mezcla se agitó a 70°C bajo atmósfera de argón hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes para obtener el producto intermedio apropiado como una mezcla de diastereoisómeros. El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOH·H₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Procedimiento General (XXXIIb):

1 eq. de (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-hidroxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 31), 2 eq. del alcohol apropiado y 2 eq. de PPh₃ se disolvieron en tolueno seco (4 ml /mmol). Después se añadieron 2 eq. de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes. El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (25 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Procedimiento General (XXXIIIc)

1 eq. de (2R)-2-[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 30), 3 eq. del alquino apropiado, 0,1 eq. de CuI, 0,05 eq. de dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) y DIPA (4 ml/0,1 mmol) se agitaron bajo N₂ a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se eliminaron en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash. El producto se disolvió en dioxano : H₂O = 1:1 (25 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se acidificó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Procedimiento General (XXXIV)

En un matraz se introdujeron 1 eq. de (2R)-2-[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 4v), 1,2 eq. del derivado de ácido bórico apropiado, 3 eq. de carbonato de cesio y 0,1 eq. de AtaPhos. Después se añadieron 2,5 ml de dioxano y 2,5 ml de agua y la mezcla se agitó a 70°C bajo atmósfera de argón hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc y MeOH como eluyentes. El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano:agua 1:1 (8 ml/mmol), se añadieron 5 eq. de NaOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se acidificó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Procedimiento General (XXXV)

1 eq. de (2R)-2-[(5S_a)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 6u), 3 eq. del alcohol apropiado y 3 eq. de PPh₃ se disolvieron en tolueno seco (20 ml / mmol). Después se añadieron 3 eq. de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes. A este producto intermedio se le añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O y dioxano:H₂O 1:1 (15 ml / mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes.

Procedimiento General (XXXVI)

1 eq. de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-1-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-cloropirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo (0,24 mmol Preparación 29), 2 eq. del derivado de ácido bórico apropiado, 0,04 eq. de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), solución de Na₂CO₃ 2M (2,5 ml/mmol) y dioxano (2,5 ml/ mmol) se agitaron bajo atmósfera de N₂ a 90°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se añadió LiOHxH₂O (416 mg/mmol) y la mezcla se agitó hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se acidificó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron

bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes.

Procedimiento General (XXXVII)

- 5 1 eq. de paraformaldehído y 3 eq. de Nal se disolvieron en DCM (10 ml/mmol de paraformaldehído) y se añadieron 2,5 eq. del cloruro de alcanoilo apropiado (disuelto en 1 ml/mmol de DCM). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se filtró y se concentró en vacío.

Procedimiento General (XXXVIII)

- 10 1 eq. del derivado de fenol apropiado, 3 eq. del alcohol apropiado y 3 eq. de PPh_3 se disolvieron en tolueno seco (20 ml/mmol). Después se añadieron 3 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo N_2 hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes. A este producto intermedio se le añadieron 10 eq. de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ y dioxano: H_2O 1:1 (15 ml/mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes.

Procedimiento General (XXXIX)

- 20 1 eq. de la Preparación 38, 3 eq. del alcohol apropiado y 3 eq. de PPh_3 se disolvieron en tolueno seco (20 ml / mmol). Después se añadieron 3 eq. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo N_2 hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes. A este producto intermedio se le añadieron 10 eq. de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ y dioxano: H_2O 1:1 (15 ml/mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes.

Ejemplo 722 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-hidroxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

- 30 220 mg (0,25 mmol) del Ejemplo 30 se disolvieron en 5 ml de DCM y se trataron con BBr_3 (0,625 ml, 1M en DCM) a 40°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se diluyó con agua, el pH se ajustó a 7 con una disolución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 722.

HRMS calculada para $\text{C}_{46}\text{H}_{42}\text{ClFN}_6\text{O}_6\text{S}$: 860,2559; hallada 431,1340 (M+2H).

Ejemplo 723 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[[2-(propan-2-iloxi)fenil]pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

- 40 Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido 2-isopropoxifenilbórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 723.

HRMS calculada para $\text{C}_{49}\text{H}_{48}\text{ClFN}_6\text{O}_6\text{S}$: 902,3029; hallada 452,1607 (M+2H).

Ejemplo 724 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[[2-(2-metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

- 45 Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido 2-(2-metoxietoxi)fenilbórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 724.

HRMS calculada para $\text{C}_{49}\text{H}_{48}\text{ClFN}_6\text{O}_7\text{S}$: 918,2978; hallada 460,1564 (M+2H).

Ejemplo 725 ácido (2*R*)-3-[2-[[2-(benciloxi)fenil]pirimidin-4-il]metoxi]fenil]-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido 2-benciloxifenilbórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 725.

HRMS calculada para $C_{53}H_{46}ClFN_6O_6S$: 950,3029; hallada 476,1587 (M+2H).

- 5 **Ejemplo 726** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-etilfenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido 2-etilfenilbórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 726.

HRMS calculada para $C_{48}H_{46}ClFN_6O_5S$: 872,2923; hallada 437,1541 (M+2H).

- 10 **Ejemplo 727** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-({2-[2-(trifluorometil)-fenil]pirimidin-4-il]metoxi}fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido 2-(trifluorometil)fenilbórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 727.

HRMS calculada para $C_{47}H_{41}ClF_4N_6O_5S$: 912,2484; hallada 913,2554 (M+H).

- 15 **Ejemplo 728** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-({2-[2-(hidroximetil)-fenil]pirimidin-4-il]metoxi}fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido 2-(hidroximetil)fenilbórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 728.

HRMS calculada para $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874,2716; hallada 875,2804 (M+H).

- 20 **Ejemplo 729** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-({2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metoxi}fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [2-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9ej) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 729.

HRMS calculada para $C_{48}H_{43}ClF_4N_6O_6S$: 942,2589; hallada 943,2636 (M+H).

- 25 **Ejemplo 730** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(3-metoxipiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXVI) y ácido 3-metoxipiridin-4-bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 730.

HRMS calculada para $C_{46}H_{43}ClFN_7O_6S$: 875,2668; hallada 438,6420 (M+2H).

- 30 **Ejemplo 731** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2,5-dimetilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXVI) y 2,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 731.

HRMS calculada para $C_{47}H_{45}ClFN_7O_5S$: 873,2875; hallada 437,6516 (M+2H).

- 35 **Ejemplo 732** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(5,6-dimetilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXVI) y 2,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 732.

HRMS calculada para $C_{47}H_{45}ClFN_7O_5S$: 873,2875; hallada 473,6524 (M+2H).

- 40 **Ejemplo 733** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2,4-dimetoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido 2,4-dimetoxifenilbórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 733.

HRMS calculada para $C_{48}H_{46}ClFN_6O_7S$: 904,2821; hallada 453,1494 (M+2H).

- 5 **Ejemplo 734** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(5-metoxi-2-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXVI) y 5-metoxi-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 734.

HRMS calculada para $C_{47}H_{45}ClFN_7O_6S$: 889,2825; hallada 445,6481 (M+2H).

- 10 **Ejemplo 735** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-{2-metoxipiridin-4-il}pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXVI) y ácido 2-metoxipiridin-4-bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 735.

HRMS calculada para $C_{46}H_{43}ClFN_7O_6S$: 875,2668; hallada 438,6420 (M+2H).

- 15 **Ejemplo 736** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [1-(4-piridilmetil)pirazol-5-il]metanol (Preparación 9ek) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 736.

HRMS calculada para $C_{45}H_{43}ClFN_7O_5S$: 847,2719; hallada 424,6432 (M+2H).

- 20 **Ejemplo 737** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [1-(2-metoxifenil)pirazol-3-il]metanol (Preparación 9el) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 737.

HRMS calculada para $C_{46}H_{44}ClFN_6O_6S$: 862,2716; hallada 863,2783 (M+H).

- 25 **Ejemplo 738** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [1-(2-metoxifenil)pirazol-5-il]metanol (Preparación 9em) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 738.

HRMS calculada para $C_{46}H_{44}ClFN_6O_6S$: 862,2716; hallada 863,2807 (M+H).

- 30 **Ejemplo 739** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(2-metoxibencil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [[1-(2-metoxifenil)metil]pirazol-5-il]metanol (Preparación 9en) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 739.

HRMS calculada para $C_{47}H_{46}ClFN_6O_6S$: 876,2872; hallada 439,1519 (M+2H).

- 35 **Ejemplo 740** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(2-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (Ia) y [1-(2-metoxifenil)metil]pirazol-3-il]metanol (Preparación 9eo) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 740.

HRMS calculada para $C_{47}H_{46}ClFN_6O_6S$: 876,2872; hallada 439,1490 (M+2H).

- 40 **Ejemplo 741** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-etil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIV) y 1-[2-[2-cloro-3-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina (Preparación 5u) como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 741 como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada para $C_{48}H_{46}ClFN_6O_6S$: 888,2872; hallada 445,1515 (M+2H).

- 5 **Ejemplo 742** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{2-bromo-3-cloro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIV) y 1-[2-[3-bromo-2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina (Preparación 5v) como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 742 como el diastereoisómero que se eluyó después.

- 10 HRMS calculada para $C_{46}H_{41}BrClFN_6O_6S$: 938,1664; hallada 470,0914 (M+2H).

Ejemplo 743 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{2,3-dicloro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

- 15 Utilizando el Procedimiento General (XXXIV) y 1-[2-[2,3-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metilpiperazina (Preparación 5w) como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 743 como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada para $C_{46}H_{41}Cl_2FN_6O_6S$: 894,2169; hallada 448,1157 (M+2H).

Ejemplo 744 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

- 20 657 mg (0,95 mmol) de (2R)-2-[[[(5S_a)-[3-cloro-2-metil-4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8o), 411 mg (1,9 mmol) de 2[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il] metanol (Preparación 9bp) y 498 mg (1,9 mmol) de trifenilfosfina se disolvieron en 25 ml de tolueno absoluto. Después se añadieron 437 mg (1,9 mmol) de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante
- 25 cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes. El producto intermedio obtenido se disolvió en 10 ml de dioxano-agua 1:1 y 420 mg (10 mmol) de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase
- 30 inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 744.

HRMS calculada para $C_{46}H_{42}N_6O_6FSCl$: 860,2559; hallada 431,1368 (M+2H).

Ejemplo 745 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-fluorofenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

- 35 470 mg (0,55 mmol) de (2R)-2-[[[(5S_a)-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[[2-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo (Preparación 10d), 231 mg (1,65 mmol) de ácido 2-fluorofenilbórico y 315 mg (1,65 mmol) de tiofenocarboxilato de cobre (I) se disolvieron en 10 ml de THF seco. Después se añadieron 95 mg (0,0825 mmol) de Pd(PPh₃)₄. La mezcla se agitó a 70°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna
- 40 conversión. Luego se concentró bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando diclorometano y metanol como eluyentes. El producto intermedio obtenido se disolvió en 5 ml de dioxano-agua 1:1 y se añadieron 231 mg (5,5 mmol) de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase
- 45 inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 5 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 745.

HRMS calculada para $C_{47}H_{43}ClF_2N_6O_5S$: 876,2672; hallada 439,1426 (M+2H).

- 50 **Ejemplo 746** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dietilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXV) y N,N-dietiletanolamina como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 746.

HRMS calculada para C₄₅H₄₀ClF₂N₅O₅S: 835,2407; hallada 836,2482 (M+H).

5 **Ejemplo 747** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-4-{2-[etil(metil)amino]etoxi}-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2-fluorofenil)-pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXV) y 2-(N-metil-etilamino)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 747.

HRMS calculada para C₄₄H₃₈ClF₂N₅O₅S: 821,225; hallada 822,2324 (M+H).

10 **Ejemplo 748** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-4-{2-[ciclopropil(metil)amino]etoxi}-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2-fluorofenil)-pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXV) y 2-(ciclopropil(metil)amino)etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 748.

HRMS calculada para C₄₅H₃₈ClF₂N₅O₅S: 833,225; hallada 834,2344 (M+H).

15 **Ejemplo 749** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2-hidroxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoico

20 244 mg (0,283 mmol) del Ejemplo 30 se disolvieron en 6 ml de DCM y la solución se trató con 0,71 ml de BBr₃ (1M en DCM) a 40°C hasta que ya no se observó ninguna conversión. La mezcla se diluyó con agua, el pH se ajustó a 7 con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 749.

HRMS calculada para C₄₅H₄₀ClFN₆O₆S: 846,2403; hallada 424,1281 (M+2H).

Ejemplo 750 ácido (2R)-3-{2-[(1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

25 Utilizando el Procedimiento General (IIa) y (1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9dt) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 750.

HRMS calculada para C₄₀H₄₁ClFN₅O₅S: 757,2501; hallada 379,6326 (M+2H).

Ejemplo 751 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2,5-dimetilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoico

30 Utilizando el Procedimiento General (IIb) y éster pinacol de ácido 2,5-dimetilpiridin-4-bórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 751.

HRMS calculada para C₄₄H₄₀ClFN₆O₅S: 818,2454; hallada 410,1319 (M+2H).

Ejemplo 752 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi}fenil)propanoico

35 Utilizando el Procedimiento General IIa y [1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 752.

HRMS calculada para C₃₉H₃₉ClFN₅O₅S: 743,2344; hallada 744,2422 (M+H).

Ejemplo 753 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-{2-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-pirimidin-4-il]metoxi}fenil]propanoico

40 Utilizando el Procedimiento General (IIb) y ácido 2-(2-metoxietoxi)fenilbórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 753.

HRMS calculada para C₄₆H₄₃ClFN₅O₇S: 863,2556; hallada 864,2656 (M+H).

Ejemplo 754 ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[1-(2-etoxietil)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (IIa) y [1-(2-etoxietil)pirazol-5-il]metanol (Preparación 9ep) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 754.

5 HRMS calculada para C₄₀H₄₁ClFN₅O₆S: 773,245; hallada 774,2551 (M+H).

Ejemplo 755 ácido (2*R*)-3-{2-[[1-*terc.*-butil-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil}-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoico

212 mg (0,317 mmol) de (2*R*)-2[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-dimetilamino-etoxi]fenil}-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-hidroxifenil)-propanoato de etilo (Preparación 8n), 147 mg (0,95 mmol) de (1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (Preparación 9dt) y 249 mg (0,95 mmol) de trifenilfosfina se disolvieron en 10 ml de tolueno absoluto. Después se añadieron 222 mg (0,96 mmol) de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes. El producto intermedio obtenido se disolvió en 7 ml de dioxano y 7 ml de agua, y se añadieron 133 mg (3,17 mmol) de LiOH·H₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 755.

HRMS calculada para C₄₀H₄₀ClF₂N₅O₅S: 775,2407; hallada 776,2498 (M+H).

Ejemplo 756 (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-fenil)propanoato de etilo

25 Utilizando el Procedimiento General (IIa), Etapa A, y [2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bp) como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 756.

HRMS calculada para C₄₆H₄₃ClFN₅O₆S: 847,2607; hallada 424,6386 (M+2H).

Ejemplo 757 ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

30 Utilizando el Procedimiento General (IIb) y ácido 2-fluorofenilbórico como el derivado de ácido bórico adecuado, se obtuvo el Ejemplo 757.

HRMS calculada para C₄₃H₃₆ClF₂N₅O₅S: 807,2094; hallada 808,2171 (M+H).

Ejemplo 758 ácido (2*R*)-2-[[*(5R_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fenoxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico y

35 **Ejemplo 759** ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fenoxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIa) y ácido 4-fenoxifenilbórico como el derivado de ácido bórico adecuado, el diastereoisómero que se eluyó antes se aisló como Ejemplo 758 [HRMS calculada C₅₃H₄₉ClN₆O₇S: 948,3072; hallada 475,1602 (M+2H)] y el diastereoisómero que se eluyó después se aisló como Ejemplo 759 [HRMS calculada C₅₃H₄₉ClN₆O₇S: 948,3072; hallada 475,1602 (M+2H)].

40 **Ejemplo 760** ácido (2*R*)-2-[[*(5S_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-metoxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico y

Ejemplo 761 ácido (2*R*)-2-[[*(5R_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-metoxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

45 Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIa) y ácido 4-metoxifenilbórico como el derivado de ácido bórico adecuado, el diastereoisómero que se eluyó antes se aisló como Ejemplo 760 [HRMS calculada C₄₈H₄₇ClN₆O₇S: 886,2915; hallada 444,1536 (M+2H)] y el diastereoisómero que se eluyó después se aisló como Ejemplo 761 [HRMS calculada C₄₈H₄₇ClN₆O₇S: 886,2915; hallada 444,1525 (M+2H)].

Ejemplo 762 ácido (2*R*)-2-[[6-[4-(benciloxi)fenil]-*(5S_a)*-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIa) y ácido 4-benciloxifenilbórico como el derivado de ácido bórico adecuado, el diastereoisómero que se eluyó después se aisló como Ejemplo 762.

HRMS calculada $C_{54}H_{51}ClN_6O_7S$: 962,3228; hallada 482,1698 (M+2H).

- 5 **Ejemplo 763** ácido (2R)-2-(((5R_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico y
Ejemplo 764 ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

- 10 Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIb) y N-(2-hidroxi)etil)morfolina como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó antes se aisló como Ejemplo 763 [HRMS calculada $C_{53}H_{56}ClN_7O_8S$: 985,3600; hallada 493,6883 (M+2H)] y el diastereoisómero que se eluyó después se aisló como Ejemplo 764 [HRMS calculada $C_{53}H_{56}ClN_7O_8S$: 985,3600; hallada 493,6876 (M+2H)].

- 15 **Ejemplo 765** ácido (2R)-2-(((5R_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-(2-feniletoksi)fenil}]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico y
Ejemplo 766 ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-(2-feniletoksi)fenil}]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIb) y 2-feniletanol como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó antes se aisló como Ejemplo 765 [HRMS calculada $C_{55}H_{53}ClN_6O_7S$: 976,3385; hallada 489,1787 (M+2H)] y el diastereoisómero que se eluyó después se aisló como Ejemplo 766 [HRMS calculada $C_{55}H_{53}ClN_6O_7S$: 976,3385; hallada 489,1743 (M+2H)].

- 20 **Ejemplo 767** ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-[(2-metilbencil)oxi]fenil}]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIb) y alcohol 2-metilbencílico como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 767 como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada $C_{55}H_{53}ClN_6O_7S$: 976,3385; hallada 489,1774 (M+2H)

- 25 **Ejemplo 768** ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-[(4-metilbencil)oxi]fenil}]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIb) y alcohol 4-metilbencílico como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 768 como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada $C_{55}H_{53}ClN_6O_7S$: 976,3385; hallada 489,1775 (M+2H).

- 30 **Ejemplo 769** ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-(piridin-2-il)metoxi]fenil}]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIb) y 2-piridinametanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 769 como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada $C_{53}H_{50}ClN_7O_7S$: 963,3181; hallada 482,6681 (M+2H).

- 35 **Ejemplo 770** ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIb) y alcohol 4-metoxibencílico como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 770 como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada $C_{55}H_{53}ClN_6O_8S$: 992,3334; hallada 497,1725 (M+2H).

- 40 **Ejemplo 771** ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIb) y (1-metil-1H-pirazol-5-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 771 como el diastereoisómero que se eluyó después.

- 45 HRMS calculada $C_{52}H_{51}ClN_8O_7S$: 966,329; hallada 484,1700 (M+2H)

Ejemplo 772 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIb) y 3-piridinametanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 772 como el diastereoisómero que se eluyó después.

5 HRMS calculada C₅₃H₅₀ClN₇O₇S: 963,3181; hallada 482,6673 (M+2H).

Ejemplo 773 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-[(3-metilbencil)oxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIb) y alcohol 3-metilbencílico como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 773 como el diastereoisómero que se eluyó después.

10 HRMS calculada C₅₅H₅₃ClN₆O₇S: 976,3385; hallada 489,1780 (M+2H).

Ejemplo 774 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIb) y 4-piridinametanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 774 como el diastereoisómero que se eluyó después.

15 HRMS calculada C₅₃H₅₀ClN₇O₇S: 963,3181; hallada 482,6644 (M+2H).

Ejemplo 775 ácido (2*R*)-2-[(6-{4-[(4-clorobencil)oxi]fenil}-(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIb) y alcohol 4-clorobencílico como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 775 como el diastereoisómero que se eluyó después.

20 HRMS calculada C₅₄H₅₀Cl₂N₆O₇S: 996,2839; hallada 499,1510 (M+2H).

Ejemplo 776 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

25 Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIb) y (1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 776 como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada C₅₂H₅₁ClN₆O₇S: 966,329; hallada 484,1727 (M+2H).

Ejemplo 777 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-(tiofen-2-ilmetoxi)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

30 Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIb) y 2-tiofenometanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 777 como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada C₅₂H₄₉ClN₆O₇S₂: 968,2793; hallada 485,1469 (M+2H).

Ejemplo 778 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-(tiofen-3-ilmetoxi)fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

35 Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIb) y 3-tiofenometanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 778 como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada C₅₂H₄₉ClN₆O₇S₂: 968,2793; hallada 485,1450 (M+2H).

Ejemplo 779 ácido (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]-3-(2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]fenil)propanoico

40 216 mg (0,25 mmol) de la Preparación 32, 84 mg (0,75 mmol) de (1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metanol y 197 mg (0,75 mmol) de PPH₃ se disolvieron en 5 ml de tolueno. Después se añadieron 173 mg (0,75 mmol) de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash

5 utilizando DCM y MeOH. A este producto intermedio se le añadieron 105 mg de LiOHxH₂O (2,5 mmol), 5 ml de dioxano y 5 ml de H₂O y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes. El Ejemplo 779 se obtuvo como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada para C₄₆H₄₆ClF₃N₈O₆S: 930,2902; hallada 466,1531 (M+2H).

10 **Ejemplo 780** ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-{4-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi]fenil}tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoico

15 215 mg (0,27 mmol) de la Preparación 33, 92 mg (0,82 mmol) de (1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol y 215 mg (0,82 mmol) de PPh₃ se disolvieron en 5 ml de tolueno. Después se añadieron 189 mg (0,82 mmol) de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH. A este producto intermedio se le añadieron 113 mg de LiOHxH₂O (2,7 mmol), 5 ml de dioxano y 5 ml de H₂O y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 780.

HRMS calculada para C₄₂H₄₂ClF₃N₆O₆S: 850,2527; hallada 426,1333 (M+2H).

Ejemplo 781 ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fenilbut-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

25 Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIc) y 4-fenil-1-butino como el alquino apropiado, se obtuvo el Ejemplo 781 como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada para C₅₁H₄₉ClN₆O₆S: 908,3123; hallada 455,1646 (M+2H).

Ejemplo 782 ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-fenoxi-prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

30 Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIc) y éter fenilpropargílico como el alquino apropiado, se obtuvo el Ejemplo 782 como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada para C₅₀H₄₇N₆O₇SCl: 910,2915; hallada 456,1537 (M+2H).

Ejemplo 783 ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fenilpent-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

35 Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIc) y 5-fenil-1-pentino como el alquino apropiado, se obtuvo el Ejemplo 783 como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada para C₅₂H₅₁ClN₆O₆S: 922,3279; hallada 462,1712 (M+2H).

Ejemplo 784 ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-metoxi-prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

40 Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIc) y éter metilpropargílico como el alquino apropiado, se obtuvo el Ejemplo 784 como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada para C₄₅H₄₅ClN₆O₇S: 848,2759; hallada 425,1431 (M+2H).

Ejemplo 785 ácido (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-(morfolin-4-il)but-1-ino-1-il]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

45 Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIc) y 4-(3-butin-1-il)morfolina como el alquino apropiado, se obtuvo el Ejemplo 785 como el diastereoisómero que se eluyó después.

HRMS calculada para C₄₉H₅₂ClN₇O₇S: 917,3337; hallada 459,6732 (M+2H).

Ejemplo 786 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[3-(morfolin-4-il)prop-1-ino-1-il]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXIIIc) y 4-(prop-2-ino-1-il)morfolina como el alquino apropiado, se obtuvo el Ejemplo 786 como el diastereoisómero que se eluyó después.

5 HRMS calculada para C₄₈H₅₀ClN₇O₇S: 903,3181; hallada 452,6657 (M+2H).

Ejemplo 787 (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de metilo

Utilizando el Procedimiento General (XXb) con el Ejemplo 30 como el ácido apropiado y MeOH como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 787.

10 HRMS calculada para C₄₈H₄₆ClFN₆O₆S: 888,2872; hallada 889,2942 (M+H).

Ejemplo 788 (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de propan-2-ilo

Utilizando el Procedimiento General (XXb) con el Ejemplo 30 como el ácido apropiado y 2-propanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 788.

15 HRMS calculada para C₅₀H₅₀ClFN₆O₆S: 916,3185; hallada 459,1679 (M+2H).

Ejemplo 789 (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de 2-metoxietilo

Utilizando el Procedimiento General (XXb) con el Ejemplo 30 como el ácido apropiado y 2-metoxietanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 789.

20 HRMS calculada para C₅₀H₅₀ClFN₆O₇S: 932,3134; hallada 467,1658 (M+2H).

Ejemplo 790 (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General (XXa) con el Ejemplo 745 como el ácido apropiado, se obtuvo el Ejemplo 790.

25 HRMS calculada para C₄₉H₄₇ClF₂N₆O₅S: 904,2985; hallada 905,3029 (M+H).

Ejemplo 791 (2*R*)-3-{2-[[1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General (XXa) y el Ejemplo 70 como el ácido apropiado, se obtuvo el Ejemplo 791.

30 HRMS calculada para C₄₅H₅₀ClFN₆O₅S: 840,3236; hallada 841,3319 (M+H).

Ejemplo 792 (2*R*)-3-{2-[[1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoato de etilo

260 mg (0,4 mmol) de (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-prop-1-ino-1-iltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8i), 185 mg (1,2 mmol) de (1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il) metanol (Preparación 9dt) y 276 mg (1,2 mmol) de trifenilfosfina se disolvieron en 7 ml de tolueno absoluto. Después se añadieron 315 mg (1,2 mmol) de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y metanol como eluyentes para obtener el Ejemplo 792.

40 HRMS calculada para C₄₂H₄₉ClN₆O₅S: 756,2861; hallada 393,1677 (M+2H).

Ejemplo 793 (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-hidroxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General (XXa) con el Ejemplo 722 como el ácido apropiado, se obtuvo el Ejemplo 793.

HRMS calculada para $C_{48}H_{46}ClFN_6O_6S$: 888,2872; hallada 889,2902

5 **Ejemplo 794** (2*R*)-3-{2-[(1-*terc.*-butil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General (XXa) con el Ejemplo 750 como el ácido apropiado, se obtuvo el Ejemplo 794.

HRMS calculada para $C_{42}H_{45}ClFN_5O_5S$: 785,2814; hallada 393,6469 (M+2H).

10 **Ejemplo 795** (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-fenil)propanoato de etilo

657 mg (0,95 mmol) de (2*R*)-2-[[5*S_a*]-[3-cloro-2-metil-4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (Preparación 8o), 411 mg (1,9 mmol) de 2-[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bp) y 498 mg (1,9 mmol) de trifenilfosfina se disolvieron en 25 ml de tolueno absoluto. Después se añadieron 437 mg (1,9 mmol) de azodicarboxilato de di-*terc.*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Los componentes volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando acetato de etilo y metanol como eluyentes para obtener el Ejemplo 795.

HRMS calculada para $C_{48}H_{46}ClFN_6O_6S$: 888,2872; hallada 445,1502 (M+2H).

20 **Ejemplo 796** (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[[2-(2-metoxietoxi)fenil]-pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General (XXa) con el Ejemplo 724 como el ácido apropiado, se obtuvo el Ejemplo 796.

HRMS calculada para $C_{51}H_{52}ClFN_6O_7S$: 946,3291; hallada 474,1723 (M+2H).

25 **Ejemplo 797** (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General (XXa) con el Ejemplo 114 como el ácido apropiado, se obtuvo el Ejemplo 797.

HRMS calculada para $C_{48}H_{45}ClF_2N_6O_5S$: 890,2829; hallada 446,1503 (M+2H).

30 **Ejemplo 798** (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(piperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-hidroxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-fenil)propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General (XXa) con el Ejemplo 749 como el ácido apropiado, se obtuvo el Ejemplo 798.

HRMS calculada para $C_{47}H_{44}ClFN_6O_6S$: 874,2716; hallada 875,2812 (M+H).

35 **Ejemplo 799** (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]-fenil)propanoato de 2-metoxietilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) con el Ejemplo 757 como el ácido apropiado y éter 2-bromoetil metílico como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 799.

HRMS calculada para $C_{46}H_{42}ClF_2N_5O_6S$: 865,2512; hallada 866,2581 (M+H).

40 **Ejemplo 800** (2*R*)-2-[[5*S_a*]-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[[2-(2-metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de 2-metoxietilo

Utilizando el Procedimiento General (XXb) con el Ejemplo 753 como el ácido apropiado y 2-metoxietanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 800.

HRMS calculada para $C_{49}H_{49}ClFN_5O_8S$: 921,2974; hallada 461,6576 (M+2H).

Ejemplo 801 (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-4-{2-[etil(metil)amino]etoxi}-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General (XXa) con el Ejemplo 747 como el ácido apropiado, se obtuvo el Ejemplo 801.

5 HRMS calculada para C₄₆H₄₂ClF₂N₅O₅S: 849,2563; hallada 850,2645 (M+H).

Ejemplo 802 (2R)-3-{2-[(1-*terc.*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoato de 2-metoxietilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) con el Ejemplo 750 como el ácido apropiado y éter 2-bromoetilmetílico como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 802.

10 HRMS calculada para C₄₃H₄₇ClFN₅O₆S: 815,2919; hallada 816,3029 (M+H).

Ejemplo 803 (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-4-{2-[etil(metil)amino]etoxi}-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de 2-metoxietilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) con el Ejemplo 747 como el ácido apropiado y éter 2-bromoetilmetílico como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 803.

15 HRMS calculada para C₄₇H₄₄ClF₂N₅O₆S: 879,2669; hallada 880,2722 (M+H).

Ejemplo 804 (2R)-3-{2-[(1-*terc.*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General (XXa) con el Ejemplo 755 como el ácido apropiado, se obtuvo el Ejemplo 804.

20 HRMS calculada para C₄₂H₄₄ClF₂N₅O₅S: 803,272; hallada 804,2792 (M+H).

Ejemplo 805 (2R)-3-{2-[(1-*terc.*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoato de 2-metoxietilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) con el Ejemplo 755 como el ácido apropiado y éter 2-bromoetilmetílico como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 805.

25 HRMS calculada para C₄₃H₄₆ClF₂N₅O₆S: 833,2825; hallada 834,2926 (M+H).

Ejemplo 806 (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-({2-[2-(2-metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il]metoxi)fenil]propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General (XXa) con el Ejemplo 753 como el ácido apropiado, se obtuvo el Ejemplo 806.

30 HRMS calculada para C₄₈H₄₇ClFN₅O₇S: 891,2869; hallada 446,6493 (M+2H).

Ejemplo 807 (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General (XXa) con el Ejemplo 757 como el ácido apropiado, se obtuvo el Ejemplo 807.

35 HRMS calculada para C₄₅H₄₀ClF₂N₅O₅S(.HCl): 835,2407; hallada 836,2449 (M+H).

Ejemplo 808 (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de 2,2,2-trifluoroetilo

250 mg (0,286 mmol) del Ejemplo 30 se disolvieron en 10 ml de DCM. Después se añadieron 41 ml (0,572 mmol) de 2,2,2-trifluoroetanol, 223 mg (0,429 mmol) de PyBOP y 80 ml (0,572 mmol) de trietilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante

cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 808.

HRMS calculada para $\text{C}_{49}\text{H}_{45}\text{ClF}_4\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 956,2746; hallada 957,2821 (M+H).

- 5 **Ejemplo 809** 2,3-dihidro-1H-inden-5-il(2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato

438 mg (0,5 mmol) del Ejemplo 30, 134 mg (1 mmol) de 5-indanol y 140 ml (1 mmol) de trietilamina se disolvieron en 10 ml de DCM. Después se añadieron 520 mg (1 mmol) de PyBOP a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 809.

HRMS calculada para $\text{C}_{56}\text{H}_{52}\text{ClFN}_6\text{O}_6\text{S}$: 990,3342; hallada 496,1739 (M+2H).

- 15 **Ejemplo 810** 2,2-dimetilpropanoato de [[(2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoat]metilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) con el Ejemplo 30 como el ácido apropiado y pivalato de clorometilo como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 810.

HRMS calculada para $\text{C}_{53}\text{H}_{54}\text{ClFN}_6\text{O}_8\text{S}$: 988,3396; hallada 495,175 (M+2H).

- 20 **Ejemplo 811** (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil) propanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) con el Ejemplo 30 como el ácido apropiado y 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 811.

- 25 HRMS calculada para $\text{C}_{52}\text{H}_{48}\text{ClFN}_6\text{O}_9\text{S}$: 986,2876; hallada 494,1504 (M+2H).

Ejemplo 812 (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) con el Ejemplo 30 como el ácido apropiado y 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 812.

- 30 HRMS calculada para $\text{C}_{51}\text{H}_{51}\text{ClFN}_7\text{O}_7\text{S}$: 959,3243; hallada 480,6699 (M+2H).

Ejemplo 813 (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de 2-(dimetilamino)etilo

500 mg (0,571 mmol) del Ejemplo 30 se disolvieron en 3 ml de DCM. Después se añadieron 102 mg (1,142 mmol) de *N,N*-dimetiletanolamina, 594 mg (1,142 mmol) de PYBOP y 160 μl (1,142 mmol) de trietilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con agua, se trató con NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 813.

- 40 HRMS calculada para $\text{C}_{51}\text{H}_{53}\text{ClFN}_7\text{O}_6\text{S}$: 945,3451; hallada 473,6805 (M+2H).

Ejemplo 814 (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de 2-(2-metoxietoxi)etilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) con el Ejemplo 30 como el ácido apropiado y 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 814.

- 45 HRMS calculada para $\text{C}_{52}\text{H}_{54}\text{ClFN}_6\text{O}_8\text{S}$: 976,3396; hallada 489,1763 (M+2H).

Ejemplo 815 (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de octilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 30 como el ácido apropiado y 1-bromo-octano como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 815.

5 HRMS calculada para C₅₅H₆₀N₆O₆FSCl: 986,3968, hallada: 987,4025 (M+H)

Ejemplo 816 (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) con el Ejemplo 114 como el ácido apropiado y 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 816.

10 HRMS calculada para C₅₀H₄₈ClF₂N₇O₆S: 947,3043; hallada 948,3137 (M+H).

Ejemplo 817 (2R)-3-{2-[(1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 750 como el ácido apropiado y 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 817.

15 HRMS calculada para C₄₄H₄₆ClFN₆O₆S: 842,3029; hallada 422,1599 (M+2H).

Ejemplo 818 (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) con el Ejemplo 757 como el ácido apropiado y 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 818.

20 HRMS calculada para C₄₇H₄₃ClF₂N₆O₆S: 892,2621; hallada 893,2671 (M+H).

Ejemplo 819 (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[[2-(2-metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) con el Ejemplo 753 como el ácido apropiado y 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 819.

HRMS calculada para C₅₀H₅₀ClFN₆O₈S: 948,3083; hallada 475,1624 (M+2H).

Ejemplo 820 (2R)-3-{2-[(1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) con el Ejemplo 750 como el ácido apropiado y 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 820.

30 HRMS calculada para C₄₅H₄₅ClFN₅O₈S: 869,2661; hallada 870,2700 (M+H).

Ejemplo 821 2,2-dimetilpropanoato de {[[(2R)-3-{2-[(1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoato]oxi]metilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) con el Ejemplo 750 como el ácido apropiado y pivalato de clorometilo como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 821.

35 HRMS calculada para C₄₆H₅₁ClFN₅O₇S: 871,3182; hallada 872,3248 (M+H).

Ejemplo 822 (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-4-[2-[etil(metil)amino]etoxi]-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) con el Ejemplo 747 como el ácido apropiado y 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 822.

40 HRMS calculada para C₄₈H₄₅ClF₂N₆O₆S: 906,2778; hallada 907,2874 (M+H).

Ejemplo 823 (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-4-[2-[etil(metil)amino]etoxi]-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

5 Utilizando el Procedimiento General (XXc) con el Ejemplo 747 como el ácido apropiado y 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 823.

HRMS calculada para C₄₉H₄₂ClF₂N₅O₈S: 933,2411; hallada 934,2522 (M+H).

Ejemplo 824 (2R)-3-[2-[(1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil)-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

10 Utilizando el Procedimiento General (XXc) con el Ejemplo 755 como el ácido apropiado y 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 824.

HRMS calculada para C₄₅H₄₄ClF₂N₅O₈S: 887,2567; hallada 888,2638 (M+H).

Ejemplo 825 (2R)-3-[2-[(1-*terc*-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil]-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil)-6-(2,3-difluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]propanoato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo

15 Utilizando el Procedimiento General (XXc) con el Ejemplo 755 como el ácido apropiado y 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 825.

HRMS calculada para C₄₄H₄₇ClF₂N₆O₆S: 860,2935; hallada 861,2966 (M+H).

Ejemplo 826 ácido (2R)-2-[[[(5R_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

1 eq. de (2R)-2-[[[(5R_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[[2-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)metoxi]-fenil]propanoato de etilo (Preparación 10e), 3,0 eq. de [2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bp) y 3,0 eq. de tiofenocarboxilato de cobre (I) se disolvieron en THF seco (0,1M para la Preparación 10e). Después se añadieron 0,15 eq. de Pd(PPh₃)₄. La mezcla se agitó a 70°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se concentró bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando diclorometano y metanol como eluyentes. El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2 M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 5 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 826.

HRMS calculada para C₄₇H₄₄ClFN₆O₆S: 874,2716; hallada 438,1443 (M+2H).

Ejemplo 827 ácido (2S)-2-[[[(5R_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico y

35 **Ejemplo 828** ácido (2S)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

1 eq. de (2S)-2-[[[(5-3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[[2-(2-metilsulfanil)pirimidin-4-il]metoxi]-fenil]propanoato de etilo (Preparación 10f), 3,0 eq. de [2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol (Preparación 9bp) y 3,0 eq. de tiofenocarboxilato de cobre (I) se disolvieron en THF seco (0,1M para la Preparación 10f). Después se añadieron 0,15 eq. de Pd(PPh₃)₄. La mezcla se agitó a 70°C bajo nitrógeno hasta que ya no se observó ninguna conversión. Luego se concentró bajo presión reducida y el producto intermedio crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando diclorometano y metanol como eluyentes. El producto intermedio obtenido se disolvió en dioxano-agua 1:1 (10 ml/mmol) y se añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 5 mM y MeCN como eluyentes. El diastereoisómero que se eluyó después se aisló como Ejemplo 827.

HRMS calculada para C₄₇H₄₄ClFN₆O₆S: 874,2716; hallada 438,1437 (M+2H).

El diastereoisómero que se eluyó antes se aisló como Ejemplo 828. HRMS calculada para C₄₇H₄₄ClFN₆O₆S: 874,2716; hallada 438,422 (M+2H).

Ejemplo 829 (2S)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de etilo

5 A partir del ejemplo 827 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 829.

HRMS calculada para C₄₉H₄₈ClFN₆O₆S: 902,3029; hallada 452,1575 (M+2H).

Ejemplo 830 (2R)-2-[[[(5R_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de etilo

A partir del ejemplo 826 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 830.

10 HRMS calculada para C₄₉H₄₈ClFN₆O₆S: 902,3029; hallada 452,1574 (M+2H).

Ejemplo 831 (2S)-2-[[[(5R_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de etilo

A partir del ejemplo 828 y utilizando el Procedimiento General (XXa), se obtuvo el Ejemplo 831.

HRMS calculada para C₄₉H₄₈ClFN₆O₆S: 902,3029; hallada 903,3066 (M+H).

15 **Ejemplo 832** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-[2-[[2-(2-hidroximetil)fenil]pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico

1 eq. del Ejemplo 857 y 10 eq. de LiOHxH₂O se disolvieron en H₂O : dioxano (10 ml/mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después, la mezcla se acidificó con solución de HCl 1M y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 832.

20

HRMS calculada para C₄₄H₃₉ClFN₅O₆S: 819,2294, hallada: 820,2373 (M+H).

Ejemplo 833 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]hept-2-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

25 319 mg (0,41 mmol) de la Preparación 6v, 256 mg (1,64 mg) de la Preparación 34 y 323 mg (1,23 mmol) de PPh₃ se disolvieron en 4 ml de tolueno seco. Después se añadieron 283 mg (1,23 mmol) de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. La mezcla se agitó a 50°C bajo N₂ hasta que ya no se observó ninguna conversión. El tolueno se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando DCM y MeOH como eluyentes. A este producto intermedio se le añadieron 10 eq. de LiOHxH₂O y dioxano:H₂O 1:1 (15 ml/mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 833 como el diastereoisómero que se eluyó antes.

30

35

HRMS calculada para C₄₈H₄₄ClFN₆O₆S: 886,2715., hallada: 444,1449 (M+H).

Ejemplo 834 ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil]-6-yodotieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

1 eq. de la Preparación 30 y 10 eq. de LiOHxH₂O se disolvieron en H₂O : dioxano (10 ml/mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después, la mezcla se acidificó con solución de HCl 1M y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 834 como el diastereoisómero que se eluyó después.

40

45 HRMS calculada para C₄₁H₄₀ClIN₆O₆S: 906,1463, hallada: 454,0789 (M+2H).

Ejemplo 835 ácido (2*R*)-2-[[⁵S_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]fenil}-6-(2-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

5 En un vial de 4 ml se introdujeron 90,7 mg del Ejemplo 834 (0,1 mmol), 26,6 mg de 2-(2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,12 mmol), 97,7 mg de carbonato de cesio (0,3 mmol), 1,12 mg de Pd(OAc)₂ (5 mol%) y 4,25 mg de BuX-Phos (10 mol%). Después se añadieron 0,5 ml de dioxano y 0,5 ml de agua y la mezcla se agitó durante 40 min a 70°C bajo atmósfera de argón. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 835.

10 HRMS calculada para C₄₇H₄₄N₆O₆FSCl: 874,2715, hallada: 438,1430 (M+2H).

Ejemplo 836 ácido (2*R*)-2-[[⁵S_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(3-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

15 En un vial de 4 ml se introdujeron 90,7 mg del Ejemplo 834 (0,1 mmol), 26,6 mg de 2-(3-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,12 mmol), 97,7 mg de carbonato de cesio (0,3 mmol), 1,12 mg de Pd(OAc)₂ (5 mol%) y 4,25 mg de BuX-Phos (10 mol%). Después se añadieron 0,5 ml de dioxano y 0,5 ml de agua y la mezcla se agitó durante 40 min a 70°C bajo atmósfera de argón. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 836.

20 HRMS calculada para C₄₇H₄₄N₆O₆FSCl: 874,2715, hallada: 438,1443 (M+2H).

Ejemplo 837 ácido (2*R*)-2-[[⁵S_a]-5-{3-cloro-2-metoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

25 Utilizando el Procedimiento General (XXXIX) y metanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 837.

HRMS calculada para C₄₇H₄₄N₆O₇FSCl: 890,2665, hallada: 446,1408 y 446,1416 para los dos diastereoisómeros.

Ejemplo 838 ácido (2*R*)-2-[[⁵S_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[2-(²H₃)metiloxi]fenil]pirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoico

30 1 eq. del Ejemplo 839 y 10 eq. de LiOHxH₂O se disolvieron en H₂O : dioxano (10 ml/mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después, la mezcla se acidificó con solución de HCl 1M y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 838.

35 HRMS calculada para C₄₇H₄₁ClD₃FN₆O₆S: 877,2904, hallada: 878,2997 (M+H).

Ejemplo 839 (2*R*)-2-[[⁵S_a]-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-{2-[[2-(²H₃)metiloxi]fenil]-pirimidin-4-il)metoxi]fenil}propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General (Ib - Etapa A) y la Preparación 9er como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 839.

40 HRMS calculada para C₄₉H₄₅ClD₃FN₆O₆S: 905,3217, hallada: 906,3288 (M+H).

Ejemplo 840 ácido (2*R*)-2-[[⁵S_a]-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoico

45 1 eq. del Ejemplo 842 y 10 eq. de LiOHxH₂O se disolvieron en H₂O : dioxano (10 ml/mmol) y se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después, la mezcla se acidificó con solución de HCl 1M y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 840.

HRMS calculada para C₃₀H₂₄ClFN₂O₅S: 578,1078, hallada: 579,1140 (M+H).

Ejemplo 841 ácido (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)-propanoico

- 1 eq. del Ejemplo 843 y 10 eq. de LiOHxH₂O se disolvieron en H₂O : dioxano (10 ml/mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después, la mezcla se acidificó con solución de HCl 1M y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 841.

HRMS calculada para C₄₁H₃₂ClFN₄O₆S: 762,1715, hallada: 763,1787 (M+H).

Ejemplo 842 (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno-[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de etilo

- 1,40 g (2,36 mmol) de la Preparación 81, 1,55 g (5,90 mmol) de PPh₃, 250 µl de MeOH y 20 ml de tolueno se enfriaron a 0°C y se añadieron 1,36 g (5,90 mmol) de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano-EtOAc-MeOH como eluyentes para obtener el Ejemplo 842.

- 15 HRMS calculada para C₃₂H₂₆ClFN₂O₅S: 606,1392, hallada: 607,1479 (M+H).

Ejemplo 843 (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno-[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de etilo

- 1,40 g (2,36 mmol) de la Preparación 81, 1,55 g (5,90 mmol) de PPh₃, 1,27 g (5,90 mmol) de la Preparación 9bp y 20 ml de tolueno se enfriaron a 0°C y se añadieron 1,36 g (5,90 mmol) de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía flash utilizando heptano-EtOAc-MeOH como eluyentes para obtener el Ejemplo 843.

HRMS calculada para C₄₃H₃₆ClFN₄O₆S: 790,2028, hallada: 791,2123 (M+H).

Ejemplo 844 (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo

- 25 Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 1 como el ácido apropiado y 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 844.

HRMS calculada para C₄₀H₄₃N₅O₆FSCl: 775,2607, hallada: 776,2689 (M+H).

Ejemplo 845 (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno-[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo

- 30 Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 840 como el ácido apropiado y 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 845.

HRMS calculada para C₃₄H₃₁ClFN₃O₆S: 663,1606, hallada: 664,1709 (M+H).

Ejemplo 846 2,2-dimetilpropanoato de [[(2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-metoxifenil)propanoato]-oxi]metilo

- 35 Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 840 como el ácido apropiado y pivalato de clorometilo como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 846.

HRMS calculada para C₃₆H₃₄ClFN₂O₇S: 692,1759, hallada: 693,1793 (M+H).

Ejemplo 847 (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno-[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de octilo

- 40 Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 841 como el ácido apropiado y 1-bromooctano como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 847.

HRMS calculada para C₄₉H₄₈ClFN₄O₆S: 874,2967, hallada: 875,3002 (M+H).

Ejemplo 848 (2*R*)-2-[[[(5*S*_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno-[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 841 como el ácido apropiado y 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 848.

HRMS calculada para C₄₅H₃₉ClFN₅O₇S: 847,2243, hallada: 848,2276 (M+H).

5 **Ejemplo 849** 2,2-dimetilpropanoato de {{{(2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-([2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi)fenil)propanoíl]oxi)metilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 841 como el ácido apropiado y pivalato de clorometilo como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 849.

HRMS calculada para C₄₇H₄₂ClFN₄O₈S: 876,2396, hallada: 877,2450 (M+H).

10 **Ejemplo 850** (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoato de octilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 1 como el ácido apropiado y 1-bromo-octano como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 850.

HRMS calculada para C₄₄H₅₂ClFN₄O₅S: 802,3331, hallada: 803,3381 (M+H).

15 **Ejemplo 851** (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno-[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoato de octilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 840 como el ácido apropiado y 1-bromo-octano como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 851.

HRMS calculada para C₃₈H₄₀ClFN₂O₅S: 690,2330, hallada: 691,2373 (M+H).

20 **Ejemplo 852** (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno-[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-metoxifenil)propanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 840 como el ácido apropiado y 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 852.

HRMS calculada para C₃₅H₂₈ClFN₂O₈S: 690,1239, hallada: 691,1323 (M+H).

25 **Ejemplo 853** (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-(3-cloro-4-metoxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno-[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-([2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil)propanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 841 como el ácido apropiado y 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 853.

HRMS calculada para C₄₆H₃₆ClFN₄O₉S: 874,1876, hallada: 875,1976 (M+H).

30 **Ejemplo 854** 2,2-dimetilpropanoato de {{{(2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-([2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil)propanoíl]oxi)metilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 114 como el ácido apropiado y pivalato de clorometilo como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 854.

HRMS calculada para C₅₂H₅₁ClF₂N₆O₇S: 976,3196, hallada: 977,3262 (M+H).

35 **Ejemplo 855** (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-([2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil)propanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 114 como el ácido apropiado y 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 855.

HRMS calculada para C₅₁H₄₅ClF₂N₆O₈S: 974,2676, hallada: 488,1406 (M+2H).

40 **Ejemplo 856** (2*R*)-2-(((5*S*_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)-3-[2-([2-(2-(hidroximetil)fenil]-pirimidin-4-il]metoxi)fenil]propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General (Ib) y ácido 2-(hidroximetil)fenilbórico como el ácido bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 856.

HRMS calculada para $C_{49}H_{48}ClFN_6O_6S$: 902,3029, hallada: 903,3076 (M+H).

5 **Ejemplo 857** (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-[2-({2-[2-(hidroximetil)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoato de etilo

Utilizando el Procedimiento General (IIb) y ácido 2-(hidroximetil)fenilbórico como el ácido bórico apropiado, se obtuvo el Ejemplo 857.

HRMS calculada para $C_{46}H_{43}ClFN_5O_6S$: 847,2607, hallada: 848,2649 (M+H).

10 **Ejemplo 858** (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-[2-({2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoato de 1-(acetiloxi)etilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 30 como el ácido apropiado y acetato de 1-yodoetilo (Preparación 35a) como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 858.

HRMS calculada para $C_{51}H_{50}ClFN_6O_8S$: 960,3083, hallada: 481,1627 y 481,1617 para los dos diastereoisómeros (M+2H).

15 **Ejemplo 859** 2,2-dimetilpropanoato de 1-(((2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-[2-({2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoil]oxi)etilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 30 como el ácido apropiado y 2,2-dimetilpropanoato de 1-yodoetilo (Preparación 35b) como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 859.

20 HRMS calculada para $C_{54}H_{56}ClFN_6O_8S$: 1002,3553, hallada: 502,1852 (M+2H).

Ejemplo 860 (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-[2-({2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoato de 1-(propanoiloxi)etilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 30 como el ácido apropiado y propanoato de 1-yodoetilo (Preparación 35c) como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 860.

25 HRMS calculada para $C_{52}H_{52}ClFN_6O_8S$: 974,324, hallada: 488,1701 y 488,1717 para los dos diastereoisómeros (M+2H).

Ejemplo 861 (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-[2-({2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoato de 1-((2-metilpropanoil)oxi)etilo

30 Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 30 como el ácido apropiado y 2-metilpropanoato de 1-yodoetilo (Preparación 35d) como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 861.

HRMS calculada para $C_{53}H_{54}ClFN_6O_8S$: 988,3397, hallada: 495,1767 y 495,1793 para los dos diastereoisómeros (M+2H).

35 **Ejemplo 862** (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-[2-({2-[2-(2-metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 753 como el ácido apropiado y 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 862.

HRMS calculada para $C_{51}H_{47}ClFN_5O_{10}S$: 975,2716, hallada: 488,6412 (M+2H).

40 **Ejemplo 863** (2R)-2-(((5S_a)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-[2-({2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il}metoxi)fenil]propanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 757 como el ácido apropiado y 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 863.

HRMS calculada para C₄₈H₄₀ClF₂N₅O₈S: 919,2254, hallada: 920,2332 (M+H).

Ejemplo 864 (2*R*)-2-[[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-fenil)propanoato de 1-[(metoxiacetil)oxi]etilo

5 Utilizando el Procedimiento General (XXc) y el Ejemplo 30 como el ácido apropiado y la Preparación 35e como el haluro de alquilo apropiado, se obtuvo el Ejemplo 864.

HRMS calculada para C₅₂H₅₂ClFN₆O₉S: 990,3189, hallada: 496,1674 y 496,1678 para los dos diastereoisómeros (M+2H).

Ejemplo 865 ácido (2*R*)-2-[[5-{3-cloro-2-etoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

10 Utilizando el Procedimiento General (XXXIX) y etanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 865.

HRMS calculada para C₄₈H₄₆ClFN₆O₇S: 904,2821, hallada: 453,1487 y 453,1491 para los dos diastereoisómeros.

Ejemplo 866 ácido (2*R*)-2-[[5-{3-cloro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-2-(propan-2-ilo)fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

15 Utilizando el Procedimiento General (XXXIX) e isopropanol como el alcohol apropiado, se obtuvo el Ejemplo 866.

HRMS calculada para C₄₉H₄₈ClFN₆O₇S: 918,2978, hallada: 460,1568 y 460,1573 para los dos diastereoisómeros.

20 **Ejemplo 867** ácido (2*R*)-2-[[5-{3-cloro-2-hidroxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

25 1 eq. de la Preparación 38, 10 eq. de LiOHxH₂O y dioxano:H₂O 1:1 (15 ml/mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después se diluyó con salmuera, se neutralizó con HCl 2M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 867.

HRMS calculada para C₄₆H₄₂ClFN₆O₇S: 876,2509, hallada: 439,1343 (M+2H).

Ejemplo 868 ácido (2*R*)-2-[[5-{3-cloro-2-ciano-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

30 Utilizando el Procedimiento General (XXXVIII) y la Preparación 36 como el derivado de fenol apropiado y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó antes se recogió como Ejemplo 868.

HRMS calculada para C₄₇H₄₁ClFN₇O₆S: 885,2512; hallada 443,6351 (M+2H).

35 **Ejemplo 869** ácido (2*R*)-2-[[5-{3-cloro-2-ciano-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Utilizando el Procedimiento General (XXXVIII) y la Preparación 36 como el derivado de fenol apropiado y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol apropiado, el diastereoisómero que se eluyó después se recogió como Ejemplo 869.

HRMS calculada para C₄₇H₄₁ClFN₇O₆S: 885,2512; hallada 443,6339 (M+2H).

40 **Ejemplo 870** ácido (2*R*)-2-[[5-{3-cloro-2-(metoximetoxi)-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

1 eq. de la Preparación 37 y 10 eq. de LiOHxH₂O se disolvieron en H₂O:dioxano (10 ml/mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente hasta que ya no se observó ninguna conversión. Después, la mezcla se acidificó con solución de HCl 1M y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se

concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en fase inversa utilizando una disolución acuosa de NH_4HCO_3 25 mM y MeCN como eluyentes para obtener el Ejemplo 870.

HRMS calculada para $\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{ClFN}_6\text{O}_8\text{S}$: 920,2770, hallada: 461,1445 y 461,1460 para los dos diastereoisómeros.

- 5 **Ejemplo 871** ácido (2R)-2-[[[(5S_a)-5-(3-cloro-2-metil-4-{2-[4-(2H₃)metilpiperazin-1-il]etoxi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico

Etapa A:

- 10 A una solución de 144 mg (0,162 mmol) del Ejemplo 795 y 66 mg (0,202 mmol, 1,25 eq) de Cs_2CO_3 en 1 ml de DMF se le añadieron 162 ml (0,162 mmol, 1,0 eq.) de solución de (²H₃)yodometano 1M en DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó en HPLC preparativa utilizando agua (NH_4HCO_3 5 mM) y acetonitrilo como eluyentes para obtener (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-[4-(²H₃)metilpiperazin-1-il]etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo en forma de cristales blancos.

Etapa B:

- 15 A una solución de 76 mg (1,0 eq. 0,08384 mmol) de (2R)-2-[(5S_a)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-[4-(²H₃)metilpiperazin-1-il]etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo en 2 ml de dioxano y 1,25 ml de agua se le añadieron 35,2 mg (10,0 eq. 0,838 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la conversión. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 6 utilizando HCl 1N. Después, la mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa utilizando agua (NH_4HCO_3 5 mM) y acetonitrilo como eluyentes para obtener el Ejemplo 871.

HRMS calculada para $\text{C}_{47}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{FN}_6\text{O}_6\text{S}$: 877,2904; hallada 439,6534 (M+2H).

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

EJEMPLO A: Inhibición de Mcl-1 mediante la técnica de polarización de fluorescencia

- 25 La potencia de unión relativa de cada compuesto se determinó mediante Polarización de Fluorescencia (FP). En el método se utilizó un ligando marcado con Fluoresceína (Fluoresceína-βAla-Ahx-A-REIGAQLRRMADDLNAQY-OH; pm 2,765) que se une a la proteína Mcl-1 (de modo que Mcl-1 corresponde al número de acceso primario UniProtKB®: Q07820), lo que condujo a un aumento de la anisotropía medido en unidades de milipolarización (mP) utilizando un lector. La adición de un compuesto que se une de forma competitiva al mismo sitio que el ligando conducirá a una mayor proporción de ligando no unido en el sistema, indicada mediante una disminución de las unidades mP.

- 30 **Método 1:** En primer lugar se preparó una dilución en serie de 11 puntos de cada compuesto en DMSO y 2 μl se transfirieron a una placa de 384 pocillos de fondo plano y bajo nivel de unión (concentración final de DMSO 5%). Después se añadieron 38 μl de tampón (ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazin-etanosulfónico [HEPES] 10 mM, NaCl 150 mM, 0,05% Tween 20, pH 7,4), que contenía el ligando marcado con Fluoresceína (concentración final 1 nM) y proteína Mcl-1 (concentración final 5 nM).

- 35 Las placas de ensayo se incubaron ~ 2 horas a temperatura ambiente antes de medir la FP en un lector Biomek Synergy2 (Ex. 528 nm, Em. 640 nm, punto de corte 510 nm) y calcular las unidades mP. La unión de dosis crecientes del compuesto de ensayo se expresó como un porcentaje de reducción de las mP en comparación con una ventana establecida entre los controles 'solo 5% DMSO' y '100% de inhibición' (10 μM Ejemplo 38). Con el *software* XL-Fit se representaron gráficamente curvas de dosis-respuesta de 11 puntos utilizando un Modelo Logístico de 4 Parámetros (Modelo Dosis-Respuesta Sigmoide) y se determinaron las concentraciones inhibitoras que produjeron una reducción de un 50% de las mP (IC₅₀). Los resultados obtenidos utilizando el Método 1 se presentan más abajo en la Tabla 1; las IC₅₀ de inhibición de Mcl-1 obtenidas utilizando el Método 1 no están subrayadas.

- 40 **Método 2:** En primer lugar se preparó una dilución en serie de 11 puntos de cada compuesto en DMSO y 2 μl se transfirieron a una placa de 384 pocillos de fondo plano y bajo nivel de unión (concentración final de DMSO 5%). Después se añadieron 38 μl de tampón (Na_2PO_4 20 mM, EDTA 1 mM, NaCl₂ 50 mM, pH 7,4), que contenía el ligando marcado con Fluoresceína (concentración final 10 nM) y proteína Mcl-1 (concentración final 10 nM).

Las placas de ensayo se incubaron ~ 2 horas a temperatura ambiente antes de medir la FP en un lector Biomek Synergy2 (Ex. 528 nm, Em. 640 nm, punto de corte 510 nm) y calcular las unidades mP. La unión de dosis crecientes del compuesto de ensayo se expresó como un porcentaje de reducción de las mP en comparación con una ventana establecida entre los controles 'solo 5% DMSO' y '100% de inhibición' (50 μ M ligando no marcado). Con el *software* XL-Fit se representaron gráficamente curvas dosis-respuesta de 11 puntos utilizando un Modelo Logístico de 4 Parámetros (Modelo Dosis-Respuesta Sigmoide) y se determinaron las concentraciones inhibitoras que produjeron una reducción de un 50% de las mP (IC₅₀). Los resultados obtenidos utilizando el Método 2 se presentan más abajo en la Tabla 1; las IC₅₀ de inhibición de Mcl-1 obtenidas utilizando el Método 2 están subrayadas.

10 Los resultados muestran que los compuestos de la invención inhiben la interacción entre la proteína Mcl-1 y el péptido fluorescente arriba descrito.

EJEMPLO B: Citotoxicidad *in vitro*

Se llevaron a cabo estudios de citotoxicidad en la línea tumoral de mieloma múltiple H929.

15 Las células se distribuyen sobre microplacas y se exponen a los compuestos de ensayo durante 48 horas. La viabilidad celular se cuantifica mediante un ensayo colorimétrico, el Ensayo de Tetrazolio en Microcultivo (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

Los resultados se expresan en IC₅₀ (la concentración del compuesto que inhibe la viabilidad celular en un 50%) y se presentan más abajo en la Tabla 1.

Los resultados muestran que los compuestos de la invención son citotóxicos.

20

Tabla 1: IC₅₀ de inhibición de Mcl-1 (ensayo de polarización de fluorescencia) y de citotoxicidad para células H929*Nota: Las IC₅₀ de la inhibición de Mcl-1 obtenidas utilizando el Método 2 están subrayadas*

	IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (μM) MTT H929		IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (μM) MTT H929
Ejemplo 1	8,0E-08	0,16	Ejemplo 29	3,3E-09	0,007
Ejemplo 2	1,2E-08	0,136	Ejemplo 30	2,8E-09	0,003
Ejemplo 3	8,9E-09	0,114	Ejemplo 31	5,6E-09	0,012
Ejemplo 4	1,6E-08	0,192	Ejemplo 32	4,8E-09	0,006
Ejemplo 5	6,2E-09	0,418	Ejemplo 33	7,8E-09	0,017
Ejemplo 6	4,9E-09	0,332	Ejemplo 34	3,3E-09	0,004
Ejemplo 7	8,6E-09	0,066	Ejemplo 35	4,8E-09	0,027
Ejemplo 8	1,6E-08	0,145	Ejemplo 36	1,1E-08	0,015
Ejemplo 9	9,3E-09	0,363	Ejemplo 37	6,0E-09	0,014
Ejemplo 10	9,7E-09	0,275	Ejemplo 38	1,9E-09	0,016
Ejemplo 11	4,4E-08	0,13	Ejemplo 39	4,8E-09	0,015
Ejemplo 12	1,6E-08	0,076	Ejemplo 40	5,6E-09	0,008
Ejemplo 13	2,2E-08	0,146	Ejemplo 41	2,9E-09	0,007
Ejemplo 14	1,3E-08	0,168	Ejemplo 42	3,2E-09	0,012
Ejemplo 15	3,7E-08	0,494	Ejemplo 43	9,8E-09	0,465
Ejemplo 16	5,9E-09	0,095	Ejemplo 44	4,8E-09	0,006
Ejemplo 17	1,2E-08	0,062	Ejemplo 45	6,7E-09	0,009
Ejemplo 18	8,3E-09	0,076	Ejemplo 46	7,3E-09	0,024
Ejemplo 19	4,4E-09	0,064	Ejemplo 47	7,8E-09	0,005
Ejemplo 20	6,4E-09	0,08	Ejemplo 48	1,1E-08	0,122
Ejemplo 21	1,6E-08	0,162	Ejemplo 49	2,5E-09	0,012
Ejemplo 22	8,3E-09	0,092	Ejemplo 50	7,6E-09	0,076
Ejemplo 23	2,4E-08	0,054	Ejemplo 51	3,5E-09	0,038
Ejemplo 24	8,1E-09	0,012	Ejemplo 52	5,6E-09	0,014
Ejemplo 25	5,6E-09	0,074	Ejemplo 53	3,4E-09	0,015
Ejemplo 26	1,1E-08	0,028	Ejemplo 54	5,7E-09	0,024
Ejemplo 27	6,6E-09	0,045	Ejemplo 55	5,8E-09	0,007
Ejemplo 28	4,5E-09	0,021	Ejemplo 56	4,4E-09	0,022
Ejemplo 57	5,0E-09	0,008	Ejemplo 88	4,2E-09	0,062
Ejemplo 58	4,0E-09	0,01	Ejemplo 89	6,5E-09	0,027
Ejemplo 59	4,0E-09	0,021	Ejemplo 90	3,2E-09	0,058
Ejemplo 60	2,4E-09	0,17	Ejemplo 91	7,3E-09	0,042
Ejemplo 61	6,7E-09	0,01	Ejemplo 92	1,2E-08	ND
Ejemplo 62	3,9E-09	0,008	Ejemplo 93	1,4E-08	0,087
Ejemplo 63	4,5E-09	0,009	Ejemplo 94	1,9E-09	0,085
Ejemplo 64	4,4E-09	0,018	Ejemplo 95	4,2E-09	0,022
Ejemplo 65	1,0E-08	0,043	Ejemplo 96	3,8E-09	0,034
Ejemplo 66	4,6E-09	0,037	Ejemplo 97	3,3E-09	0,075
Ejemplo 67	3,4E-09	0,03	Ejemplo 98	3,3E-07	0,118
Ejemplo 68	9,1E-09	0,035	Ejemplo 99	2,0E-08	ND
Ejemplo 69	9,7E-08	0,114	Ej. 100	1,2E-08	ND
Ejemplo 70	1,6E-09	0,018	Ej. 101	8,0E-09	0,398
Ejemplo 71	9,4E-09	0,032	Ej.102	9,5E-09	ND
Ejemplo 72	9,3E-09	0,04	Ej.103	2,4E-08	0,214
Ejemplo 73	8,3E-09	0,122	Ej.104	7,5E-09	0,386
Ejemplo 74	1,6E-08	0,365	Ej.105	1,2E-08	0,251
Ejemplo 75	4,0E-09	0,11	Ej. 106	1,2E-08	0,195
Ejemplo 76	1,6E-08	0,044	Ej.107	5,3E-09	0,007
Ejemplo 77	5,9E-09	0,042	Ej.108	3,5E-09	0,007
Ejemplo 78	6,6E-09	0,033	Ej.109	8,4E-09	0,108
Ejemplo 79	1,3E-08	0,168	Ej. 110	4,3E-09	0,022
Ejemplo 80	4,5E-09	0,035	Ej.111	3,3E-09	0,008
Ejemplo 81	7,6E-09	0,034	Ej.112	5,6E-09	0,011
Ejemplo 82	5,1E-09	0,078	Ej.113	2,6E-09	0,005
Ejemplo 83	5,1E-09	0,016	Ej.114	2,1E-09	0,005

ES 2 594 377 T3

	IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (μM) MTT H929		IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (μM) MTT H929
Ejemplo 84	3,8E-09	0,018	Ej.115	2,6E-09	0,003
Ejemplo 85	3,6E-09	0,063	Ej. 116	2,9E-09	0,007
Ejemplo 86	2,9E-09	0,063	Ej. 117	6,1E-09	0,008
Ejemplo 87	7,0E-09	0,274	Ej.118	5,5E-09	0,006
Ej. 119	4,8E-09	0,02	Ej. 150	9,3E-09	0,027
Ej. 120	3,8E-09	0,003	Ej. 151	3,6E-09	0,309
Ej. 121	5,6E-09	0,015	Ej. 152	9,9E-09	0,19
Ej. 122	3,8E-09	0,01	Ej. 153	5,0E-09	0,146
Ej. 123	4,3E-09	0,002	Ej. 154	6,6E-09	0,1
Ej. 124	4,3E-09	0,024	Ej. 155	7,6E-09	0,189
Ej. 125	7,3E-09	0,354	Ej. 156	7,0E-09	0,092
Ej. 126	1,4E-08	0,7	Ej. 157	7,0E-09	0,286
Ej. 127	2,0E-08	0,558	Ej. 158	4,6E-09	0,033
Ej. 128	4,0E-09	0,018	Ej. 159	9,8E-09	0,246
Ej. 129	2,2E-09	0,069	Ej. 160	5,0E-09	0,021
Ej. 130	3,4E-09	0,065	Ej. 161	3,9E-09	0,081
Ej. 131	7,9E-09	0,039	Ej. 162	9,9E-09	0,027
Ej. 132	4,8E-09	0,102	Ej. 163	1,2E-08	0,047
Ej. 133	3,4E-09	0,099	Ej. 164	8,2E-09	0,046
Ej. 134	1,3E-08	0,193	Ej. 165	1,6E-06	ND
Ej. 135	8,6E-09	0,005	Ej. 166	6,0E-09	0,036
Ej. 136	7,7E-09	0,015	Ej. 167	4,6E-09	0,01
Ej. 137	5,5E-09	0,007	Ej. 168	2,8E-09	0,025
Ej. 138	8,9E-09	0,013	Ej. 169	9,0E-09	0,009
Ej. 139	8,5E-08	0,636	Ej. 170	5,3E-09	0,006
Ej. 140	2,2E-08	0,205	Ej. 171	4,1E-09	0,003
Ej. 141	3,1E-08	0,27	Ej. 172	3,0E-09	0,004
Ej. 142	4,2E-08	1,67	Ej. 173	3,1E-09	0,004
Ej. 143	2,6E-08	1,61	Ej. 174	2,3E-09	0,005
Ej. 144	1,6E-08	1,6	Ej. 175	3,9E-09	0,003
Ej. 145	1,1E-08	0,293	Ej. 176	3,1E-09	0,016
Ej. 146	3,5E-08	1,16	Ej. 177	2,8E-09	0,005
Ej. 147	2,4E-08	0,787	Ej. 178	6,3E-09	0,002
Ej. 148	3,1E-08	ND	Ej. 179	5,0E-09	0,03
Ej. 149	1,2E-08	0,092	Ej. 180	8,9E-09	0,042
Ej. 181	4,8E-09	0,008	Ej. 212	1,6E-08	0,616
Ej. 182	4,4E-09	0,01,3	Ej. 213	1,8E-08	ND
Ej. 183	5,7E-09	0,012	Ej. 214	9,3E-09	0,897
Ej. 184	6,0E-09	0,022	Ej. 215	8,0E-09	0,203
Ej. 185	4,8E-09	0,012	Ej. 216	8,5E-09	0,217
Ej. 186	4,3E-09	0,013	Ej. 217	5,3E-09	1,48
Ej. 187	2,8E-09	0,02	Ej. 218	6,5E-09	0,805
Ej. 188	6,4E-09	0,005	Ej. 219	9,9E-09	0,191
Ej. 189	5,5E-09	0,034	Ej. 220	9,0E-09	0,277
Ej. 190	7,5E-09	0,037	Ej. 221	6,3E-09	0,059
Ej. 191	6,5E-09	0,063	Ej. 222	7,4E-09	0,314
Ej. 192	7,7E-09	0,848	Ej. 223	1,4E-08	0,346
Ej. 193	5,4E-09	0,116	Ej. 224	3,7E-09	0,049
Ej. 194	8,0E-09	0,058	Ej. 225	8,4E-09	0,105
Ej. 195	5,5E-09	0,311	Ej. 226	2,4E-08	0,311
Ej. 196	5,6E-09	0,076	Ej. 227	2,0E-08	0,192
Ej. 197	5,4E-09	0,07	Ej. 228	2,2E-08	0,166
Ej. 198	7,7E-09	0,002	Ej. 229	4,5E-09	0,134
Ej. 199	6,6E-09	0,28	Ej. 230	1,2E-08	0,312
Ej. 200	6,1E-09	0,106	Ej. 231	1,0E-08	0,116
Ej. 201	5,8E-09	0,027	Ej. 232	9,0E-09	0,046
Ej. 202	3,5E-09	0,009	Ej. 233	3,4E-09	0,099

ES 2 594 377 T3

	IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (μM) MTT H929		IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (μM) MTT H929
Ej. 203	9,1E-09	0,005	Ej. 234	1,1E-08	0,135
Ej. 204	4,9E-09	0,034	Ej. 235	5,1E-09	0,098
Ej. 205	3,8E-09	0,028	Ej. 236	7,4E-09	0,137
Ej. 206	8,0E-09	0,135	Ej. 237	1,5E-08	0,186
Ej. 207	6,5E-09	0,186	Ej. 238	5,9E-09	0,077
Ej. 208	5,5E-09	0,571	Ej. 239	1,1E-08	0,55
Ej. 209	9,8E-09	0,115	Ej. 240	7,2E-09	0,225
Ej. 210	1,0E-08	0,406	Ej. 241	5,5E-09	0,074
Ej. 211	5,2E-09	0,063	Ej. 242	7,3E-09	0,09
Ej. 243	5,6E-09	0,211	Ej. 274	7,7E-09	0,131
Ej. 244	8,6E-09	0,205	Ej. 275	4,5E-09	0,051
Ej. 245	5,8E-09	0,099	Ej. 276	6,2E-09	ND
Ej. 246	9,1E-09	0,324	Ej. 277	4,8E-09	0,07
Ej. 247	8,0E-09	0,022	Ej. 278	6,7E-09	0,202
Ej. 248	6,9E-09	0,015	Ej. 279	8,0E-09	0,406
Ej. 249	4,0E-09	0,023	Ej. 280	4,0E-09	0,071
Ej. 250	3,6E-09	0,499	Ej. 281	7,9E-09	0,081
Ej. 251	6,3E-09	0,035	Ej. 282	4,0E-08	0,601
Ej. 252	4,2E-09	0,009	Ej. 283	2,6E-08	0,25
Ej. 253	3,1E-09	0,041	Ej. 284	4,8E-08	1,79
Ej. 254	3,3E-09	0,044	Ej. 285	1,7E-08	0,588
Ej. 255	7,5E-09	0,018	Ej. 286	7,6E-09	0,508
Ej. 256	4,8E-09	0,006	Ej. 287	8,3E-09	0,667
Ej. 257	5,0E-09	0,019	Ej. 288	1,2E-08	0,086
Ej. 258	6,6E-09	0,069	Ej. 289	1,4E-08	0,18
Ej. 259	5,2E-09	0,07	Ej. 290	5,8E-09	0,097
Ej. 260	6,7E-09	0,033	Ej. 291	3,8E-08	1,3
Ej. 261	1,7E-09	0,018	Ej. 292	9,3E-09	0,192
Ej. 262	3,9E-09	0,023	Ej. 293	8,9E-07	ND
Ej. 263	2,0E-09	0,126	Ej. 294	1,6E-08	0,886
Ej. 264	9,1E-09	0,034	Ej. 295	4,7E-09	0,021
Ej. 265	3,5E-09	0,016	Ej. 296	9,3E-09	ND
Ej. 266	5,7E-09	0,093	Ej. 297	6,6E-09	ND
Ej. 267	8,8E-09	1,6	Ej. 298	1,2E-08	1,14
Ej. 268	8,2E-09	0,086	Ej. 299	1,6E-08	1,03
Ej. 269	1,1E-08	0,069	Ej. 300	3,7E-08	ND
Ej. 270	1,2E-08	0,068	Ej. 301	1,2E-08	0,108
Ej. 271	1,6E-08	0,197	Ej. 302	1,4E-08	1,59
Ej. 272	2,2E-08	0,822	Ej. 303	9,3E-09	0,998
Ej. 273	9,2E-09	0,905	Ej. 304	1,1E-08	1,7
Ej. 305	6,9E-08	1,64	Ej. 336	43,2%@10μM	ND
Ej. 306	1,4E-08	1,12	Ej. 337	3,8E-08	1,87
Ej. 307	8,3E-09	0,998	Ej. 338	3,0E-08	1,04
Ej. 308	5,9E-09	1,5	Ej. 339	18,85%@10μM	ND
Ej. 309	1,0E-08	1,48	Ej. 340	6,7E-07	ND
Ej. 310	1,4E-08	0,26	Ej. 341	3,5E-08	0,706
Ej. 311	1,5E-08	1,59	Ej. 342	3,5E-07	ND
Ej. 312	8,9E-09	1	Ej. 343	2,5E-07	ND
Ej. 313	1,0E-08	0,886	Ej. 344	1,6E-08	0,22
Ej. 314	6,9E-09	1,82	Ej. 345	8,6E-09	0,322
Ej. 315	2,2E-08	ND	Ej. 346	1,7E-08	0,063
Ej. 316	7,7E-09	1,46	Ej. 347	1,4E-08	0,25
Ej. 317	1,8E-08	0,852	Ej. 348	2,1E-08	0,346

ES 2 594 377 T3

	IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (μM) MTT H929		IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (μM) MTT H929
Ej. 318	3,0E-08	ND	Ej. 349	2,7E-08	2,46
Ej. 319	1,5E-08	0,834	Ej. 350	2,8E-08	ND
Ej. 320	6,5E-09	0,471	Ej. 351	1,5E-08	0,526
Ej. 321	6,0E-09	ND	Ej. 352	1,4E-08	0,91
Ej. 322	4,3E-09	0,113	Ej. 353	2,8E-08	ND
Ej. 323	8,8E-09	ND	Ej. 354	1,1E-08	0,544
Ej. 324	1,5E-08	0,254	Ej. 355	3,0E-08	ND
Ej. 325	5,2E-08	ND	Ej. 356	1,1E-08	ND
Ej. 326	7,9E-09	ND	Ej. 357	5,5E-07	3,39
Ej. 327	1,5E-08	ND	Ej. 358	9,5E-09	1,61
Ej. 328	5,0E-09	3,03	Ej. 359	6,6E-09	0,336
Ej. 329	6,0E-08	3,31	Ej. 360	2,0E-07	ND
Ej. 330	8,3E-09	1,17	Ej. 361	7,1E-07	ND
Ej. 331	6,0E-09	0,394	Ej. 362	2,6E-08	1
Ej. 332	1,3E-08	ND	Ej. 363	7,7E-09	0,071
Ej. 333	7,9E-07	ND	Ej. 364	5,1E-09	0,052
Ej. 334	1,4E-08	0,968	Ej. 365	5,9E-09	0,026
Ej. 335	1,2E-08	0,217	Ej. 366	8,6E-09	0,346
Ej. 367	3,2E-09	0,015	Ej. 398	1,5E-06	23,8
Ej. 368	1,4E-08	0,005	Ej. 399	1,4E-08	ND
Ej. 369	5,1E-09	0,009	Ej. 400	8,4E-08	14,4
Ej. 370	8,7E-09	0,018	Ej. 401	4,9E-08	22,3
Ej. 371	5,6E-09	0,027	Ej. 402	6,6E-08	10,4
Ej. 372	9,7E-09	0,018	Ej. 403	1,4E-08	ND
Ej. 373	4,6E-09	0,012	Ej. 404	5,7E-08	21,6
Ej. 374	9,2E-09	0,038	Ej. 405	7,4E-09	ND
Ej. 375	5,6E-09	0,081	Ej. 406	3,5E-08	21,9
Ej. 376	2,0E-09	0,076	Ej. 407	1,1E-07	7,33
Ej. 377	3,8E-09	0,047	Ej. 408	26,25%@10μM	15,9
Ej. 378	3,2E-09	0,202	Ej. 409	2,0E-07	ND
Ej. 379	1,3E-08	0,174	Ej. 410	2,2E-06	ND
Ej. 380	1,1E-08	0,162	Ej. 411	3,4E-08	19
Ej. 381	1,3E-08	0,119	Ej. 412	5,1E-08	28,7
Ej. 382	7,1E-09	0,033	Ej. 413	1,3E-08	15,8
Ej. 383	5,6E-09	0,03	Ej. 414	21,35%@10μM	27,2
Ej. 384	3,8E-09	0,053	Ej. 415	5,0E-08	6,41
Ej. 385	3,5E-09	0,048	Ej. 416	7,0E-07	ND
Ej. 386	1,0E-08	0,075	Ej. 417	1,5E-07	ND
Ej. 387	4,0E-09	0,202	Ej. 418	5,6E-08	13,3
Ej. 388	2,3E-08	ND	Ej. 419	3,4E-08	21,5
Ej. 389	1,2E-06	ND	Ej. 420	4,0E-08	15,6
Ej. 390	4,0E-08	20	Ej. 421	38,1%@10μM	ND
Ej. 391	3,7E-08	22,1	Ej. 422	1,4E-08	14,4
Ej. 392	3,0E-08	17,1	Ej. 423	5,3E-08	ND
Ej. 393	4,1E-08	16,6	Ej. 424	9,6E-08	ND
Ej. 394	3,4E-08	ND	Ej. 425	9,6E-09	ND
Ej. 395	1,6E-08	ND	Ej. 426	4,6E-09	ND
Ej. 396	9,9E-08	16,1	Ej. 427	4,7E-09	ND
Ej. 397	8,0E-09	15,7	Ej. 428	7,5E-09	ND
Ej. 429	5,3E-08	ND	Ej. 460	1,3E-07	6,82
Ej. 430	1,4E-07	15,5	Ej. 461	8,5E-08	4,86
Ej. 431	3,2E-08	ND	Ej. 462	3,7E-05	ND

ES 2 594 377 T3

	IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (µM) MTT H929		IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (µM) MTT H929
Ej. 432	6,8E-08	13,6	Ej. 463	4,6E-08	5,11
Ej. 433	ND	ND	Ej. 464	<u>3,9E-07</u>	ND
Ej. 434	1,7E-07	11,3	Ej. 465	<u>2,5E-08</u>	2,06
Ej. 435	3,2E-07	11,1	Ej. 466	3,9E-08	3,35
Ej. 436	<u>2,9E-08</u>	15,1	Ej. 467	1,1E-08	0,502
Ej. 437	4,5E-08	20,3	Ej. 468	8,6E-09	2,02
Ej. 438	<u>8,5E-08</u>	ND	Ej. 469	1,5E-08	3,06
Ej. 439	<u>2,5E-07</u>	ND	Ej. 470	<u>4,8E-07</u>	ND
Ej. 440	<u>3,0E-07</u>	ND	Ej. 471	<u>6,3E-09</u>	ND
Ej. 441	<u>2,7E-08</u>	ND	Ej. 472	13,05%@10µM	ND
Ej. 442	1,1E-07	20,4	Ej. 473	5,0E-08	ND
Ej. 443	<u>1,8E-08</u>	ND	Ej. 474	<u>5,5E-07</u>	ND
Ej. 444	<u>1,2E-08</u>	ND	Ej. 475	<u>6,8E-09</u>	1,12
Ej. 445	1,3E-07	21	Ej. 476	2,0E-08	1,03
Ej. 446	1,1E-07	25,7	Ej. 477	<u>5,6E-08</u>	2,57
Ej. 447	<u>6,8E-08</u>	ND	Ej. 478	5,3E-07	ND
Ej. 448	<u>4,4E-07</u>	ND	Ej. 479	1,1E-08	ND
Ej. 449	<u>2,8E-08</u>	ND	Ej. 480	2,8E-08	ND
Ej. 450	<u>2,6E-08</u>	ND	Ej. 481	5,4E-09	0,643
Ej. 451	<u>5,8E-07</u>	ND	Ej. 482	7,4E-09	0,004
Ej. 452	<u>3,0E-07</u>	ND	Ej. 483	5,2E-09	0,003
Ej. 453	2,6E-08	3	Ej. 484	3,4E-09	0,014
Ej. 454	1,2E-08	ND	Ej. 485	4,3E-09	0,012
Ej. 455	6,2E-09	0,339	Ej. 486	1,9E-09	0,146
Ej. 456	8,0E-09	0,513	Ej. 487	6,5E-09	0,004
Ej. 457	3,4E-08	ND	Ej. 488	5,4E-09	0,014
Ej. 458	3,2E-08	2,73	Ej. 489	1,2E-09	0,026
Ej. 459	3,7E-06	ND	Ej. 490	3,0E-09	0,018
Ej. 491	28,3%@10µM	ND	Ej. 522	7,5E-08	ND
Ej. 492	9,0E-08	2,19	Ej. 523	<u>1,8E-09</u>	0,532
Ej. 493	<u>5,0E-09</u>	ND	Ej. 524	3,1E-08	0,417
Ej. 494	4,4E-08	2,56	Ej. 525	<u>3,3E-09</u>	0,755
Ej. 495	3,6E-08	1,19	Ej. 526	<u>4,1E-09</u>	0,835
Ej. 496	2,0E-07	3,39	Ej. 527	7,1E-08	0,272
Ej. 497	9,1E-07	5,95	Ej. 528	1,6E-08	0,334
Ej. 498	7,4E-08	ND	Ej. 529	1,3E-08	0,308
Ej. 499	1,0E-07	1,5	Ej. 530	1,2E-07	1,59
Ej. 500	8,0E-08	2,25	Ej. 531	<u>1,5E-09</u>	1,22
Ej. 501	2,8E-07	2,84	Ej. 532	5,9E-08	0,323
Ej. 502	1,9E-08	0,766	Ej. 533	2,8E-08	0,201
Ej. 503	5,0E-07	7,02	Ej. 534	1,6E-08	0,413
Ej. 504	2,9E-08	0,324	Ej. 535	1,3E-07	1,84
Ej. 505	5,8E-08	0,954	Ej. 536	7,7E-08	0,797
Ej. 506	7,5E-08	8,29	Ej. 537	4,3E-08	0,208
Ej. 507	2,2E-07	ND	Ej. 538	4,7E-08	0,672
Ej. 508	3,7E-07	ND	Ej. 539	7,2E-08	0,731
Ej. 509	6,2E-08	1,46	Ej. 540	<u>3,2E-09</u>	0,311
Ej. 510	3,9E-08	0,639	Ej. 541	2,9E-08	0,329
Ej. 511	4,8E-07	ND	Ej. 542	4,3E-07	ND
Ej. 512	1,3E-07	7,42	Ej. 543	4,2E-08	0,766
Ej. 513	3,7E-07	ND	Ej. 544	1,4E-08	0,274
Ej. 514	9,6E-08	1,7	Ej. 545	3,9E-08	1,1
Ej. 515	8,4E-08	2,95	Ej. 546	1,7E-08	0,416

ES 2 594 377 T3

	IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (μM) MTT H929		IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (μM) MTT H929
Ej. 516	1,3E-07	5,07	Ej. 547	3,3E-08	0,475
Ej. 517	5,1E-07	6,09	Ej. 548	1,8E-08	0,497
Ej. 518	3,5E-08	9,18	Ej. 549	1,3E-07	1,5
Ej. 519	2,3E-08	0,523	Ej. 550	4,8E-08	0,203
Ej. 520	4,1E-08	1,13	Ej. 551	2,8E-08	0,201
Ej. 521	2,4E-07	ND	Ej. 552	4,1E-08	0,784
Ej. 553	1,1E-08	0,585	Ej. 584	2,9E-08	0,902
Ej. 554	2,4E-08	0,177	Ej. 585	8,5E-08	2,92
Ej. 555	3,9E-07	ND	Ej. 586	1,4E-06	ND
Ej. 556	1,2E-08	ND	Ej. 587	2,6E-08	0,539
Ej. 557	4,5E-09	0,475	Ej. 588	8,0E-09	0,256
Ej. 558	5,9E-08	0,742	Ej. 589	8,7E-09	0,233
Ej. 559	5,2E-09	0,293	Ej. 590	8,4E-08	ND
Ej. 560	1,1E-08	0,128	Ej. 591	6,5E-08	1,67
Ej. 561	2,7E-08	0,61	Ej. 592	2,4E-06	ND
Ej. 562	5,1E-07	ND	Ej. 593	1,9E-06	ND
Ej. 563	7,4E-08	1,16	Ej. 594	6,1E-09	0,13
Ej. 564	8,5E-10	0,202	Ej. 595	6,2E-09	0,114
Ej. 565	4,8E-07	1,96	Ej. 596	2,7E-09	0,12
Ej. 566	3,0E-08	0,233	Ej. 597	6,2E-09	0,449
Ej. 567	2,1E-08	1,04	Ej. 598	7,8E-09	0,097
Ej. 568	2,5E-08	0,22	Ej. 599	1,1E-08	ND
Ej. 569	3,9E-08	1,73	Ej. 600	4,1E-09	0,031
Ej. 570	2,0E-08	0,324	Ej. 601	1,2E-08	0,133
Ej. 571	4,4E-08	0,559	Ej. 602	3,7E-09	0,156
Ej. 572	1,9E-08	0,394	Ej. 603	5,0E-09	0,036
Ej. 573	1,1E-08	0,366	Ej. 604	5,7E-09	0,064
Ej. 574	24,3%@10μM	ND	Ej. 605	8,2E-09	0,254
Ej. 575	46,8%@10μM	ND	Ej. 606	4,0E-09	0,064
Ej. 576	6,2E-08	1,51	Ej. 607	3,5E-09	0,04
Ej. 577	7,6E-09	0,119	Ej. 608	4,2E-09	0,021
Ej. 578	3,8E-08	0,347	Ej. 609	3,5E-09	0,063
Ej. 579	8,5E-09	0,463	Ej. 610	3,5E-09	0,091
Ej. 580	3,7E-08	ND	Ej. 611	3,9E-09	0,23
Ej. 581	4,2E-07	ND	Ej. 612	3,5E-09	0,02
Ej. 582	8,4E-08	ND	Ej. 613	3,5E-09	0,158
Ej. 583	1,1E-07	ND	Ej. 614	8,4E-09	ND
Ej. 615	8,0E-10	0,292	Ej. 646	2,1E-08	0,298
Ej. 616	4,0E-09	0,07	Ej. 647	2,3E-08	0,498
Ej. 617	5,4E-09	0,277	Ej. 648	1,4E-08	ND
Ej. 618	5,6E-09	ND	Ej. 649	2,3E-08	0,341
Ej. 619	7,0E-09	0,336	Ej. 650	5,1E-08	ND
Ej. 620	5,9E-09	0,532	Ej. 651	6,8E-09	0,282
Ej. 621	5,3E-09	0,095	Ej. 652	4,7E-09	0,059
Ej. 622	1,1E-08	0,109	Ej. 653	1,6E-08	ND
Ej. 623	67,8%@10μM	ND	Ej. 654	4,0E-08	2,08
Ej. 624	26,95%@10μM	ND	Ej. 655	2,6E-08	ND
Ej. 625	74,85%@10μM	0,62	Ej. 656	6,1E-08	0,523
Ej. 626	39,45%@10μM	ND	Ej. 657	2,1E-08	ND
Ej. 627	4,9E-07	ND	Ej. 658	1,8E-08	1,71
Ej. 628	33,2%@10μM	ND	Ej. 659	2,2E-08	ND
Ej. 629	14,95%@10μM	ND	Ej. 660	5,1E-08	ND

ES 2 594 377 T3

	IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (μM) MTT H929		IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (μM) MTT H929
Ej. 630	27,95%@10μM	ND	Ej. 661	1,0E-07	ND
Ej. 631	56% @ 10 μM	ND	Ej. 662	2,7E-07	ND
Ej. 632	41,8% @ 10μM	ND	Ej. 663	2,5E-08	ND
Ej. 633	40,2%@ 10μM	ND	Ej. 664	3,86E-08	2,08
Ej. 634	10,7%@ 10 μM	ND	Ej. 665	3,9E-06	ND
Ej. 635	50,75%@10μM	ND	Ej. 666	7,7E-08	ND
Ej. 636	71,7%@1000 μM	ND	Ej. 667	2,1E-06	ND
Ej. 637	5,9% @ 10 μM	ND	Ej. 668	1,1E-08	0,13
Ej. 638	34,5%@ 10 μM	ND	Ej. 669	4,9E-09	0,108
Ej. 639	66,25%@10μM	ND	Ej. 670	3,2E-09	0,027
Ej. 640	42,4% @10 μM	ND	Ej. 671	6,9E-09	0,107
Ej. 641	9,6E-07	ND	Ej. 672	4,3E-09	0,019
Ej. 642	11% @ 10 μM	ND	Ej. 673	1,1E-08	0,576
Ej. 643	6,6E-07	0,303	Ej. 674	2,1E-08	ND
Ej. 644	3,7E-07	0,248	Ej. 675	2,2E-08	ND
Ej. 645	2,2E-08	ND	Ej. 676	3,6E-05	ND
Ej. 677	2,2E-06	ND	Ej. 708	9,6E-09	0,055
Ej. 678	1,8E-06	ND	Ej. 709	3,2E-08	0,518
Ej. 679	8,9E-07	ND	Ej. 710	2,4E-09	0,384
Ej. 680	2,8E-05	ND	Ej. 711	3,7E-09	0,591
Ej. 681	6,7E-09	ND	Ej. 712	4,1E-07	ND
Ej. 682	5,1E-07	ND	Ej. 713	1,6E-08	ND
Ej. 683	3,3E-06	ND	Ej. 714	3,4E-08	0,188
Ej. 684	1,9E-08	2,23	Ej. 715	1,6E-09	ND
Ej. 685	1,2E-08	ND	Ej. 716	1,5E-06	ND
Ej. 686	1,0E-06	ND	Ej. 717	2,7E-08	0,865
Ej. 687	2,9E-08	3,66	Ej. 718	1,2E-08	0,082
Ej. 688	3,3E-07	ND	Ej. 719	2,7E-06	ND
Ej. 689	8,5E-09	0,657	Ej. 720	4,4E-09	ND
Ej. 690	2,3E-08	0,178	Ej. 721	7,6E-08	ND
Ej. 691	9,6E-09	0,037	Ej. 722	1,4E-09	0,023
Ej. 692	1,0E-08	0,079	Ej. 723	1,18E-09	0,004
Ej. 693	9,3E-10	0,101	Ej. 724	9,48E-10	0,002
Ej. 694	6,4E-09	0,183	Ej. 725	1,46E-09	0,01
Ej. 695	1,6E-08	0,268	Ej. 726	1,18E-09	0,011
Ej. 696	9,6E-09	0,05	Ej. 727	1,32E-09	0,013
Ej. 697	45,55%@ 1 uM	ND	Ej. 728	1,18E-09	0,003
Ej. 698	7,3E-09	ND	Ej. 729	1,24E-09	0,009
Ej. 699	28,5% @ 1 uM	ND	Ej. 730	9,48E-10	0,005
Ej. 700	1,2E-08	ND	Ej. 731	9,48E-10	0,005
Ej. 701	40,75%@ 1 uM	ND	Ej. 732	1,27E-09	0,013
Ej. 702	9,4E-09	ND	Ej. 733	9,48E-10	0,005
Ej. 703	9,3E-09	0,03	Ej. 734	9,48E-10	0,006
Ej. 704	9,9E-09	0,025	Ej. 735	9,48E-10	0,007
Ej. 705	1,7E-08	0,02	Ej. 736	2,58E-09	ND
Ej. 706	3,6E-09	0,04	Ej. 737	1,43E-08	ND
Ej. 707	1,4E-08	0,042	Ej. 738	3,78E-09	0,103
Ej. 739	2,32E-09	0,093	Ej. 770	1,01E-09	0,010
Ej. 740	5,04E-09	ND	Ej. 771	1,04E-09	0,019
Ej. 741	9,48E-10	0,002	Ej. 772	9,48E-10	0,010
Ej. 742	9,48E-10	0,002	Ej. 773	1,25E-09	0,017
Ej. 743	9,48E-10	0,005	Ej. 774	9,48E-10	0,009

ES 2 594 377 T3

	IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (μM) MTT H929		IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (μM) MTT H929
Ej. 744	9,48E-10	0,042	Ej. 775	3,55E-09	0,039
Ej. 745	9,48E-10	0,003	Ej. 776	9,48E-10	0,007
Ej. 746	3,5E-09	0,111	Ej. 777	1,12E-09	0,008
Ej. 747	3,6E-09	0,0263	Ej. 778	1,09E-09	0,013
Ej. 748	1,21E-08	ND	Ej. 779	1,86E-09	0,056
Ej. 749	8,24E-09	ND	Ej. 780	7,26E-09	ND
Ej. 750	1,33E-09	0,035	Ej. 781	9,48E-10	0,033
Ej. 751	9,48E-10	0,008	Ej. 782	1,68E-09	0,057
Ej. 752	5,5E-09	0,084	Ej. 783	1,06E-09	0,037
Ej. 753	3,0E-09	0,005	Ej. 784	9,48E-10	0,023
Ej. 754	4,7E-09	0,089	Ej. 785	3,85E-09	ND
Ej. 755	4,65E-09	0,032	Ej. 786	4,95E-09	ND
Ej. 756	0,6,89E-07	ND	Ej. 787	4,71E-07	0,245
Ej. 757	3,95E-09	0,013	Ej. 788	6,74E-07	0,494
Ej. 758	3,53E-07	ND	Ej. 789	3,82E-07	0,206
Ej. 759	9,06E-09	0,054	Ej. 790	1,91E-06	ND
Ej. 760	1,18E-09	0,004	Ej. 791	2,26E-06	ND
Ej. 761	1,07E-07	0,148	Ej. 792	6,44E-06	ND
Ej. 762	1,88E-09	0,014	Ej. 793	5,37E-06	ND
Ej. 763	9,05E-08	ND	Ej. 794	5,35E-06	ND
Ej. 764	1,35E-09	0,019	Ej. 795	8,5E-07	ND
Ej. 765	6,58E-07	ND	Ej. 796	5,16E-07	ND
Ej. 766	3,66E-09	0,037	Ej. 797	2,75E-06	ND
Ej. 767	1,73E-09	0,050	Ej. 798	5,15E-06	ND
Ej. 768	1,04E-09	0,039	Ej. 799	59,6%@ 10 μM	ND
Ej. 769	9,48E-10	0,010	Ej. 800	1,39E-06	ND
Ej. 801	4,37E-06	ND	Ej. 832	3,15E-09	0,004
Ej. 802	2,88E-06	ND	Ej. 833	3,35E-09	ND
Ej. 803	3,14E-06	ND	Ej. 834	ND	ND
Ej. 804	4,68E-05	ND	Ej. 835	2,9E-09	0,002
Ej. 805	53,5% @ 10 μM	ND	Ej. 836	2,8E-09	0,002
Ej. 806	1,63E-06	ND	Ej. 837	2,35E-09	0,003
Ej. 807	52,45%@10μM	ND	Ej. 838	3,15E-09	0,002
Ej. 808	1,72E-07	0,010	Ej. 839	6,91E-07	ND
Ej. 809	6,91E-07	0,047	Ej. 840	1,28E-07	ND
Ej. 810	4,2E-07	0,001	Ej. 841	4,8E-09	ND
Ej. 811	8,55E-09	0,002	Ej. 842	7,65%@ 10 μM	ND
Ej. 812	6,51 E-07	0,103	Ej. 843	23,05%@10μM	ND
Ej. 813	5,47E-09	0,011	Ej. 844	1,67E-06	ND
Ej. 814	6,39E-07	0,314	Ej. 845	7,85%@ 10 μM	ND
Ej. 815	19,95%@10μM	ND	Ej. 846	25,1%@ 10 μM	ND
Ej. 816	1,72E-07	ND	Ej. 847	3,55%@ 10 μM	ND
Ej. 817	4,75E-07	ND	Ej. 848	46,7%@ 10 μM	ND
Ej. 818	1,12E-06	ND	Ej. 849	61,35 @ 10 μM	ND
Ej. 819	1,57E-07	ND	Ej. 850	29,4%@ 10 μM	ND
Ej. 820	1,29E-08	ND	Ej. 851	7,85%@ 10 μM	ND
Ej. 821	3,61E-07	ND	Ej. 852	ND	ND
Ej. 822	2,4E-06	ND	Ej. 853	ND	ND
Ej. 823	1,98E-08	ND	Ej. 854	1,72E-07	ND
Ej. 824	3,82E-08	ND	Ej. 855	ND	ND
Ej. 825	5,82E-07	ND	Ej. 856	9,79E-07	ND
Ej. 826	7,35E-08	ND	Ej. 857	77,85%@10μM	ND
Ej. 827	ND	ND	Ej. 858	2,11E-07	ND

	IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (μM) MTT H929		IC ₅₀ (M) Mcl-1 FP	IC ₅₀ (μM) MTT H929
Ej. 828	2,4E-07	ND	Ej. 859	1,13E-06	ND
Ej. 829	ND	ND	Ej. 860	2,04E-07	ND
Ej. 830	-11,9%@10μM	ND	Ej. 861	5,77E-07	ND
Ej. 831	ND	ND	Ej. 862	ND	ND
Ej. 863	ND	ND	Ej. 868	ND	ND
Ej. 864	2,7E-08	ND	Ej. 869	ND	ND
Ej. 865	ND	ND	Ej. 870	ND	ND
Ej. 866	ND	ND	Ej. 871	ND	ND
Ej. 867	ND	ND			

ND: no determinado

Para los inhibidores parciales se indica el porcentaje de polarización de fluorescencia con una concentración dada del compuesto de ensayo. Por consiguiente, 45,1% @ 10 μM significa que con una concentración del compuesto de ensayo igual a 10 mM se observa una inhibición de la polarización de fluorescencia del 45,1%.

5 EJEMPLO C: Cuantificación de la forma separada de PARP *in vivo*

La capacidad de los compuestos de la invención para inducir la apoptosis, a través de la medición de los niveles de PARP separado, se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células de mieloma múltiple AMO-1. 1·10⁷ células AMO-1 se injertan en posición subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). De 12 a 14 días después del injerto, los animales son tratados con los diversos compuestos por vía intravenosa u oral.

10 Después del tratamiento, las masas tumorales se recuperan y se someten a lisis, y la forma separada del PARP se cuantifica en los lisados tumorales.

La cuantificación se lleva a cabo utilizando la "plataforma Meso Scale Discovery (MSD) ELISA", que analiza específicamente la forma separada de PARP. Se expresa en forma de un factor de activación correspondiente a la relación entre la cantidad de PARP separado en los ratones tratados dividida por la cantidad de PARP separado en los ratones de control.

15

Los resultados (presentados más abajo en la Tabla 2) muestran que los compuestos de la invención pueden inducir apoptosis en células tumorales AMO-1 *in vivo*.

Tabla 2: Cuantificación de la forma separada de PARP *in vivo*

	PARP		PARP		PARP
Ejemplo 30	285,3	Ejemplo 158	125,1	Ejemplo 723	191,2
Ejemplo 31	138,6	Ejemplo 167	230,1	Ejemplo 724	188,9
Ejemplo 32	216,7	Ejemplo 168	179,2	Ejemplo 726	112,5
Ejemplo 41	288,1	Ejemplo 170	144	Ejemplo 729	221
Ejemplo 44	180,4	Ejemplo 171	207,4	Ejemplo 731	175,5
Ejemplo 45	194,3	Ejemplo 172	175,3	Ejemplo 734	126,49
Ejemplo 47	101,1	Ejemplo 174	170,3	Ejemplo 741	244
Ejemplo 49	180,5	Ejemplo 175	155,4	Ejemplo 742	267,2
Ejemplo 52	211,4	Ejemplo 176	133,4	Ejemplo 743	147,3
Ejemplo 53	178,7	Ejemplo 177	233,8	Ejemplo 750	181,6
Ejemplo 55	188,4	Ejemplo 180	238,8	Ejemplo 756	117
Ejemplo 57	198,3	Ejemplo 181	152,6	Ejemplo 757	135,6
Ejemplo 58	181,9	Ejemplo 182	242,5	Ejemplo 762	136,9
Ejemplo 62	391,6	Ejemplo 185	308,8	Ejemplo 774	104,8
Ejemplo 63	177,8	Ejemplo 188	121,6	Ejemplo 781	113,3
Ejemplo 70	184,1	Ejemplo 198	280	Ejemplo 787	131,5
Ejemplo 71	128,3	Ejemplo 202	153,8	Ejemplo 788	144,8
Ejemplo 77	178,2	Ejemplo 209	120,7	Ejemplo 789	135,2
Ejemplo 83	187,6	Ejemplo 256	125,1	Ejemplo 790	282,9
Ejemplo 91	105,5	Ejemplo 290	121	Ejemplo 794	125,6
Ejemplo 95	156,8	Ejemplo 483	411	Ejemplo 808	155
Ejemplo 113	189,8	Ejemplo 485	110,8	Ejemplo 810	122,4
Ejemplo 114	158,2	Ejemplo 487	141,4	Ejemplo 811	117,6
Ejemplo 115	136	Ejemplo 488	175,5	Ejemplo 812	136
Ejemplo 117	188,7	Ejemplo 489	233,2	Ejemplo 814	118,5

	PARP		PARP		PARP
Ejemplo 118	159,8	Ejemplo 490	275,4		
Ejemplo 120	206,8	Ejemplo 623	441,5		
Ejemplo 123	243,8	Ejemplo 638	136,7		
Ejemplo 135	293,3	Ejemplo 639	195,7		
Ejemplo 138	333,9	Ejemplo 722	296,6		

EJEMPLO D: Actividad antitumoral *in vivo*

La actividad antitumoral de los compuestos de la invención se evalúa en un modelo de xenoinjerto de células de mieloma múltiple AMO-1.

- 5 $1 \cdot 10^7$ células AMO-1 se injertan en posición subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID).

De 6 a < 8 días después del injerto, cuando la masa tumoral ha alcanzado aproximadamente 150 mm^3 , los ratones son tratados con los diversos compuestos en un programa diario (tratamiento de 5 días). La masa tumoral se mide dos veces por semana desde el comienzo del tratamiento.

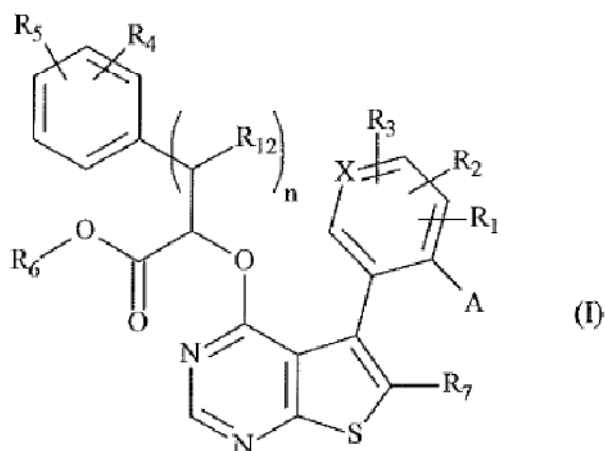
- 10 Los compuestos de la invención tienen actividades antitumorales (regresión tumoral) en el modelo de mieloma múltiple AMO-1 con un $\Delta T/C$ (parámetro de cuantificación de la actividad de un producto, que se define como la relación entre el volumen tumoral del grupo tratado / volumen tumoral del grupo de control no tratado) entre -26 y -100%. Los resultados obtenidos muestran que los compuestos de la invención inducen una regresión tumoral significativa durante el período de tratamiento.

EJEMPLO E: Composición farmacéutica: Pastillas

- | | | |
|----|--|------|
| 15 | 1.000 tabletas que contienen una dosis de 5 mg de un compuesto seleccionado entre los ejemplos 1 a 871 | 5 g |
| | Almidón de trigo | 20 g |
| | Almidón de maíz | 20 g |
| | Lactosa | 30 g |
| 20 | Estearato de magnesio | 2 g |
| | Sílice | 1 g |
| | Hidroxipropilcelulosa | 2 g |

Reivindicaciones

1. Compuesto de fórmula (I):



donde

- 5 ♦ A representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, ciano, -NR₁₀R_{10'}, -Cy₆ o un átomo halógeno,
- 10 ♦ R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, un polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo -S-alquilo(C₁-C₆), ciano, nitro, -alquil(C₀-C₆)-NR₈R_{8'}, -O-Cy₁, -alquil(C₀-C₆)-Cy₁, -alqueno(C₂-C₆)-Cy₁, -alquino(C₂-C₆)-Cy₁, -O-alquil(C₁-C₆)-R₉, -C(O)-OR₈, -O-C(O)-R₈, -C(O)-NR₈R_{8'}, -NR₈-C(O)-R_{8'}, -NR₈-C(O)-OR_{8'}, -alquil(C₁-C₆)-NR₈-C(O)-R_{8'}, -SO₂-NR₈R_{8'}, -SO₂-alquilo(C₁-C₆),
- 15 o los sustituyentes de una de las parejas (R₁, R₂), (R₂, R₃), (R₁, R₃), (R₄, R₅), cuando están insertos sobre dos átomos de carbono adyacentes, forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un anillo aromático o no aromático compuesto por 5 a 7 miembros de anillo que puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el anillo resultante puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, -NR₁₀R_{10'}, -alquil(C₀-C₆)-Cy₁ u oxo,
- 20 ♦ X representa un carbono o un átomo de nitrógeno,
- ♦ R₆ representa un hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₈) lineal o ramificado, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁-C₆), heteroarilalquilo(C₁-C₆),
- 25 ♦ R₇ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, -Cy₃, -alquil(C₁-C₆)-Cy₃, -alqueno(C₂-C₆)-Cy₃, -alquino(C₂-C₆)-Cy₃, -Cy₃-Cy₄, -alquino(C₂-C₆)-O-Cy₃, -Cy₃-alquil(C₀-C₆)-O-alquil(C₀-C₆)-Cy₄, un átomo halógeno, ciano, -C(O)-R₁₁, -C(O)-NR₁₁R_{11'},
- 30 ♦ R₈ y R_{8'} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o -alquil(C₀-C₆)-Cy₁, o (R₈, R_{8'}), junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un anillo aromático o no aromático compuesto por 5 a 7 miembros de anillo que, además del átomo de nitrógeno, puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo representado por un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, entendiéndose que uno o más de los átomos de carbono de los posibles sustituyentes pueden estar deuterados,
- 35 ♦ R₉ representa -Cy₁, -Cy₁-alquil(C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-alquil(C₀-C₆)-O-alquil(C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-alquil(C₀-C₆)-NR₈-alquil(C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-Cy₂-O-alquil(C₀-C₆)-Cy₅, -C(O)-NR₈R_{8'}, -NR₈R_{8'}, -OR₈, -NR₈-C(O)-R_{8'}, -O-alquil(C₁-C₆)-OR₈, -SO₂-R₈, -C(O)-OR₈, -NH-C(O)-NH-R₈,
- 40 ♦ R₁₀, R_{10'}, R₁₁ y R_{11'} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido,
- ♦ R₁₂ representa un hidrógeno o un grupo hidroxilo,

- ♦ Cy₁, Cy₂, Cy₃, Cy₄, Cy₅ y Cy₆ representan, independientemente entre sí, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;
- ♦ n es un número entero igual a 0 o 1,

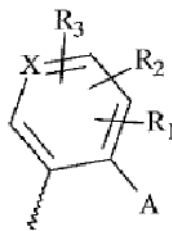
entendiéndose que:

- 5 – "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, bifenilo, indanilo o indenilo,
- "heteroarilo" significa cualquier grupo mono o bicíclico compuesto por 5 a 10 miembros de anillo que posee al menos una fracción aromática y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno,
- 10 – "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico que contiene de 3 a 10 miembros de anillo,
- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono o bicíclico que contiene de 3 a 10 miembros de anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, que puede incluir sistemas de anillo fusionado, puenteado o espiral,

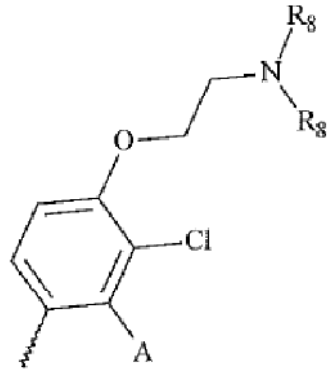
15 pudiendo los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alqueno, alquino, alcoxi estar sustituidos con 1 a 4 grupos seleccionados entre un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquilo(C₁-C₆)-S- opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxo (o N-óxido en caso apropiado), nitro, ciano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R", -NR'R", -(C=NR')-OR", polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, trifluorometoxi o halógeno, entendiéndose que R' y R" representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, y entendiéndose que uno o más de los átomos de carbono de los posibles sustituyentes anteriores pueden estar deuterados,

25 sus enantiómeros, diastereoisómeros y atropoisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos según la reivindicación 1, donde al menos uno de los grupos seleccionados entre R₁, R₂ y R₃ no representa un átomo de hidrógeno.
3. Compuestos según la reivindicación 1, donde n es un número entero igual a 1.
- 30 4. Compuestos según la reivindicación 1, donde A representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un átomo halógeno.
5. Compuestos según la reivindicación 1, donde X representa un átomo de carbono.
6. Compuestos según la reivindicación 1, donde R₁₂ representa un átomo de hidrógeno.
7. Compuestos según la reivindicación 1, donde:

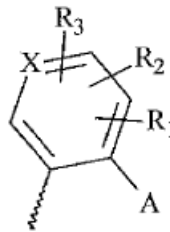


35 representa

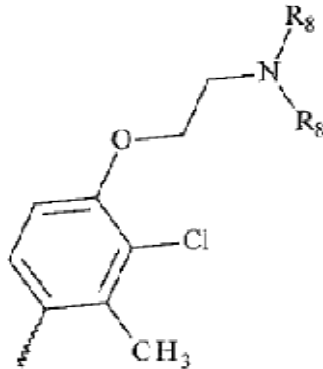


teniendo A, R₈ y R₈' los significados definidos en la reivindicación 1.

8. Compuestos según la reivindicación 1, donde:

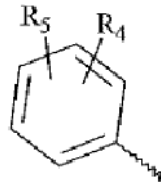


5 representa

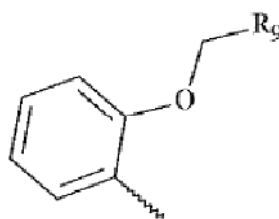


teniendo R₈ y R₈' los significados definidos en la reivindicación 1.

9. Compuestos según la reivindicación 1, donde R₄ representa un grupo alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido o un grupo -O-alquilo(C₁-C₆)-R₉.
- 10 10. Compuestos según la reivindicación 1, donde R₅ representa un átomo de hidrógeno.
11. Compuestos según la reivindicación 1, donde



representa

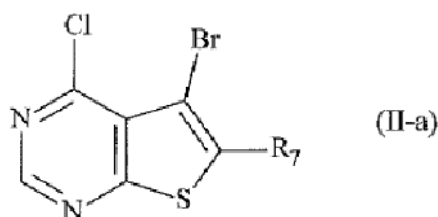


teniendo R₉ el significado definido en la reivindicación 1.

12. Compuestos según la reivindicación 1, donde R₆ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₈) lineal o ramificado opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilalquilo(C₁-C₆).
- 5 13. Compuestos según la reivindicación 1, donde R₇ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquenoilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquinoilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo arilo o heteroarilo.
- 10 14. Compuestos según la reivindicación 1, donde R₈ y R₈' representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o (R₈, R₈'), junto con el átomo de nitrógeno que los porta, forman un anillo no aromático compuesto por 5 a 7 miembros de anillo, que además del átomo de nitrógeno puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo representado por un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado.
- 15 15. Compuestos según la reivindicación 1, donde R₉ representa -Cy₁, -Cy₁-alquilo(C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-alquilo(C₀-C₆)-O-alquilo(C₀-C₆)-Cy₂.
16. Compuestos según la reivindicación 15, donde Cy₁ representa un grupo heteroarilo.
17. Compuestos según la reivindicación 15, donde Cy₂ representa un grupo fenilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazolilo, un grupo morfolinilo, un grupo furanilo o un grupo ciclopropilo.
- 20 18. Compuestos según la reivindicación 15, donde R₉ representa -Cy₁-Cy₂, representando Cy₁ un grupo pirimidinilo y representando Cy₂ un grupo fenilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazolilo, un grupo morfolinilo, un grupo furanilo o un grupo ciclopropilo.
19. Compuestos según la reivindicación 1, que son:
- ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxil}-3-(2-metoxifenil)propanoico,
 - 25 – ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxil}-3-[2-(2-metoxietoxi)fenil]propanoico,
 - ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxil}-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoico,
 - ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxil}-3-[2-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil]propanoico,
 - 30 – ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxil}-3-[2-[[1-metil-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoico,
 - ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxil}-3-[2-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoico,
 - 35 – ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxil}-3-[2-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil]propanoico,
 - ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxil}-3-[2-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metoxi]fenil]propanoico,
 - ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxil}-3-[2-[[2-(etoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil]propanoico,
 - 40 – ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxil}-3-[2-[[2-(propan-2-iloxi)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico,
 - ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxil}-3-[2-[[2-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico,
 - 45 – ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxil}-3-[2-[[2-(2-metoxietil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico,
 - ácido (2R)-2-[[{(5S_a)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxil}-3-[2-[[2-(ciclopropilmetoxi)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico,

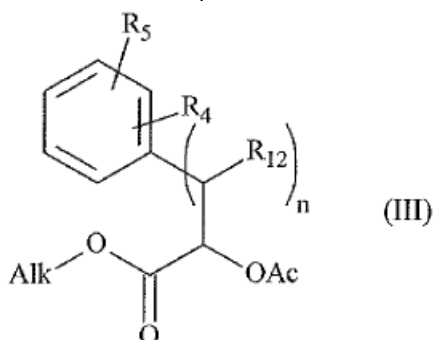
- 5
- ácido (2R)-2-[(6-[4-(benciloxi)fenil]-(5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi]fenil}tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico,
 - ácido (2R)-2-[(5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)-pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico,
 - ácido (2R)-2-[[5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fenilbut-1-in-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico,
 - (2R)-2-[[5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de metilo,
 - 10 - (2R)-2-[[5Sa)-5-{3-cloro-4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de etilo,
 - (2R)-3-{2-[(1-terc.-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[5Sa)-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoato de etilo,
 - 15 - 2,2-dimetilpropanoato de [[(2R)-2-[[5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxi fenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoat]oxi]metilo,
 - (2R)-2-[[5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo,
 - 20 - (2R)-2-[[5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo,
 - (2R)-2-[[5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoato de 2-(2-metoxietoxi)etilo.
 - 25
20. Compuesto según la reivindicación 1, que es ácido (2R)-2-[[5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)-propanoico.
- 30 21. Compuesto según la reivindicación 1, que es ácido (2R)-2-[[5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil)-propanoico.
22. Compuesto según la reivindicación 1, que es ácido (2R)-2-[[5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metoxi]fenil)propanoico.
- 35 23. Compuesto según la reivindicación 1, que es (2R)-2-[[5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil)-propanoato de etilo.
- 40 24. Compuesto según la reivindicación 1, que consiste en ácido (2R)-2-[[5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil)propanoico.
25. Compuesto según la reivindicación 1, que es ácido (2R)-3-{2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]fenil}-2-[[5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]propanoico.
- 45 26. Compuesto según la reivindicación 1, que es ácido (2R)-2-[[5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]metoxi]fenil)-propanoico.
27. Compuesto según la reivindicación 1, que es ácido (2R)-2-[[5Sa)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(4-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)propanoico.
- 50 28. Compuesto según la reivindicación 1, que es ácido (2R)-2-[[5Sa)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-(2-[[2-(3-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)-propanoico.

29. Compuesto según la reivindicación 1, que es ácido (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-ino-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(3-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)-propanoico.
- 5 30. Compuesto según la reivindicación 1, que es ácido (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)-propanoico.
31. Compuesto según la reivindicación 1, que es ácido (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)-propanoico.
- 10 32. Compuesto según la reivindicación 1, que es ácido (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{3-cloro-2-etil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)-propanoico.
33. Compuesto según la reivindicación 1, que es ácido (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{2-bromo-3-cloro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)-propanoico.
- 15 34. Compuesto según la reivindicación 1, que es ácido (2*R*)-2-[[[(5*S_a*)-5-{2,3-dicloro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)-propanoico.
- 20 35. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque como material de partida se utiliza el compuesto de fórmula (II-a):

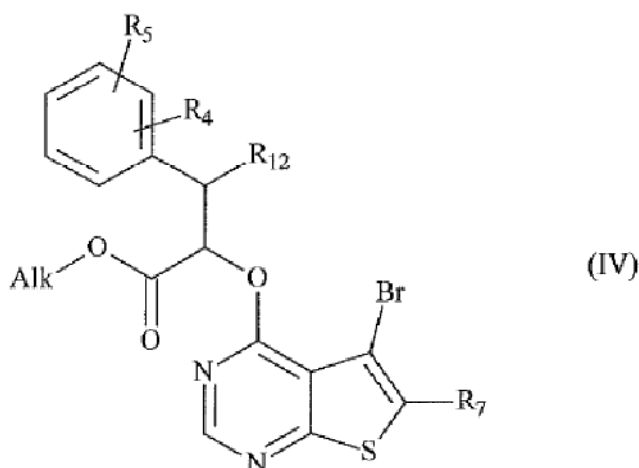


donde R₇ tiene el significado definido en relación con la fórmula (I),

compuesto de fórmula (II-a) que se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (III):

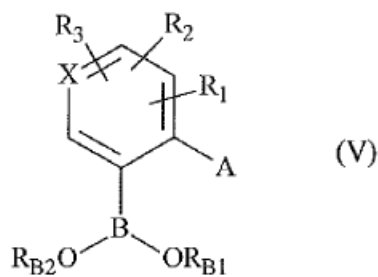


- 25 donde R₄, R₅, R₁₂ y n tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I), y Alk representa un grupo (C₁-C₆)alquilo lineal o ramificado, para obtener el compuesto de fórmula (IV):



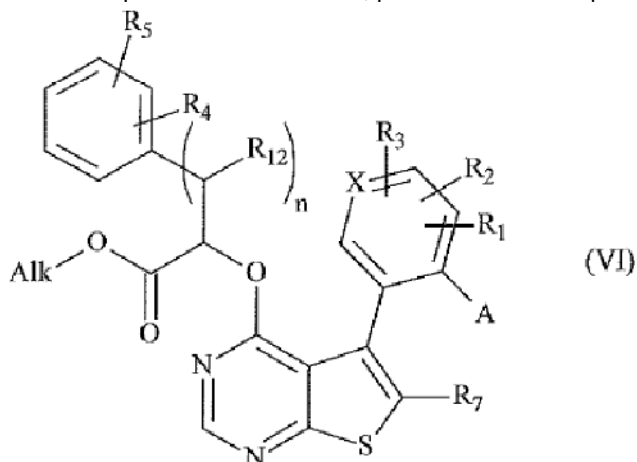
donde R_4 , R_5 , R_7 , R_{12} y n tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I) y Alk tiene el significado anteriormente definido,

compuesto de fórmula (IV) que también se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (V):



5

donde R_1 , R_2 , R_3 , X y A tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I), y R_{B1} y R_{B2} representan hidrógeno, un grupo alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado, o R_{B1} y R_{B2} , junto con el oxígeno que los porta, forman un anillo opcionalmente metilado, para obtener el compuesto de fórmula (VI):



10

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_{12} , X, A y n tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I) y Alk tiene el significado anteriormente definido,

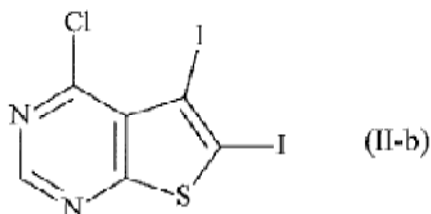
la función de Alk-O-C(O)- éster de dicho compuesto de fórmula (VI) se hidroliza para obtener el ácido carboxílico, que se puede someter a reacción opcionalmente con un alcohol de fórmula R_6OH , en la que R_6 tiene el significado definido en relación con la fórmula (I),

15

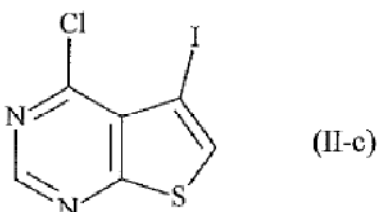
para obtener el compuesto de fórmula (I), que se puede purificar de acuerdo con una técnica de separación convencional, y que, si así se desea, se puede convertir en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que opcionalmente se separa en sus isómeros de acuerdo con una técnica de separación convencional,

entendiéndose que, en cualquier momento considerado apropiado en el curso del procedimiento arriba descrito, algunos grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos de partida o de los productos intermedios de síntesis se pueden proteger y después desproteger y funcionalizar dependiendo de las necesidades de la síntesis.

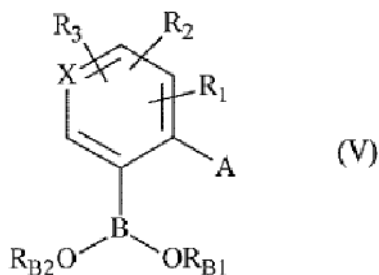
- 5 **36.** Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque como material de partida se utiliza el compuesto de fórmula (II-b):



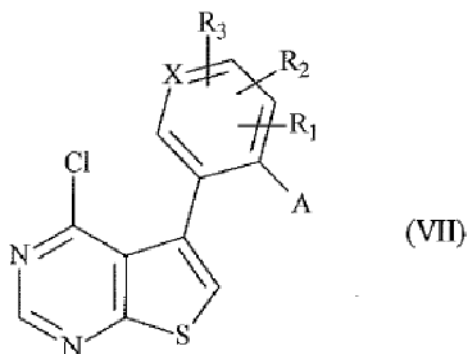
compuesto de fórmula (II-b) que se convierte en el compuesto de fórmula (II-c):



- 10 compuesto de fórmula (II-c) que se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (V):

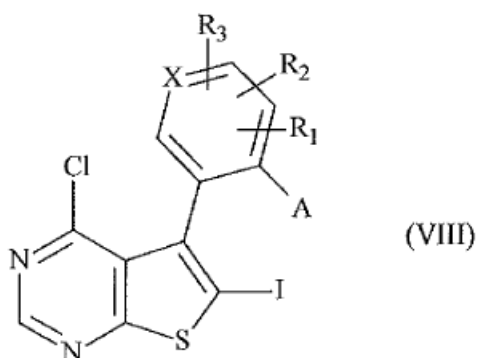


donde R_1 , R_2 , R_3 , X y A tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I), y R_{B1} y R_{B2} representan hidrógeno, un grupo alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado, o R_{B1} y R_{B2} , junto con el oxígeno que los porta, forman un anillo opcionalmente metilado, para obtener el compuesto de fórmula (VII):



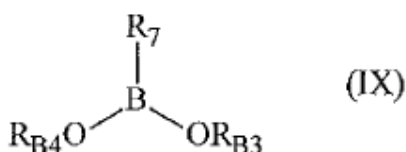
- 15 donde R_1 , R_2 , R_3 , A y X tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I),

compuesto de fórmula (VII) que se somete además a la acción de I_2 en presencia de diisopropilamida de litio para obtener el compuesto de fórmula (VIII):



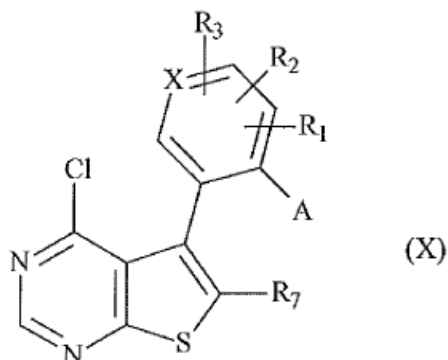
donde R₁, R₂, R₃, A y X tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I),

compuesto de fórmula (VIII) que además se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (IX):



5

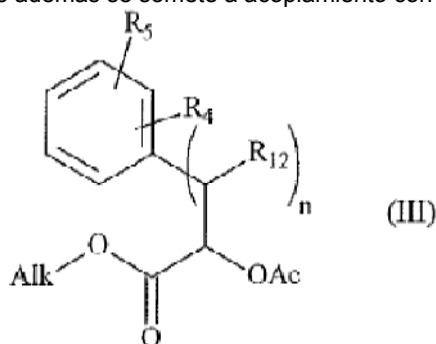
donde R₇ tiene el significado definido en relación con la fórmula (I), y R_{B3} y R_{B4} representan hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o R_{B3} y R_{B4}, junto con el oxígeno que los porta, forman un anillo opcionalmente metilado, para obtener el compuesto de fórmula (X):



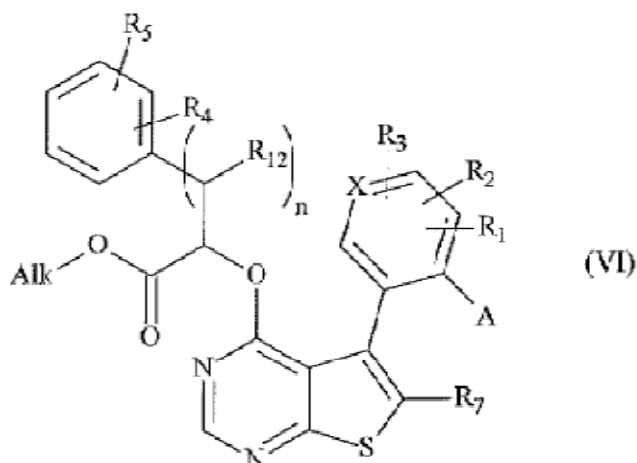
10

donde R₁, R₂, R₃, A, X y R₇ tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I),

compuesto de fórmula (X) que además se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (III):



donde R₄, R₅, R₁₂ y n tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I), y Alk representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, para obtener el compuesto de fórmula (VI):



donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₁₂, X, A y n tienen los significados definidos en relación con la fórmula (I) y Alk tiene el significado anteriormente definido,

5 la función éster de dicho compuesto de fórmula (VI) se hidroliza para obtener el ácido carboxílico, que opcionalmente se puede someter a reacción con un alcohol de fórmula R₆OH, en la que R₆ tiene el significado definido en relación con la fórmula (I),

10 para obtener el compuesto de fórmula (I), que se puede purificar de acuerdo con una técnica de separación convencional, y que, si así se desea, se puede convertir en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que opcionalmente se separa en sus isómeros de acuerdo con una técnica de separación convencional,

entendiéndose que, en cualquier momento considerado apropiado en el curso del procedimiento arriba descrito, algunos grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos de partida o de los productos intermedios de síntesis se pueden proteger y después desproteger y funcionalizar dependiendo de las necesidades de la síntesis.

15 **37.** Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o una sal de adición del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

38. Composición farmacéutica según la reivindicación 37 para su uso como agente proapoptótico.

20 **39.** Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 38 para el tratamiento de cánceres y de enfermedades autoinmunes y del sistema inmunológico.

40. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 39 para el tratamiento de cánceres de vejiga, cerebro, mama y útero, leucemias linfocíticas crónicas, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemias linfoblásticas, leucemias mieloides agudas, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón de células pequeñas.

41. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 37 para la producción de medicamentos para su uso como agentes proapoptóticos.

30 **42.** Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 37 para la producción de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres y de enfermedades autoinmunes y del sistema inmunológico.

43. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 37 para la producción de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres de vejiga, cerebro, mama y útero, leucemias linfocíticas crónicas, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemias linfoblásticas, leucemias mieloides agudas, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón de células pequeñas.

- 5 **44.** Compuesto de la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o sal de adición del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de cánceres de vejiga, cerebro, mama y útero, leucemias linfocíticas crónicas, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemias linfoblásticas, leucemias mieloides agudas, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón de células pequeñas.
- 10 **45.** Uso de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o de una sal de adición del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptables para la producción de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres de vejiga, cerebro, mama y útero, leucemias linfocíticas crónicas, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemias linfoblásticas, leucemias mieloides agudas, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón de células pequeñas.
- 15 **46.** Combinación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 con un agente anticanceroso seleccionado entre agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores del proteasoma, inhibidores de quinasa y anticuerpos.
- 47.** Composición farmacéutica que comprende una combinación según la reivindicación 46 en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 48.** Combinación según la reivindicación 46 para su uso en el tratamiento de cánceres.
- 20 **49.** Uso de una combinación según la reivindicación 46 en la producción de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres.
- 50.** Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 para su uso en el tratamiento de cánceres que requieren radioterapia.