

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 208**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**C07D 513/04** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.08.2012 PCT/GB2012/051992**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2013 WO13024291**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2012 E 12753225 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2744812**

54 Título: **Derivados condensados de pirimidina terapéuticamente activos**

30 Prioridad:

**18.08.2011 GB 201114212**

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

**31.01.2017**

73 Titular/es:

**UCB BIOPHARMA SPRL (50.0%)  
Allée de la Recherche 60  
1070 Brussels, BE y  
KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN, K.U.  
LEUVEN R&D (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BROOKINGS, DANIEL CHRISTOPHER;  
FORD, DANIEL JAMES;  
GHAWALKAR, ANANT RAMRAO;  
HERMAN, JEAN;  
HUANG, QIUYA;  
KULISA, CLAIRE LOUISE;  
LOUAT, THIERRY;  
NEUSS, JUDI CHARLOTTE;  
REUBERSON, JAMES THOMAS y  
VANDERHOYDONCK, BART**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 599 208 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

Derivados condensados de pirimidina terapéuticamente activos

La presente invención se refiere a una clase de derivados condensados de pirimidina, y a su uso en farmacoterapia. Más particularmente, la presente invención proporciona derivados de tieno[2,3-*d*]pirimidina sustituidos con diamina, monocíclicos o bicíclicos. Estos compuestos son beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de trastornos adversos inflamatorios, autoinmunes y oncológicos, en el tratamiento de enfermedades víricas, y en el tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos y células.

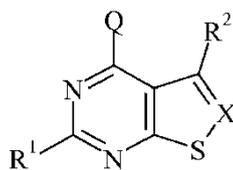
Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser beneficiosos como estándares farmacológicos para uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la investigación de nuevos agentes farmacológicos. Por lo tanto, los compuestos de esta invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detectar compuestos farmacológicamente activos.

El documento WO 2010/103130 describe una familia de derivados de oxazolo[5,4-*d*]pirimidina, tiazolo[5,4-*d*]pirimidina, tieno[2,3-*d*]pirimidina y purina que son activos en una variedad de ensayos, incluyendo el ensayo de la reacción mixta de linfocitos (MLR), y señala que son eficaces para el tratamiento de trastornos inmunes y autoinmunes, y del rechazo de trasplantes de órganos y células. La solicitud de patente internacional también en tramitación PCT/EP2011/058276, publicada el 1 de diciembre de 2011 como WO 2011/147753, describe la misma familia de compuestos como poseedores de una actividad antivírica importante. Además, la solicitud de patente internacional también en tramitación PCT/IB2011/002248, publicada el 22 de marzo de 2012 como WO 2012/035423 (que reclama la prioridad de la solicitud de patente GB 1015411.0), describe la misma familia de compuestos como poseedores de una actividad anticáncer importante.

Sin embargo, nada de la técnica anterior disponible hasta la fecha, describe o sugiere la clase estructural precisa de los derivados condensados de pirimidina proporcionados por la presente invención.

Los compuestos según la presente invención son activos como inhibidores cuando se someten al ensayo de la reacción mixta de linfocitos (MLR). El ensayo MLR es predictivo de inmunodepresión o inmunomodulación. Así, cuando se someten al ensayo MLR, los compuestos de la presente invención presentan un valor  $IC_{50}$  de 10  $\mu$ M o menos, generalmente de 5  $\mu$ M o menos, usualmente de 2  $\mu$ M o menos, típicamente de 1  $\mu$ M o menos, adecuadamente de 500 nM o menos, idealmente de 100 nM o menos, y preferiblemente de 20 nM o menos (los expertos apreciarán que un valor más bajo de  $IC_{50}$  indica un compuesto más activo).

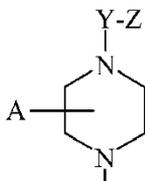
La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



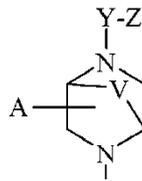
(I)

en donde

Q representa un grupo de la fórmula (Qa) o (Qb):



(Qa)



(Qb)

en la que el asterisco (\*) representa el punto de unión al resto de la molécula;

V representa  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2-$ ;

X representa  $C-R^3$ ;

Y representa un enlace covalente, o un grupo enlazador seleccionado de -C(O)-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)- y -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-;

Z representa hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, hidroxilo, oxo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, haloariloxi, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-amino, arilamino, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino, alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilamino, formilo, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, cicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-carbonilo, heterocicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-carbonilo, carboxi, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilo, arilo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-arilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-heterocicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), heterocicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-ariloxi, alquilen(C<sub>1-3</sub>)-dioxi y *N*-[alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonil]-*N*-[alquil(C<sub>1-6</sub>)]amino;

A representa hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de -OR<sup>a</sup> y -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

R<sup>1</sup> representa -NH<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> representa ciano, hidroxilo, trifluorometilo, -NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> o -CON(OR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>; o R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-amino, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino, alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilamino, formilo, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, carboxi, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilo y dialquil(C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilo;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de -OR<sup>a</sup> y -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

R<sup>a</sup> representa hidrógeno; o R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxi C<sub>1-6</sub> y oxo;

R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> representan independientemente hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

siendo seleccionados los sustituyentes opcionales de R<sup>b</sup>, independientemente de alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, ciano, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-amino y alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino; y

siendo seleccionados los sustituyentes opcionales de R<sup>c</sup>, independientemente de alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo y alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo; o

R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, cuando se consideran junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, representan azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolin-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), aminoalquilo(C<sub>1-6</sub>), ciano, oxo, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, carboxi, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, amino, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino-alquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino, alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilamino y aminocarbonilo; y

R<sup>d</sup> representa hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, oxo, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carboniloxi y dialquil(C<sub>1-6</sub>)-amino;

siendo los grupos arilo citados antes, independientemente seleccionados de fenilo y naftilo;

siendo los grupos heterocicloalquilo citados antes, independientemente seleccionados de azetidínilo, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, pirrolidínilo, indolinilo, tiazolidínilo, imidazolidínilo, tetrahidropiranilo, cromanilo, piperidínilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, piperazínilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo, homopiperazínilo, morfolinilo, benzoxazínilo y tiomorfolinilo; y

siendo los grupos heteroarilo citados antes, independientemente seleccionados de furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, indazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[4,5-*b*]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo y cromenilo.

La presente invención proporciona también un compuesto de la fórmula (I) representada anteriormente, o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

Q representa un grupo de la fórmula (Qa);

R<sup>2</sup> representa ciano, hidroxilo, trifluorometilo, -NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> o -CON(OR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>; o R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se han definido anteriormente;

R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

X, Y, Z, A, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son como se han definido antes.

Cuando se indica que cualquiera de los grupos de los compuestos de la fórmula (I) anterior, está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar insustituido, o sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, dichos grupos estarán insustituidos, o sustituidos con uno o dos sustituyentes.

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de la fórmula (I) serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto de la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención tienen un resto ácido, p. ej. carboxi, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej. sales de sodio o de potasio; sales de metales alcalino-térreos, p. ej. sales de calcio o de magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p. ej. sales de amonio cuaternario.

La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de la fórmula (I) anterior. Dichos solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, p. ej. disolventes hidrocarbonados tales como benceno o tolueno; disolventes clorados tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos tales como éter dietílico o tetrahidrofurano; o disolventes ésteres tales como acetato de etilo. Alternativamente, los solvatos de los compuestos de la fórmula (I) se pueden formar con agua, en cuyo caso serán hidratos.

Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de la invención incluyen grupos alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificados, por ejemplo, grupos alquilo C<sub>1-4</sub>. Los ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo, pentilo y hexilo, de cadena lineal o ramificados. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. Las expresiones derivadas tales como "alcoxi C<sub>1-6</sub>", "alquiltio C<sub>1-6</sub>", "alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilo" y "alquil(C<sub>1-6</sub>)-amino" se deben interpretar en consecuencia.

Los grupos cicloalquilo C<sub>3-7</sub> específicos, que pueden comprender análogos benzo-condensados de los mismos, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo y cicloheptilo.

Un grupo arilo preferido es fenilo.

Los grupos aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

El término "halógeno" como se usa en esta memoria pretende incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, típicamente flúor, cloro o bromo.

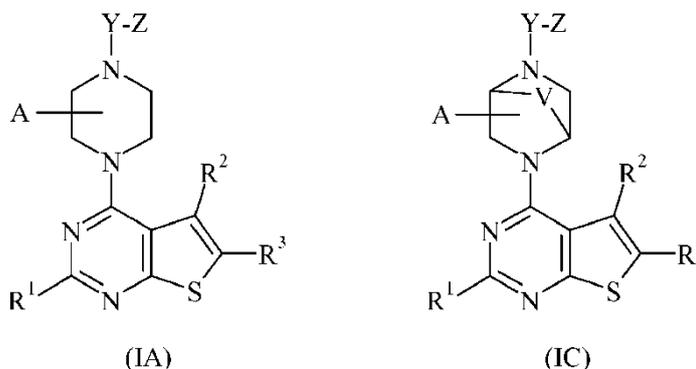
Cuando los compuestos de la fórmula (I) tienen uno o más centros asimétricos, en consecuencia, pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos de la invención tienen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros. Se debe entender que la invención se extiende a todos los dichos enantiómeros y diastereoisómeros, y a mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo los racematos. La fórmula (I) y las fórmulas representadas de aquí en adelante se pretende que representen todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se muestre otra cosa. Además, los compuestos de la fórmula (I) pueden existir como tautómeros, por ejemplo, tautómeros ceto

(CH<sub>2</sub>C=O)↔enol (CH=CHOH) o tautómeros amida (NHC=O)↔hidroxiimina (N=COH). La fórmula (I) y las fórmulas representadas de aquí en adelante se pretende que representen todos los tautómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se muestre otra cosa.

5 Se debe entender que cada átomo individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas de aquí en adelante, pueden estar presentes en realidad en la forma de cualquiera de sus isótopos naturales, siendo preferido el isótopo o isótopos más abundantes. Así, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas de aquí en adelante, puede estar presente como un átomo <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (deuterio) o <sup>3</sup>H (tritio), preferiblemente <sup>1</sup>H. Similarmente, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas de aquí en adelante, puede estar presente como un átomo <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C, preferiblemente <sup>12</sup>C.

10 En una realización particular, Q representa un grupo de la fórmula (Qa) como se ha definido antes. En otra realización, Q representa un grupo de la fórmula (Qb) como se ha definido antes.

Subclases particulares de compuestos de acuerdo con la presente invención, se representan por los compuestos de la fórmula (IA) y (IC):

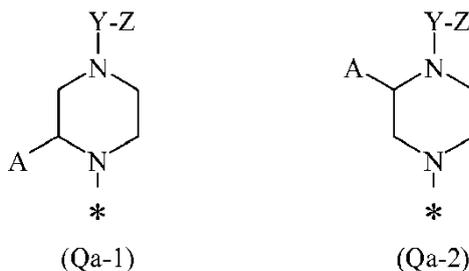


15

en donde V, Y, Z, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido antes.

Una sub-clase específica de compuestos de acuerdo con la presente invención se representa por los compuestos de la fórmula (IA) como se ha definido antes.

20 Cuando Q representa un grupo de la fórmula (Qa) como se ha definido antes, este puede ser un grupo de la fórmula (Qa-1) o (Qa-2):



en la que el asterisco (\*) representa el punto de unión al resto de la molécula; y

Y, Z y A son como se han definido antes.

En una primera realización, Q representa un grupo de la fórmula (Qa-1) como se ha definido antes.

25 En una segunda realización, Q representa un grupo de la fórmula (Qa-2) como se ha definido antes.

En una realización particular, V representa -CH<sub>2</sub>-. Cuando V representa -CH<sub>2</sub>-, el resto bicíclico que contiene el V entero es un sistema de anillos 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

En otra realización, V representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Cuando V representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, el resto bicíclico que contiene el V entero es un sistema de anillos 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano.

30 En una realización adicional, V representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Cuando V representa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, el resto bicíclico que contiene el V entero es un sistema de anillos 6,8-diazabicyclo[3.2.2]nonano.

Típicamente, Y representa un enlace covalente, o un grupo enlazador seleccionado de -C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -

$C(O)N(R^4)$ - y  $-S(O)_2N(R^4)$ ;

Adecuadamente, Y representa un enlace covalente, o un grupo enlazador seleccionado de  $-C(O)$ - y  $-C(O)N(R^4)$ -.

Los valores adecuados de Y incluyen  $-C(O)$ -,  $-S(O)$ -,  $-S(O)_2$ -,  $-C(O)O$ -,  $-C(O)N(R^4)$ - y  $-S(O)_2N(R^4)$ -.

Los valores particulares de Y incluyen  $-C(O)$ -,  $-S(O)_2$ -,  $-C(O)O$ -,  $-C(O)N(R^4)$ - y  $-S(O)_2N(R^4)$ -.

5 Los valores seleccionados de Y incluyen  $-C(O)$ - y  $-C(O)N(R^4)$ -.

En una primera realización, Y representa un enlace covalente. En una segunda realización, Y representa  $-C(O)$ -. En una tercera realización, Y representa  $-S(O)$ -. En una cuarta realización, Y representa  $-S(O)_2$ -. En una quinta realización, Y representa  $-C(O)O$ -. En una sexta realización, Y representa  $-C(O)N(R^4)$ -. En una séptima realización, Y representa  $-S(O)_2N(R^4)$ -.

10 En un aspecto, Z representa hidrógeno. En un aspecto alternativo, Z representa alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalquil( $C_{3-7}$ )-alquilo( $C_{1-6}$ ), arilo, aril-alquilo( $C_{1-6}$ ), heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ , heterocicloalquil( $C_{3-7}$ )-alquilo( $C_{1-6}$ ), heteroarilo o heteroaril-alquilo( $C_{1-6}$ ), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

15 Adecuadamente, Z representa hidrógeno; o alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  o arilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

En una primera realización, Z representa hidrógeno. En una segunda realización, Z representa alquilo  $C_{1-6}$ , cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes. En una tercera realización, Z representa cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes. En una cuarta realización, Z representa cicloalquil( $C_{3-7}$ )-alquilo( $C_{1-6}$ ), cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes. En una quinta realización, Z representa arilo, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes. En una sexta realización, Z representa aril-alquilo( $C_{1-6}$ ), cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes. En una séptima realización, Z representa heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ , cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes. En una octava realización, Z representa heterocicloalquil( $C_{3-7}$ )-alquilo( $C_{1-6}$ ), cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes. En una novena realización, Z representa heteroarilo, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes. En una décima realización, Z representa heteroaril-alquilo( $C_{1-6}$ ), cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

30 Los valores seleccionados de Z incluyen hidrógeno; y metilo, ciclopropilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, ciclopentiletilo, fenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piperaziniletilo, morfoliniletilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, tienilmetilo, piridinilmetilo, furiletilo, indoliletilo, imidazoliletilo, bencimidazoliletilo o piridiniletilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

35 Los valores adecuados de Z incluyen hidrógeno; y metilo, ciclopropilo o fenilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

En una realización particular, Z es distinto de hidrógeno.

40 En una realización, Z está insustituido. En otra realización, Z está sustituido con uno o más sustituyentes, típicamente con uno o dos sustituyentes, como se ha definido antes. En un aspecto de dicha realización, Z está monosustituido. En otro aspecto de dicha realización, Z está disustituido.

45 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales de Z incluyen uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo, alcoxi( $C_{1-6}$ )-arilo, alquil( $C_{1-6}$ )-heterocicloalquilo( $C_{3-7}$ ), heterocicloalquil( $C_{3-7}$ )-alquilo( $C_{1-6}$ ), hidroxilo, hidroxialquilo( $C_{1-6}$ ), alcoxi  $C_{1-6}$ , difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, haloariloxi, alcoxi( $C_{1-6}$ )-ariloxi, alquilendioxi( $C_{1-3}$ ), alquilamino  $C_{1-6}$ , dialquil( $C_{1-6}$ )-amino, *N*-[alcoxi( $C_{2-6}$ )-carbonil]-*N*-[alquil( $C_{1-6}$ )]amino y alcoxi( $C_{2-6}$ )-carbonilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes opcionales de Z incluyen uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloariloxi y dialquil( $C_{1-6}$ )-amino.

50 Los ejemplos típicos de sustituyentes específicos de Z incluyen fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, oxo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, clorofenoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxilo, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo. Ejemplos adicionales incluyen

fenilo, metoxifenilo, metilpiperazinilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo, hidroximetilo, etoxi, metoxifenoxi, metilendioxi, *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-(metil)-amino y *terc*-butoxicarbonilo.

5 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos de Z incluyen fluoro, cloro, ciano, metilo, isopropilo, fenilo, metoxifenilo, metilpiperazinilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, clorofenoxi, metoxifenoxi, metilendioxi, metilamino, dimetilamino, *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-(metil)-amino y *terc*-butoxicarbonilo.

Los ejemplos adecuados de sustituyentes específicos de Z incluyen cloro, ciano, metilo, isopropilo, metoxi, clorofenoxi y dimetilamino.

10 Los valores definitivos de Z incluyen hidrógeno, metilo, fenoximetilo, clorofenoximetilo, metoxifenoximetilo, dimetilaminometilo, ciclopropilo, fenilciclopropilo, metoxifenilciclopropilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, ciclopentiletilo, fenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, clorofenilo, cianofenilo, metilfenilo, isopropilfenilo, metilpiperazinilfenilo, piperidinilmetilfenilo, morfolinilmetilfenilo, metoxifenilo, (cloro)(metoxi)fenilo, (metoxi)(metil)fenilo, dimetoxifenilo, etoxifenilo, difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, metilendioxfenilo, dimetilaminofenilo, bencilo, metilbencilo, metoxibencilo, dimetoxibencilo, metilaminobencilo, dimetilaminobencilo, *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-(metil)-aminobencilo, feniletilo, fluorofeniletilo, metilfeniletilo, hidroxifeniletilo, metoxifeniletilo, (cloro)(metoxi)feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, metil-pirrolidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, *terc*-butoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, metilpiperazinilmetilo, morfolinilmetilo, metilpiperaziniletilo, morfoliniletilo, indolilo, pirazolilo, metilpirazolilo, indazolilo, metilimidazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, piridinilo, hidroximetil-piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, tienilmetilo, piridinilmetilo, furiletilo, indoliletilo, metilimidazoliletilo, bencimidazoliletilo y piridiniletilo.

Valores específicos de Z incluyen hidrógeno, metilo, clorofenoximetilo, ciclopropilo, clorofenilo, cianofenilo, metilfenilo, isopropilfenilo, metoxifenilo y dimetilaminofenilo.

Un valor particular de Z es clorofenoximetilo.

Un valor seleccionado de Z es metoxifenilo, especialmente 4-metoxifenilo.

25 Otro valor seleccionado de Z es (metoxi)(metil)fenilo, especialmente 4-metoxi-2-metilfenilo.

Adecuadamente, A representa hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con -OR<sup>a</sup>.

De modo apropiado, A representa hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con -OR<sup>a</sup>.

Valores ilustrativos de A incluyen hidrógeno, metilo, hidroximetilo y trifluorometilo.

Valores adecuados de A incluyen hidrógeno, metilo y trifluorometilo.

30 Valores seleccionados de A incluyen hidrógeno, metilo e hidroximetilo.

En una realización particular, A representa hidrógeno. En otra realización, A representa trifluorometilo. En una realización adicional, A representa alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de -OR<sup>a</sup> y -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>. En un primer aspecto de dicha realización, A representa alquilo C<sub>1-6</sub> insustituido, especialmente metilo. En un segundo aspecto de dicha realización, A representa alquilo C<sub>1-6</sub> monosustituido con -OR<sup>a</sup> o -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>. En un tercer aspecto de dicha realización, A representa alquilo C<sub>1-6</sub> disustituido con dos sustituyentes independientemente seleccionados de -OR<sup>a</sup> y -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>. En una característica particular del segundo aspecto, A representa alquilo C<sub>1-6</sub> monosustituido con -OR<sup>a</sup>, p. ej. hidroximetilo.

40 Generalmente, R<sup>2</sup> representa ciano, hidroxilo, trifluorometilo, -NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> o -CON(OR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>; o R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

Adecuadamente, R<sup>2</sup> representa -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> o -CON(OR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>; o R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

45 En una primera realización, R<sup>2</sup> representa ciano. En una segunda realización, R<sup>2</sup> representa hidroxilo. En una tercera realización, R<sup>2</sup> representa trifluorometilo. En una cuarta realización, R<sup>2</sup> representa -NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>. En una quinta realización, R<sup>2</sup> representa -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>. En una sexta realización, R<sup>2</sup> representa -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>. En una séptima realización, R<sup>2</sup> representa -CON(OR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>. En una octava realización, R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de dicha realización, R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> insustituido. En un segundo aspecto de dicha realización, R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> monosustituido. En un tercer aspecto de dicha realización, R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> disustituido. En una novena realización, R<sup>2</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de dicha realización, R<sup>2</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub> insustituido. En un segundo aspecto de dicha realización, R<sup>2</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub> monosustituido. En un tercer aspecto de dicha realización, R<sup>2</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub> disustituido. En una décima realización, R<sup>2</sup> representa arilo opcionalmente sustituido. En un primer

- aspecto de dicha realización,  $R^2$  representa arilo insustituido. En un segundo aspecto de dicha realización,  $R^2$  representa arilo monosustituido. En un tercer aspecto de dicha realización,  $R^2$  representa arilo disustituido. En una undécima realización,  $R^2$  representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de dicha realización,  $R^2$  representa heteroarilo insustituido. En un segundo aspecto de dicha realización,  $R^2$  representa heteroarilo monosustituido. En un tercer aspecto de dicha realización,  $R^2$  representa heteroarilo disustituido.
- 5 Cuando  $R^2$  representa alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, los valores adecuados incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes. Los valores seleccionados incluyen metilo, hidroximetilo, cloropropilo e isobutilo. Valores particulares incluyen metilo e isobutilo.
- 10 Cuando  $R^2$  representa cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido, un valor adecuado es ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.
- Cuando  $R^2$  representa arilo opcionalmente sustituido, un valor adecuado es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes. Los valores seleccionados incluyen fenilo, fluorofenilo, clorofenilo y metoxifenilo.
- 15 Cuando  $R^2$  representa heteroarilo opcionalmente sustituido, los valores adecuados incluyen pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tetrazolilo y triazinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes. Los valores adecuados incluyen oxadiazolilo y piridinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes. Los valores seleccionados incluyen metiloxadiazolilo, isopropiloxadiazolilo, *terc*-butiloxadiazolilo y piridinilo.
- 20 En una realización seleccionada,  $R^2$  representa ciano, hidroxilo, trifluorometilo,  $-NR^cCO_2R^d$ ,  $-CO_2R^d$ ,  $-CONR^bR^c$  o  $-CON(OR^a)R^b$ ; o  $R^2$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , ciclohexilo, fenilo, oxadiazolilo o piridinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.
- 25 En una realización adecuada,  $R^2$  representa  $-CO_2R^d$ ,  $-CONR^bR^c$  o  $-CON(OR^a)R^b$ ; o  $R^2$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo o piridinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.
- Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales de  $R^2$  incluyen uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxilo y alcoxi  $C_{1-6}$ .
- 30 Un ejemplo adecuado de un sustituyente opcional de  $R^2$  es halógeno.
- Los ejemplos típicos de sustituyentes específicos de  $R^2$  incluyen uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, etilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, metoxicarbonilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo. Un ejemplo adicional es *terc*-butilo.
- 35 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos de  $R^2$  incluyen uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro, cloro, metilo, isopropilo, *terc*-butilo, hidroxilo y metoxi.
- Un ejemplo adecuado de un sustituyente específico de  $R^2$  es fluoro.
- 40 Los valores seleccionados de  $R^2$  incluyen ciano, hidroxilo, trifluorometilo,  $-NR^cCO_2R^d$ ,  $-CO_2R^d$ ,  $-CONR^bR^c$ ,  $-CON(OR^a)R^b$ , metilo, hidroximetilo, cloropropilo, isobutilo, ciclohexilo, fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, metoxifenilo, metiloxadiazolilo, isopropiloxadiazolilo, *terc*-butiloxadiazolilo y piridinilo.
- Los valores individuales de  $R^2$  incluyen  $-CO_2R^d$ ,  $-CONR^bR^c$ ,  $-CON(OR^a)R^b$ , metilo, isobutilo, fenilo, fluorofenilo y piridinilo.
- 45 Valores particulares de  $R^2$  incluyen ciano y  $-CO_2R^d$ .
- Adecuadamente,  $R^2$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ .
- Valores adecuados de  $R^3$  incluyen hidrógeno y metilo.
- En una realización,  $R^2$  representa hidrógeno. En otra realización,  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $-OR^a$  y  $-NR^bR^c$ . En un aspecto de dicha realización,  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  insustituido, especialmente metilo. En otro aspecto de dicha realización,  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  monosustituido con  $-OR^a$  o  $-NR^bR^c$ . En un aspecto adicional de dicha realización,  $R^2$  representa alquilo  $C_{1-6}$  disustituido con dos sustituyentes independientemente seleccionados de  $-OR^a$  y  $-NR^bR^c$ .
- 50

Adecuadamente, R<sup>4</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

Valores adecuados de R<sup>4</sup> incluyen hidrógeno y metilo.

5 En una realización, R<sup>4</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de -OR<sup>a</sup> y -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>. En un aspecto de dicha realización, R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> insustituido, especialmente metilo. En otro aspecto de dicha realización, R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> monosustituido con -OR<sup>a</sup> o -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>. En un aspecto adicional de dicha realización, R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> disustituido con dos sustituyentes independientemente seleccionados de -OR<sup>a</sup> y -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>.

10 De modo ilustrativo, R<sup>a</sup> representa hidrógeno; o R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) o heteroaril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

Típicamente, R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

Adecuadamente, R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) o heteroaril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

15 De modo apropiado, R<sup>a</sup> representa hidrógeno; o R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

Valores particulares de R<sup>a</sup> incluyen hidrógeno; y metilo, etilo, bencilo e isoindolilpropilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

20 Los valores seleccionados de R<sup>a</sup> incluyen metilo, etilo, bencilo e isoindolilpropilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos de R<sup>a</sup> incluyen metoxi y oxo.

25 En una realización, R<sup>a</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de dicha realización, R<sup>a</sup> representa idealmente alquilo C<sub>1-6</sub> insustituido, especialmente metilo. En otro aspecto de dicha realización, R<sup>a</sup> representa idealmente alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, p. ej. metoxietilo. En otra realización, R<sup>a</sup> representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de dicha realización, R<sup>a</sup> representa arilo insustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de dicha realización, R<sup>a</sup> representa arilo monosustituido. En otra realización, R<sup>a</sup> representa aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, idealmente aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) insustituido, especialmente bencilo. En una realización adicional, R<sup>a</sup> representa heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, R<sup>a</sup> representa heteroaril-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, p. ej. dioxoisoindolilpropilo.

30 Valores específicos de R<sup>a</sup> incluyen metilo, metoxietilo, bencilo y dioxoisoindolilpropilo.

Generalmente, R<sup>a</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

Valores individuales de R<sup>a</sup> incluyen hidrógeno y metilo.

35 En un aspecto particular, R<sup>b</sup> representa hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

Los valores seleccionados de R<sup>b</sup> incluyen hidrógeno; y alquilo C<sub>1-6</sub>, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquilo(C<sub>3-7</sub>) o heterocicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

40 De modo apropiado, R<sup>b</sup> representa hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

Los valores típicos de R<sup>b</sup> incluyen hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>.

45 De modo ilustrativo, R<sup>b</sup> representa hidrógeno o trifluorometilo; o metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, 2-metilpropilo, *tert*-butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, azetidino, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, azetidilmetilo, tetrahydrofurilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, tiazolidinilmetilo, imidazolidiniletilo, piperidinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahydroquinolinilmetilo, piperazinilpropilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piridinilo, indolilmetilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, bencimidazolilmetilo, triazolilmetilo, piridinilmetilo o piridiniletilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

50

Valores representativos de R<sup>b</sup> incluyen hidrógeno; y metilo, etilo, *n*-propilo, bencilo, pirrolidinilo o morfolinilpropilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes. Un valor adicional de R<sup>b</sup> es *terc*-butilo opcionalmente sustituido.

5 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos de R<sup>b</sup> incluyen metoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, hidroxilo, ciano, *terc*-butoxicarbonilo, dimetilamino y *terc*-butoxicarbonilamino.

Un sustituyente particular opcional de R<sup>b</sup> es hidroxilo.

Valores específicos de R<sup>b</sup> incluyen hidrógeno, metilo, metoxietilo, metiltioetilo, metilsulfiniletilo, metilsulfoniletilo, hidroxietilo, cianoetilo, dimetilaminoetilo, *terc*-butoxicarbonilaminoetilo, dihidroxipropilo, bencilo, pirrolidinilo, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilo y morfolinilpropilo. Un valor específico adicional de R<sup>b</sup> es 1,1-dimetil-2-hidroxietilo.

10 En una realización, R<sup>b</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>b</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente metilo. En una realización adicional, R<sup>b</sup> representa hidroxilo-alquilo(C<sub>1-6</sub>), especialmente 1,1-dimetil-2-hidroxietilo.

Valores particulares de R<sup>b</sup> incluyen hidrógeno, metilo y 1,1-dimetil-2-hidroxietilo.

15 Los valores seleccionados de R<sup>c</sup> incluyen hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

En un aspecto particular, R<sup>c</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>.

Los valores representativos de R<sup>c</sup> incluyen hidrógeno; o metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo y piperidinilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

20 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos de R<sup>c</sup> incluyen acetilo y *terc*-butoxicarbonilo.

Valores específicos de R<sup>c</sup> incluyen hidrógeno, metilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo, acetilpiperidinilo y *terc*-butoxicarbonilpiperidinilo.

25 Adecuadamente, R<sup>c</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>. En una realización, R<sup>c</sup> es hidrógeno. En otra realización, R<sup>c</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente metilo o etilo, particularmente metilo. En una realización adicional, R<sup>c</sup> representa cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, p. ej. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Alternativamente, el resto -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> puede representar adecuadamente azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolín-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolín-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

30 Los ejemplos seleccionados de sustituyentes específicos del resto heterocíclico -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> incluyen metilo, metilsulfonilo, hidroxilo, hidroximetilo, aminometilo, ciano, oxo, acetilo, carboxi, etoxicarbonilo, amino, acetilamino, acetilaminometilo, *terc*-butoxicarbonilamino, metilsulfonilamino y aminocarbonilo.

35 Los valores específicos del resto -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> incluyen azetidín-1-ilo, hidroxiazetidín-1-ilo, hidroximetilazetidín-1-ilo, (hidroxil)(hidroximetil)azetidín-1-ilo, aminometil-azetidín-1-ilo, cianoazetidín-1-ilo, carboxiazetidín-1-ilo, aminoazetidín-1-ilo, aminocarbonilazetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, aminometilpirrolidín-1-ilo, oxopirrolidín-1-ilo, acetilaminometilpirrolidín-1-ilo, *terc*-butoxicarbonilaminopirrolidín-1-ilo, oxo-oxazolidín-3-ilo, hidroxisoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, oxotiazolidín-3-ilo, dioxo-isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, hidroxipiperidín-1-ilo, hidroximetilpiperidín-1-ilo, aminopiperidín-1-ilo, acetilaminopiperidín-1-ilo, *terc*-butoxicarbonilaminopiperidín-1-ilo, metilsulfonilaminopiperidín-1-ilo, morfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, metilpiperazín-1-ilo, metilsulfonilpiperazín-1-ilo, oxopiperazín-1-ilo, acetilpiperazín-1-ilo, etoxicarbonilpiperazín-1-ilo y oxohomopiperazín-1-ilo.

40 Adecuadamente, R<sup>d</sup> representa hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

45 Los ejemplos seleccionados de valores adecuados para R<sup>d</sup> incluyen hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, tiazolidinilo, tienilo, imidazolilo y tiazolilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes particulares de R<sup>d</sup> incluyen fluoro, metilo, metoxi, oxo, acetoxi y dimetilamino.

50 En una realización, R<sup>d</sup> representa hidrógeno. En otra realización, R<sup>d</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En un aspecto de dicha realización, R<sup>d</sup> idealmente representa alquilo C<sub>1-6</sub> insustituido, p. ej. metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo o *terc*-butilo, especialmente metilo o etilo. En otro aspecto de dicha realización, R<sup>d</sup> representa idealmente alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido, p. ej. metilo sustituido o etilo sustituido, incluyendo acetoximetilo,

5 dimetilaminometilo y trifluoroetilo. En otra realización,  $R^d$  representa arilo opcionalmente sustituido. En un aspecto de dicha realización,  $R^d$  representa arilo insustituido, especialmente fenilo. En otro aspecto de dicha realización,  $R^d$  representa arilo monosustituido, especialmente metilfenilo. En un aspecto adicional de dicha realización,  $R^d$  representa arilo disustituido, p. ej. dimetoxifenilo. En una realización adicional,  $R^d$  representa heteroarilo opcionalmente sustituido, p. ej. tienilo, clortienilo, metiltienilo, metilimidazolilo o tiazolilo. En otra realización,  $R^d$  representa cicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido, p. ej. ciclopropilo o ciclobutilo. En una realización adicional,  $R^d$  representa heterocicloalquilo  $C_{3-7}$  opcionalmente sustituido, p. ej. tiazolidinilo u oxotiazolidinilo.

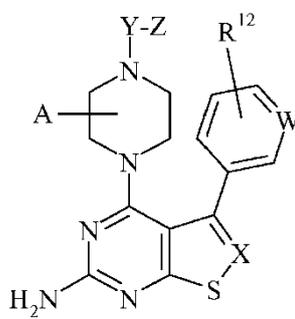
10 Los ejemplos seleccionados de valores específicos para  $R^d$  incluyen hidrógeno, metilo, etilo, acetoximetilo, dimetilaminometilo, etilo, trifluoroetilo, isopropilo, 2-metilpropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, dimetoxifenilo, tiazolidinilo, oxotiazolidinilo, tienilo, clortienilo, metiltienilo, metilimidazolilo y tiazolilo.

Generalmente,  $R^d$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ .

Los valores apropiados de  $R^d$  incluyen hidrógeno y etilo.

Un valor particular de  $R^d$  es etilo.

15 Una sub-clase de compuestos según la invención se representa por los compuestos de la fórmula (IIA), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IIA)

en donde X, Y, Z y A son como se han definido antes;

W representa  $C-R^{11}$  o N;

20  $R^{11}$  representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , trifluorometoxi o alquil( $C_{1-6}$ )-aminosulfonilo; y

$R^{12}$  representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , trifluorometoxi, alquiltio  $C_{1-6}$ , alquil( $C_{1-6}$ )-sulfonilo, amino o dialquil( $C_{1-6}$ )-amino.

En una realización, W es  $C-R^{11}$ . En otra realización, W es N.

Adecuadamente,  $R^{11}$  representa hidrógeno o halógeno.

25 Los valores típicos de  $R^{11}$  incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi y metilaminosulfonilo.

Los valores seleccionados de  $R^{11}$  incluyen hidrógeno y fluoro.

En una realización particular,  $R^{11}$  representa hidrógeno.

En otra realización,  $R^{11}$  representa halógeno, especialmente fluoro.

30 Típicamente,  $R^{12}$  representa hidrógeno, halógeno o alcoxi  $C_{1-6}$ .

Valores adecuados de  $R^{12}$  incluyen hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfonilo, amino y dimetilamino.

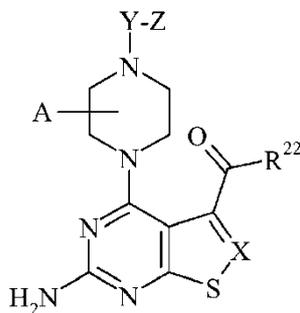
Los valores seleccionados de  $R^{12}$  incluyen hidrógeno, fluoro, cloro y metoxi.

Adecuadamente,  $R^{12}$  representa hidrógeno o halógeno.

35 En una realización,  $R^{12}$  representa hidrógeno. En otra realización,  $R^{12}$  representa halógeno. En un aspecto de dicha realización,  $R^{12}$  representa fluoro. En otro aspecto de dicha realización,  $R^{12}$  representa cloro. En otra realización,  $R^{12}$

representa alcoxi C<sub>1-6</sub>. En un aspecto de dicha realización, R<sup>12</sup> representa metoxi.

Otra sub-clase de compuestos según la invención se representa por los compuestos de la fórmula (IIB), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IIB)

5 en donde

R<sup>22</sup> representa -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> o -N(OR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>; y

X, Y, Z, A, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son como se han definido antes.

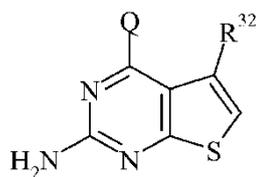
En una primera realización, R<sup>22</sup> representa -OR<sup>d</sup>. En una segunda realización, R<sup>22</sup> representa -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>. En una tercera realización, R<sup>22</sup> representa -N(OR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>.

10 La presente invención proporciona también un compuesto de la fórmula (IIA) o (IIB) representadas anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

A representa hidrógeno; y

X, Y, Z, W, R<sup>12</sup> y R<sup>22</sup> son como se han definido antes.

15 Otra sub-clase de compuestos según la invención se representa por los compuestos de la fórmula (IIC), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IIC)

en donde

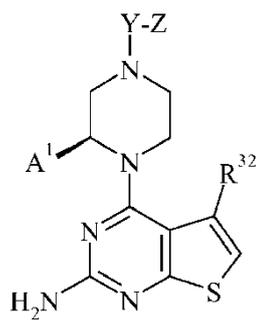
R<sup>32</sup> representa ciano o -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>; y

Q y R<sup>d</sup> son como se han definido antes.

20 En una primera realización, R<sup>32</sup> representa ciano.

En una segunda realización, R<sup>32</sup> representa -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>.

Un subgrupo particular de los compuestos de la fórmula (IIC) se representa por los compuestos de la fórmula (IIC-1), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IIC-1)

en donde

A<sup>1</sup> representa hidrógeno o metilo; y

Y, Z y R<sup>32</sup> son como se han definido antes.

- 5 En una primera realización, A<sup>1</sup> representa hidrógeno.

En una segunda realización, A<sup>1</sup> representa metilo.

Nuevos compuestos específicos de acuerdo con la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los siguientes ejemplos, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 10 Los compuestos de acuerdo con la presente invención, son beneficiosos en el tratamiento y/o prevención de diferentes dolencias humanas. Estas incluyen trastornos inflamatorios, autoinmunes y oncológicos; enfermedades víricas; y rechazo de trasplantes de órganos y células.

- Los trastornos inflamatorios y autoinmunes incluyen trastornos autoinmunes sistémicos, trastornos autoinmunes endocrinos y trastornos autoinmunes específicos de órganos. Los trastornos autoinmunes sistémicos incluyen el
- 15 lupus eritematoso sistémico (SLE), psoriasis, vasculitis, polimiositis, escleroderma, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren. Los trastornos autoinmunes endocrinos incluyen tiroiditis. Los trastornos autoinmunes específicos de órganos incluyen la enfermedad de Addison, anemia hemolítica o perniciosa, glomerulonefritis (incluyendo el síndrome de Goodpasture), enfermedad de Graves, púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes mellitus insulino-dependiente, diabetes juvenil, uveítis, enfermedad inflamatoria
- 20 del intestino (incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), pénfigo, dermatitis atópica, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, pneumonitis autoinmune, carditis autoinmune, miastenia grave e infertilidad espontánea.

- Los trastornos oncológicos, que pueden ser agudos o crónicos, incluyen trastornos proliferativos, especialmente
- 25 cáncer, en animales, incluyendo los mamíferos, especialmente los seres humanos. Las categorías particulares de cáncer incluyen tumores malignos hematológicos (incluyendo leucemia y linfoma) y tumores malignos no hematológicos (incluyendo tumores cancerosos sólidos, sarcoma, meningioma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, melanoma, carcinoma gástrico y carcinoma de células renales). La leucemia crónica puede ser mieloides o linfoides. Las variedades de leucemia incluyen leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica/linfoides crónica (CLL), leucemia de células vellosas, leucemia linfoblástica aguda
- 30 (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia. Las variedades de linfoma incluyen linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma MALT1 y linfoma de zona
- 35 marginal. Las variedades de tumores malignos no hematológicos incluyen cáncer de próstata, pulmón, mama, recto, colon, nódulos linfáticos, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovarios, útero, cuello uterino, cerebro, piel, huesos, estómago y músculos.

- Las enfermedades víricas incluyen infecciones causadas por diferentes familias de virus, incluyendo las *Retroviridae*, *Flaviviridae*, *Picornaviridae*. Los diferentes géneros dentro de la familia *Retroviridae* incluyen *Alpharetrovirus*,
- 40 *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsiloretrovirus*, *Lentivirus* y *Spumavirus*. Los miembros del género *Lentivirus* incluyen el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) y el virus de la inmunodeficiencia humana 2 (VIH-2). Los diferentes géneros dentro de la familia *Flaviviridae* incluyen *Flavivirus*, *Pestivirus*, *Hepacivirus* y *Virus de la Hepatitis G*. Los miembros del género *Flavivirus* incluyen el virus de la fiebre del Dengue, virus de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis del Nilo occidental y virus de la encefalitis japonesa. Los miembros del género
- 45 *Pestivirus* incluyen el virus de la diarrea viral bovina (BVDV), virus de la fiebre porcina clásica y el virus de la

enfermedad de la frontera 2 (BDV-2). Los miembros del género *Hepacivirus* incluyen el virus de la hepatitis C (HCV). Los miembros del género *virus de la hepatitis G* incluyen el virus de la hepatitis G. Los diferentes géneros dentro de la familia *Picornaviridae* incluyen *Aphthovirus*, *Avihepatovirus*, *Cardiovirus*, *Enterovirus*, *Erbovirus*, *Hepatovirus*, *Kobuvirus*, *Parechovirus*, *Sapelovirus*, *Senecavirus*, *Teschovirus* y *Tremovirus*. Los miembros del género *Enterovirus* incluyen poliovirus, virus coxsackie A, virus coxsackie B y rinovirus.

El rechazo de trasplante de órganos, incluye el rechazo de órganos o células trasplantados o injertados (tanto aloinjertos como xenoinjertos), incluyendo la enfermedad de reacción injerto-contra-huésped. El término "órgano" como se usa en esta memoria significa todos los órganos o partes de órganos en los mamíferos, particularmente los seres humanos, incluyendo riñón, pulmón, médula ósea, cabello, córnea, ojo (cuerpo vítreo), corazón, válvula cardíaca, hígado, páncreas, vasos sanguíneos, piel, músculos, huesos, intestino y estómago. El término "rechazo" como se usa en esta memoria significa todas las reacciones del cuerpo receptor o del órgano trasplantado que en último lugar llevan a la muerte de las células o tejidos en el órgano trasplantado, o que afectan de modo adverso a la capacidad funcional y a la viabilidad del órgano trasplantado o del receptor. En particular, esto significa reacciones de rechazo agudas y crónicas.

El rechazo de trasplante de células incluye el rechazo de trasplantes y xenotrasplantes de células. El principal obstáculo para el xenotrasplante es que incluso antes de que se activen los linfocitos T (responsables del rechazo de los aloinjertos), se activa el sistema inmunitario innato (especialmente los linfocitos B independientes de T y los macrófagos). Esto provoca dos tipos de rechazo severo y agudo temprano, denominados como rechazo hiperagudo y rechazo vascular respectivamente. Los fármacos inmunodepresores convencionales, incluyendo la ciclosporina A, son ineficaces en el xenotrasplante. Los compuestos de acuerdo con la presente invención, no están sujetos a este inconveniente. La capacidad de los compuestos de esta invención para reducir la producción de xeno-anticuerpos independientes de células T, así como la activación de macrófagos se puede demostrar por su capacidad para evitar el rechazo del xenoinjerto en ratones atímicos deficientes en T, que reciben injertos cardíacos xenogénicos de hámster.

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención como se ha descrito antes, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden tener una forma adecuada para administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal, o una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tener la forma de, por ejemplo, comprimidos, comprimidos para chupar o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p. ej. almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil-metil-celulosa); agentes de carga (p. ej. lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (p. ej. estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (p. ej. almidón de patata o glicolato de sodio); o agentes humectantes (p. ej. laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tener la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para reconstitución con agua o con otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones pueden contener también sales tampón, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea apropiado.

Las preparaciones para administración oral se pueden formular adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo.

Para administración bucal, las composiciones pueden tener la forma de comprimidos o comprimidos para chupar formulados de manera convencional.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden formular para administración parenteral por inyección, p. ej. inyección en embolada o perfusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria, p. ej. en ampollas de vidrio o en envases multi-dosis, p. ej. viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden tener formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, p. ej. agua estéril exenta de pirógenos, antes del uso.

En adición a las formulaciones descritas antes, los compuestos de la fórmula (I) se pueden formular también como una preparación depot. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación o por inyección intramuscular.

Para administración nasal o administración por inhalación, los compuestos según la presente invención se pueden preparar convenientemente en la forma de una presentación para pulverización en aerosol para envases

presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente apropiado, p. ej. diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuados.

5 Si se desea, las composiciones se pueden presentar en un dispositivo de envase o dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el ingrediente activo. El dispositivo de envase o dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración.

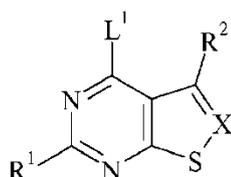
10 Para administración tópica los compuestos de uso en la presente invención, se pueden formular convenientemente en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, vaselina líquida, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular en una loción adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos particulares incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

15 Para administración oftálmica los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, isotónica con ajuste de pH, con o sin conservantes tales como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo, nitrato de fenilmercurio, cloruro de benzalconio o acetato de clorhexidina. Alternativamente, los compuestos para administración oftálmica se pueden formular en una pomada tal como vaselina.

20 Para la administración rectal los compuestos de uso en la presente invención se pueden formular convenientemente como supositorios. Estos se pueden preparar mezclando el componente activo con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por tanto fundirá en el recto para liberar el componente activo. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

25 La cantidad de un compuesto de uso en la invención necesario para la profilaxis o tratamiento de una afección particular variará dependiendo del compuesto elegido y de la afección del paciente a tratar. En general, sin embargo, las dosis diarias pueden variar desde alrededor de 10 ng/kg hasta 1000 mg/kg, típicamente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, p. ej. alrededor de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal para administración oral o bucal, desde alrededor de 10 ng/kg hasta 50 mg/kg de peso corporal para administración parenteral, y desde alrededor de 0,05 mg hasta alrededor de 1000 mg, p. ej. desde alrededor de 0,5 mg hasta alrededor de 1000 mg, para administración nasal o administración por inhalación o insuflación.

Los compuestos de la fórmula (I) anterior se pueden preparar por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) con un compuesto de la fórmula (IV):



(III)

Q-H

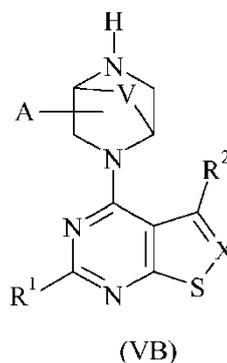
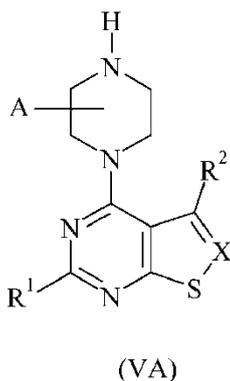
(IV)

en donde Q, X, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido antes, y L<sup>1</sup> representa un grupo saliente adecuado.

35 El grupo saliente L<sup>1</sup> es típicamente un átomo de halógeno, p. ej. cloro.

La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej. un disolvente clorado tal como diclorometano.

40 En un procedimiento alternativo, los compuestos de la fórmula (I) anterior, en donde Y representa -C(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- o -C(O)O- se puede preparar por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula L<sup>2</sup>-C(O)-Z, L<sup>2</sup>-S(O)<sub>2</sub>-Z o L<sup>2</sup>-C(O)O-Z respectivamente con un compuesto de la fórmula (VA) o (VB):



en donde V, X, Z, A, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido antes, y L<sup>2</sup> representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente L<sup>2</sup> es típicamente un átomo de halógeno, p. ej. cloro.

5 La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej. un disolvente etéreo tal como 1,4-dioxano, típicamente en presencia de una base. Una base adecuada para uso en la reacción puede ser una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio.

10 Alternativamente, el grupo saliente L<sup>2</sup> puede ser 2-metil-3-(trifluorometilsulfonyl)-1*H*-imidazol-3-ilo-1-ilo, en cuyo caso la reacción puede ser efectuada convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo.

En una variante del procedimiento, los compuestos de la fórmula (I) anterior, en donde Y representa -C(O)- se pueden preparar por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VA) o (VB) como se ha definido antes, con un compuesto de la fórmula Z-CO<sub>2</sub>H.

15 La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej. un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, típicamente en presencia de un agente de acoplamiento apropiado y de una base. Un agente de acoplamiento apropiado para uso en la reacción puede ser hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU). Una base apropiada para uso en la reacción puede ser una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

20 En otro procedimiento, los compuestos de la fórmula (I) anterior, en donde Y representa -C(O)NH- se pueden preparar por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VA) o (VB) como se ha definido antes, con un derivado isocianato de la fórmula Z-N=C=O, en donde Z es como se ha definido antes.

25 La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente o mezcla de disolventes apropiado. Dicho disolvente o disolventes se pueden seleccionar típicamente según sea apropiado de un disolvente etéreo tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, un disolvente clorado tal como diclorometano, un disolvente que contiene nitrilo tal como acetonitrilo, y un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida. La reacción se puede realizar opcionalmente en presencia de una base, p. ej. una base orgánica tal como diisopropilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina.

30 En un procedimiento adicional, los compuestos de la fórmula (I) anterior, en donde Y representa -S(O<sub>2</sub>)NH- se pueden preparar por un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VA) o (VB) como se ha definido antes, con trifluorometanosulfonato de metilo; y (ii) hacer reaccionar el material así obtenido con un compuesto de la fórmula Z-NH<sub>2</sub>, en donde Z es como se ha definido antes.

35 La etapa (i) del procedimiento anterior se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en la región de 0 °C en un disolvente apropiado, típicamente un disolvente clorado tal como diclorometano. La etapa (ii) se lleva a cabo convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, p. ej. un disolvente que contiene nitrilo tal como acetonitrilo.

40 En un procedimiento adicional, los compuestos de la fórmula (I) anterior, en donde Y representa un enlace covalente, y Z representa alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, heterocicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido o heteroaril-alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, se pueden preparar por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VA) o (VB) como se ha definido antes, con un compuesto de la fórmula Z<sup>1</sup>-L<sup>3</sup> en donde Z<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>) o heteroaril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se ha definido antes, para Z, y L<sup>3</sup> representa un grupo saliente adecuado.

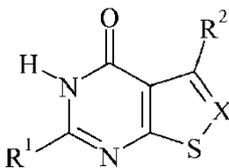
El grupo saliente  $L^3$  es típicamente un átomo de halógeno.

La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej. un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente clorado tal como diclorometano, típicamente en presencia de una base. Una base adecuada para uso en la reacción puede ser una base orgánica tal como trietilamina, o una base inorgánica tal como carbonato de cesio.

En una variante del procedimiento, los compuestos de la fórmula (I) anterior, en donde Y representa un enlace covalente, y Z representa alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, cicloalquil( $C_{3-7}$ )-alquilo( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, aril-alquilo( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, heterocicloalquil( $C_{3-7}$ )-alquilo( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido o heteroaril-alquilo( $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, se pueden preparar por un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VA) o (VB) como se ha definido antes, con un compuesto de la fórmula  $Z^2-CHO$ , en donde  $Z^2-CH_2$ -corresponde a un grupo de la fórmula  $Z^1$ - como se ha definido antes; y (ii) hacer reaccionar el material así obtenido con un agente reductor.

Las etapas (i) y (ii) del procedimiento anterior se efectúan convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, p. ej. un alcohol  $C_{1-4}$  tal como metanol. La etapa (i) se realiza típicamente en presencia de una base, p. ej. una base orgánica tal como trietilamina. El agente reductor para uso en la etapa (ii) puede ser adecuadamente un borohidruro de metal alcalino tal como borohidruro de sodio.

Los intermedios de la fórmula (III) anterior, en donde  $L^1$  representa un átomo de halógeno, se pueden preparar tratando un compuesto de la fórmula (VI):



(VI)

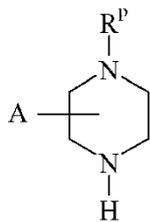
en donde X,  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido antes; con un agente halogenante.

Cuando  $L^1$  en los compuestos de la fórmula (III) es cloro, el agente halogenante empleado en la reacción anterior será un reactivo de cloración. Un reactivo de cloración adecuado es oxiclóruo de fósforo.

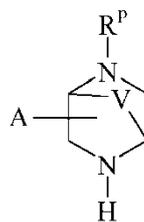
La reacción se lleva a cabo convenientemente poniendo en contacto los reactivos a una temperatura elevada.

Dependiendo del patrón de sustitución alrededor de su sistema de anillos, el compuesto de la fórmula (VI) como se ha representado antes, puede existir predominantemente como su tautómero hidroxiiimina

Los intermedios de la fórmula (VA) y (VB) anterior se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) como se ha definido antes, con un compuesto de la fórmula (VIIA) o (VIIB):



(VIIA)



(VIIB)

en donde V y A son como se han definido antes, y  $R^p$  representa hidrógeno o un grupo *N*-protector; seguido, si es necesario, por la separación del grupo *N*-protector  $R^p$ .

El grupo *N*-protector  $R^p$  es típicamente *tert*-butoxicarbonilo (BOC).

La reacción entre el compuesto (VI) y el compuesto (VIIA) o (VIIB) se consigue convenientemente a temperatura adecuada (ambiente o elevada) en un disolvente tal como acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida, idealmente en presencia de un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), y una base, p. ej. una base orgánica tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Cuando el grupo *N*-protector  $R^p$  es BOC, la separación posterior del grupo BOC se puede realizar típicamente

mediante tratamiento con un ácido, p. ej. un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético.

5 Como se podrá apreciar, los intermedios de la fórmula (VA) y (VB) corresponden a compuestos según la presente invención, en donde Y representa un enlace covalente y Z es hidrógeno. Similarmente, los intermedios de la fórmula (VIIA) y (VIIB) en donde R<sup>p</sup> es hidrógeno, corresponden a intermedios de la fórmula (IV) en donde Y representa un enlace covalente y Z es hidrógeno.

Cuando no están disponibles comercialmente, los materiales de partida de fórmula (IV), (VI), (VIIA) y (VIIB) se pueden preparar por métodos análogos a los descritos en los Ejemplos acompañantes, o por métodos estándar bien conocidos en la técnica.

10 Se debe entender que cualquier compuesto de la fórmula (I) inicialmente obtenido por cualquiera de los procedimientos anteriores, cuando sea apropiado, puede ser elaborado posteriormente hasta un compuesto adicional de la fórmula (I) por métodos conocidos en la técnica. A modo de ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) en donde R<sup>2</sup> representa -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, en la que R<sup>d</sup> es distinto de hidrógeno, se puede convertir en el correspondiente compuesto en donde R<sup>2</sup> representa carboxi (-CO<sub>2</sub>H) por tratamiento con una base, típicamente un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio. Un compuesto de la fórmula (I) en donde R<sup>2</sup> representa carboxi (-CO<sub>2</sub>H), se puede convertir en el correspondiente compuesto en donde R<sup>2</sup> representa -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> o -CON(OR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup> por tratamiento con el reactivo apropiado de la fórmula H-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> o H-N(OR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup> respectivamente, típicamente en presencia de un agente de acoplamiento tal como hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y un aditivo tal como hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), opcionalmente en presencia de una base, p. ej. una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

25 Un compuesto de la fórmula (I) en donde R<sup>2</sup> representa carboxi (-CO<sub>2</sub>H), se puede convertir en el correspondiente compuesto en donde R<sup>2</sup> representa -CONH<sub>2</sub> por tratamiento con cloruro de amonio, típicamente en presencia de un agente de acoplamiento tal como EDC y un aditivo tal como HOBT, adecuadamente en presencia de una base, p. ej. una base orgánica tal como diisopropilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. Un compuesto de la fórmula (I) en donde R<sup>2</sup> representa -CONH<sub>2</sub> se puede convertir en el correspondiente compuesto en donde R<sup>2</sup> representa ciano (-CN) por tratamiento con oxiclorigenato de fósforo. Alternativamente, un compuesto de la fórmula (I) en donde R<sup>2</sup> representa -CO<sub>NH2</sub> se puede convertir en el correspondiente compuesto en donde R<sup>2</sup> representa ciano, en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro cianúrico; y (ii) tratamiento del material así obtenido con agua.

30 Un compuesto de la fórmula (I) en donde R<sup>2</sup> representa carboxi (-CO<sub>2</sub>H), se puede convertir en el correspondiente compuesto en donde R<sup>2</sup> representa hidroximetil (-CH<sub>2</sub>OH), en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloroformiato de etilo y trietilamina; y (ii) tratamiento del material así obtenido con un agente reductor, típicamente un borohidruro de metal alcalino tal como borohidruro de sodio.

35 Un compuesto de la fórmula (I) en donde R<sup>2</sup> representa carboxi (-CO<sub>2</sub>H), se puede convertir en el correspondiente compuesto en donde R<sup>2</sup> representa hidroxil en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con azida de difenil-fosforilo; y (ii) tratamiento del material así obtenido con agua.

Un compuesto de la fórmula (I) en donde R<sup>2</sup> representa carboxi (-CO<sub>2</sub>H), se puede convertir en el correspondiente compuesto en donde R<sup>2</sup> representa -NHCO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, en donde R<sup>d</sup> es distinto de hidrógeno, en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con azida de difenil-fosforilo; y (ii) tratamiento del material así obtenido con el reactivo apropiado de la fórmula R<sup>d</sup>-OH.

40 Un compuesto de la fórmula (I) en donde R<sup>2</sup> representa carboxi (-CO<sub>2</sub>H), se puede convertir en el correspondiente compuesto en donde R<sup>2</sup> representa un resto de 1,2,4-oxadiazol-5-ilo sustituido en 3, en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con un derivado de *N'*-hidroxiamidina apropiadamente sustituido, típicamente en presencia de un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), adecuadamente en presencia de una base, p. ej. una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina; y (ii) tratamiento del material así obtenido con una base fuerte, adecuadamente una base inorgánica fuerte, p. ej. un *terc*-butóxido de metal alcalino tal como *terc*-butóxido de potasio.

50 Cuando se obtiene una mezcla de productos por cualquiera de los procedimientos descritos antes para la preparación de compuestos según la invención, el producto deseado se puede separar de la mezcla en una etapa apropiada por métodos convencionales tales como HPLC preparativa; o por cromatografía de columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema de disolventes apropiado.

55 Cuando los procedimientos descritos antes para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales. En particular, cuando se quiere obtener un enantiómero particular de un compuesto de la fórmula (I) éste se puede producir a partir de la correspondiente mezcla de enantiómeros utilizando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Así, por ejemplo, los derivados diastereoisoméricos, p. ej. sales, se pueden producir por la reacción de una mezcla de enantiómeros de la fórmula (I), p. ej. un racemato, y un compuesto quiral apropiado, p. ej. una base quiral. Los diastereoisómeros se pueden separar entonces por cualquier medio conveniente, por ejemplo, por cristalización, y se puede recuperar el enantiómero deseado, p. ej. por tratamiento con un ácido en el caso en que el

diastereoisómero sea una sal. En otro procedimiento de resolución un racemato de la fórmula (I) se puede separar utilizando HPLC quiral. Además, si se desea, se puede obtener un enantiómero particular utilizando un intermedio quiral apropiado en uno de los procedimientos descritos antes. Alternativamente, se puede obtener un enantiómero particular realizando una biotransformación enzimática específica del enantiómero, p. ej. una hidrólisis de éster utilizando una esterasa, y purificando después solamente el ácido hidrolizado enantioméricamente puro procedente del antípoda éster sin reaccionar. La cromatografía, recristalización y otros procedimientos convencionales de separación se pueden utilizar también con los intermedios o productos finales cuando se quiere obtener un isómero geométrico particular de la invención.

Durante cualquiera de las anteriores secuencias sintéticas puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas involucradas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Syntheses*, John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999. Los grupos protectores se pueden separar en cualquier etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos según la invención.

Los compuestos de acuerdo con esta invención son inhibidores potentes cuando se miden en el ensayo MLR descrito a continuación.

#### **Ensayo de la reacción mixta de linfocitos (MLR)**

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) de las capas leucoplaquetarias, obtenidas de donantes de sangre sanos mediante centrifugación por gradiente de densidad de Ficoll (Lymphoprep, Axis-Shield PoC AS, Oslo, Norway). Las células de la superficie de contacto Ficoll-plasma se lavaron tres veces y se utilizaron como células "respondedoras". Se trataron células RPMI 1788 (ATCC, N° CCL-156) con mitomicina C (Kyowa, Nycomed, Brussels, Belgium) y se utilizaron como células "estimuladoras". Las células respondedoras ( $0,12 \times 10^6$ ), las células estimuladoras ( $0,045 \times 10^6$ ) y los compuestos (en diferentes concentraciones) se cocultivaron durante 6 días en medio RPMI 1640 (BioWhittaker, Lonza, Belgium) suplementado con 10 % de suero fetal bovino, 100 U/ml de geneticina (Gibco, LifeTechnologies, UK). Se cultivaron las células por triplicado en placas de cultivo de tejido de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano (TTP, Switzerland). Después de 5 días, se pulsaron las células con 1  $\mu$ Ci de metil-<sup>3</sup>H timidina (MP Biomedicals, USA), se recogieron 18 h más tarde sobre papel de filtro de fibra de vidrio y se contaron. Los valores de proliferación se expresaron como cuentas por minuto (cpm), y se convirtieron en % de inhibición con respecto a un ensayo MLR en blanco (idéntico, pero sin compuesto añadido). Se determinó la IC<sub>50</sub> a partir de un gráfico con al menos cuatro puntos, derivado cada uno de la media de 2 experimentos. El valor de IC<sub>50</sub> representa la concentración más baja del compuesto de ensayo (expresada en  $\mu$ M) que produce una inhibición del 50 % de la MLR.

Se encontró que todos los compuestos de los ejemplos que siguen generan valores de IC<sub>50</sub> en el ensayo de MLR de 10  $\mu$ M o mejores.

#### **Ejemplos**

##### **Abreviaturas**

THF:	tetrahidrofurano	DMF:	N,N-dimetilformamida
MeOH:	metanol	DCM:	diclorometano
EtOH:	etanol	EtOA	c: acetato de etilo
DMSO:	dimetilsulfóxido	DBU:	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIPEA:	N,N-diisopropiletilamina	HOB	T: 1-hidroxibenzotriazol hidrato
BOP:	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio		
PyBOP:	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio		
EDC:	hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida		
HATU:	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio		

h:	hora	br:	ancho
MS:	Espectrometría de masas	M:	masa
LCMS:	Cromatografía de líquidos espectrometría de masas		
TR:	tiempo de retención		

**Intermedio 1****2-Amino-5-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona**

5 Se calentó una mezcla de 2-amino-4-(4-fluorofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (400 mg, 1,51 mmol), hidrocloreuro de cloroformamidina (434 mg, 3,78 mmol) y dimetilsulfona (710 mg, 7,55 mmol) a 135 °C durante 45 minutos. Se añadió agua y se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de amoníaco para ajustar la solución a pH 9. Se separó por filtración el precipitado, dando el compuesto del título (440 mg) como un polvo blanco.  $\delta_{\text{H}}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10,85 (1H, NH, D<sub>2</sub>O intercambiable), 7,53 (2H, t), 7,17 (2H, t), 6,92 (1H, s), 6,58 (2H, NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O intercambiable).

**10 Intermedio 2****2-Amino-4-(piridin-3-il)tiofen-3-carboxilato de etilo**

15 A una solución de 3-acetilpiridina (1,762 mL, 16 mmol), cianoacetato de etilo (2,388 mL, 22,4 mmol) y morfolina (1,690 mL, 19,2 mmol) en etanol (4,0 mL) y tolueno (4,4 mL), se añadió azufre (564 mg, 17,6 mmol; finamente pulverizado utilizando un mortero). Se calentó la suspensión a 60 °C durante 48 horas. Se separaron los disolventes a vacío y se disolvió la suspensión en acetato de etilo. Se extrajo la solución orgánica sucesivamente con salmuera, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, cloruro de hidrógeno (1 M) y de nuevo salmuera. Se secó la fracción orgánica sobre sulfato de magnesio tras lo cual se separó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo crudo por cromatografía rápida en gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de heptano y acetato de etilo (en una proporción que varía gradualmente de 2 % a 5 % de acetato de etilo en heptano), dando el compuesto del título (1,481 g) como un polvo amarillo.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 165,07, 164,45, 149,03, 147,41, 137,25, 136,03, 134,10, 121,87, 106,11, 104,87, 61,43, 13,43. MS ( $m/z$ ) 249 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 3****2-Amino-5-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona**

25 Se calentó una mezcla de intermedio 2 (1,415 g, 5,7 mmol), hidrocloreuro de cloroformamidina (1,637 g, 14,2 mmol) y dimetilsulfona (2,678 g, 28,5 mmol) a 135 °C durante 45 minutos. Se añadió agua y se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de amoníaco para ajustar la solución a pH 9. Se separó el precipitado por filtración, dando el compuesto del título (1,364 g) como un polvo amarillento.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) 170,16, 158,39, 153,45, 149,32, 148,01, 136,48, 134,68, 131,67, 122,69, 115,00, 112,24, MS ( $m/z$ ) 245 [M+H]<sup>+</sup>.

**30 Intermedio 4****2-Amino-6-metil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona**

35 Se calentó una mezcla de 2-amino-5-metil-4-feniltiofen-3-carboxilato de etilo (1 g, 3,8 mmol), hidrocloreuro de cloroformamidina (1,1 g, 9,6 mmol) y dimetilsulfona (1,798 g, 19,1 mmol) a 135 °C durante 45 minutos. Se añadió agua y se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de amoníaco para ajustar la solución a pH 9. Se separó el precipitado por filtración, dando el compuesto del título (920 mg) como un polvo amarillento.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) 166,50, 157,60, 153,02, 135,16, 133,40, 130,30 (2C), 127,35 (2C), 126,79, 124,22, 113,80, 13,33. MS ( $m/z$ ) 258 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 12****2-Aminotiofen-3,4-dicarboxilato de dietilo**

40 A una solución de piruvato de etilo (1,778 mL, 16 mmol), cianoacetato de etilo (2,388 mL, 22,4 mmol) y trietilamina (2,669 mL, 19,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8,0 mL), se añadió azufre (564 mg, 17,6 mmol; finamente pulverizado utilizando un mortero). Se calentó la suspensión a 60 °C durante 5 horas. Se separaron los disolventes a vacío y se disolvió la suspensión en acetato de etilo. Se extrajo la solución orgánica sucesivamente con salmuera, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, cloruro de hidrógeno (1 M) y de nuevo salmuera. Se

secó la fracción orgánica sobre sulfato de magnesio tras lo cual se separó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo crudo por cromatografía rápida en gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de heptano y acetato de etilo (en una proporción que varía gradualmente de 20 % a 30 % de acetato de etilo en heptano), dando el compuesto del título (1,828 g) como un polvo amarillo.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 164,78, 164,30, 162,54, 132,57, 110,81, 104,64, 60,87, 59,83, 13,88, 13,84. MS ( $m/z$ ) 244  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Intermedio 13

##### 2-Amino-5-(etoxicarbonil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona

Se calentó una mezcla de intermedio 12 (1,0 g, 4,1 mmol), hidrocloreto de cloroformamidina (1,181 g, 10,3 mmol) y dimetilsulfona (1,932 g, 20,5 mmol) a 135 °C durante 45 minutos. Se añadió agua y se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de amoníaco para ajustar la solución a pH 9. Se separó el precipitado por filtración, dando el compuesto del título (781 mg) como un polvo blanco.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 169,24, 163,33, 157,02, 153,90, 129,29, 120,85, 112,43, 60,73, 14,15. MS ( $m/z$ ) 240  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Intermedio 14

##### 2-Amino-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona

Se calentó una mezcla de 2-amino-4-metiltiofen-3-carboxilato de etilo (2,0 g, 11,7 mmol), hidrocloreto de cloroformamidina (3,357 g, 29,0 mmol) y dimetilsulfona (5,489 g, 58,4 mmol) a 135 °C durante 45 minutos. Se añadió agua y se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de amoníaco para ajustar la solución a pH 9. Se separó el precipitado por filtración, dando el compuesto del título (1,863 g) como un polvo blanco.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 168,98, 159,12, 153,21, 133,26, 114,37, 110,81, 16,35. MS ( $m/z$ ) 182  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Intermedio 15

##### 2-Amino-5-isobutiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4(1*H*)-ona

Se preparó utilizando 2-amino-4-isobutiltiofen-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 4,7 mmol) aplicando el procedimiento descrito en el intermedio 14. Se aisló el compuesto del título (1,031 g) como un polvo blanco.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 169,12, 158,79, 153,10, 137,41, 114,02, 111,17, 39,05, 28,15, 22,32 (2C). MS ( $m/z$ ) 224  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Método general 1

A una solución del análogo acetilo apropiado (16 mmol), cianoacetato de etilo (2,4 mL, 22 mmol) y morfolina (1,7 mL, 19 mmol) en EtOH (4,0 mL) y tolueno (4,4 mL), se añadió azufre (564 mg, 18 mmol; finamente pulverizado utilizando un mortero). Se calentó la suspensión a 60 °C durante 48 h. Se separaron los disolventes a vacío y se disolvió la suspensión en EtOAc. Se extrajo la solución orgánica sucesivamente con salmuera, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, HCl (1 *N*) y de nuevo salmuera. La fracción orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) tras lo cual se separó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo crudo por cromatografía rápida en gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de heptano y EtOAc (en una proporción que varía gradualmente de 2 % a 5 % de EtOAc en heptano), dando el compuesto del título con rendimientos que varían de 29 % a 47 %.

#### Intermedio 16

##### 2-Amino-4-(3-fluorofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo

Se preparó por el Método general 1 utilizando 1-(3-fluorofenil)etanona.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 165,34, 164,31, 161,70 (d,  $J_{\text{CF}}$  242,2 Hz), 140,34 (d,  $J_{\text{CF}}$  8,3 Hz), 139,85 (d,  $J_{\text{CF}}$  2,0 Hz), 128,36 (d,  $J_{\text{CF}}$  8,3 Hz), 124,47 (d,  $J_{\text{CF}}$  2,5 Hz), 115,82 (d,  $J_{\text{CF}}$  21,6 Hz), 113,26 (d,  $J_{\text{CF}}$  20,9 Hz), 105,69 (d,  $J_{\text{CF}}$  1,8 Hz), 105,00, 59,32, 13,34. MS ( $m/z$ ) 266  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Intermedio 17

##### 2-Amino-4-(2-fluorofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo

Se preparó por el Método general 1 utilizando 1-(2-fluorofenil)etanona.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 165,43, 164,62, 159,93 (d,  $J_{\text{CF}}$  243,0 Hz), 130,13 (d,  $J_{\text{CF}}$  3,3 Hz), 128,09 (d,  $J_{\text{CF}}$  8,0 Hz), 126,59 (d,  $J_{\text{CF}}$  15,8 Hz), 122,79 (d,  $J_{\text{CF}}$  3,2 Hz), 113,87 (d,  $J_{\text{CF}}$  22,2 Hz), 105,52, 58,57, 12,37. MS ( $m/z$ ) 266  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Método general 2

Se calentó una mezcla del derivado de tiofeno apropiado (3,5 mmol), hidrocloreto de cloroformamidina (1,0 g, 8,75 mmol) y dimetilsulfona (1,6 g, 17,5 mmol) a 135 °C durante 45 minutos. Se añadió agua y se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de amoníaco para ajustar la solución a pH 9. Se separó el precipitado por filtración, proporcionando el compuesto del título con rendimientos de 87 % a 94 %.

**Intermedio 18****2-Amino-5-(4-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona**

Se preparó por el Método general 2 utilizando 2-amino-4-(4-metoxifenil)-tiofen-3-carboxilato de etilo (comercialmente disponible de Acros Organics).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) 170,16, 158,39, 153,45, 149,32, 148,01, 136,48, 134,68, 131,67, 122,69, 115,00, 112,24. MS ( $m/z$ ) 245 [M+H] $^+$ .

**Intermedio 19****2-Amino-5-(4-clorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona**

Se preparó por el Método general 2 utilizando 2-amino-4-(4-clorofenil)tiofen-3-carboxilato de etilo (comercialmente disponible de Acros Organics).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) 170,08, 158,24, 153,37, 136,93, 134,79, 131,93, 130,92 (2C), 127,51 (2C), 114,35. MS ( $m/z$ ) 278 [M+H] $^+$ .

**Intermedio 20****2-Amino-5-(3-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona**

Se preparó por el Método general 2 utilizando el intermedio 16.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) 170,15, 161,60 (d,  $J_{\text{CF}}$  240,2 Hz), 158,24, 153,37, 138,18 (d,  $J_{\text{CF}}$  8,4 Hz), 136,88, 129,35 (d,  $J_{\text{CF}}$  8,2 Hz), 125,12, 116,10 (d,  $J_{\text{CF}}$  21,9 Hz), 114,82, 113,86 (d,  $J_{\text{CF}}$  20,3 Hz), 112,18. MS ( $m/z$ ) 262 [M+H] $^+$ .

**Intermedio 21****2-Amino-5-(2-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona**

Se preparó por el Método general 2 utilizando el intermedio 17.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) 168,89, 159,82 (d,  $J_{\text{CF}}$  244,0 Hz), 157,91, 153,47, 131,56, 131,07, 129,44 (d,  $J_{\text{CF}}$  8,2 Hz), 124,43 (d,  $J_{\text{CF}}$  15,5 Hz), 123,72, 115,23, 115,03 (d,  $J_{\text{CF}}$  12,7 Hz), 113,68. MS ( $m/z$ ) 262 [M+H] $^+$ .

**Intermedio 22****2-Amino-5-(4-fluorofenil)-6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona**

Se preparó por el Método general 2 utilizando 2-amino-4-(4-fluorofenil)-5-metil-tiofen-3-carboxilato de etilo (comercialmente disponible de Enamine Ltd.).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) 166,50, 163,34 (d,  $J_{\text{CF}}$  241,5 Hz), 157,69, 152,98, 132,24, 123,23 (2C, d,  $J_{\text{CF}}$  7,5 Hz), 131,36 (d,  $J_{\text{CF}}$  3,7 Hz), 124,51, 114,17 (2C, d,  $J_{\text{CF}}$  21,1 Hz), 113,71, 13,26. MS ( $m/z$ ) 276 [M+H] $^+$ .

**Intermedio 23****2-Amino-5-ciclohexiltieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona**

Se preparó por el Método general 2 utilizando 2-amino-4-ciclohexiltiofen-3-carboxilato de etilo (comercialmente disponible de Enamine Ltd.).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) 169,1 (C-4), 158,5 (C-2), 152,8 (C-7a), 144,4 (C-5), 113,4 (C-4a), 108,2 (C-6), 38,1 (CH), 33,1 (CH $_2$ ), 26,4 (CH $_2$ ), 25,9 (CH $_2$ ).  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1,26-1,94 (m, 11H, CH), 6,47 (s, 2H, NH $_2$ ), 6,51 (s, 1H, H-6). MS ( $m/z$ ) 250 [M+H] $^+$ .

**Intermedio 24****2-Amino-5-(3-cloropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona**

Se preparó por el Método general 2 utilizando 2-amino-4-ciclopropiltiofen-3-carboxilato de etilo (comercialmente disponible de Enamine Ltd.).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) 169,3 (C-4), 158,7 (C-2), 153,1 (C-7a), 136,5 (C-5), 113,6 (C-4a), 111,0 (C-6), 44,9 (CH $_2$ Cl), 32,1 (CH $_2$ ), 27,4 (CH $_2$ ).  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1,99-2,08 (m, 2H, CH $_2$ ), 2,84 (t,  $J$  7,5 Hz, 2H, CH $_2$ ), 3,59 (t,  $J$  6,6 Hz, 2H, CH $_2$ Cl), 6,51 (s, 2H, NH $_2$ ), 6,59 (s, 1H, H-6). MS ( $m/z$ ) 244 [M+H] $^+$ .

**Método general 3**

A una solución del derivado de tieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona apropiado (1,8 mmol) en acetonitrilo (20 mL), se añadieron DBU (403  $\mu\text{L}$ , 2,70 mmol), BOP (1,0 g, 2,34 mmol) y piperazina (310 mg, 3,60 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida, siendo la fase móvil una mezcla de MeOH/DCM (en una relación que aumenta gradualmente de 3 % a 4 % de MeOH en DCM con solución acuosa de amoníaco al 0,5 %), proporcionando el compuesto del título con rendimientos de 67 % a 88 %.

**Intermedio 26****2-Amino-5-(4-metoxifenil)-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina**

5 Se preparó por el Método general 3 utilizando el intermedio 18.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 172,18, 162,60, 159,64, 158,66, 135,56, 129,50, 129,28 (2C), 113,95, 113,79 (2C), 108,45, 55,33, 50,20 (2C), 44,33 (2C). MS ( $m/z$ ) 342  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Intermedio 27****2-Amino-5-(4-clorofenil)-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina**

Se preparó por el Método general 3 utilizando el intermedio 19. MS ( $m/z$ ) 346  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Intermedio 28**10 **2-Amino-5-(3-fluorofenil)-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina**

Se preparó por el Método general 3 utilizando el intermedio 20. MS ( $m/z$ ) 330  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Intermedio 29****2-Amino-5-(2-fluorofenil)-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina**

15 Se preparó por el Método general 3 utilizando el intermedio 21.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ) 171,8 (C-4), 164,4 (C-2), 160,4 (C-7a), 159,0 (d,  $J_{\text{CF}}$  245,9 Hz, fenilo), 131,9 (d,  $J_{\text{CF}}$  2,7 Hz, fenilo), 130,2 (d,  $J_{\text{CF}}$  8,0 Hz, fenilo), 129,7 (C-5), 125,5 (d,  $J_{\text{CF}}$  14,9 Hz, fenilo), 124,9 (d,  $J_{\text{CF}}$  3,4 Hz, fenilo), 118,1 (C-6), 116,4 (d,  $J_{\text{CF}}$  21,9 Hz, fenilo), 111,6 (C-4a), 51,0 (NCH<sub>2</sub>), 44,9 (NCH<sub>2</sub>).  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ) 2,36 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>), 3,09 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>), 6,95 (s, 1H, H-6), 7,15-7,68 (m, 4H, fenilo). MS ( $m/z$ ) 330  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Intermedio 30**20 **2-Amino-5-(4-fluorofenil)-6-metil-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina**

25 Se preparó por el Método general 3 utilizando el intermedio 22.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ) 169,3 (C-4), 161,9 (C-2), 159,5 (d,  $J_{\text{CF}}$  242,3 Hz, fenilo), 159,2 (C-7a), 131,9 (d,  $J_{\text{CF}}$  7,9 Hz, fenilo), 131,6 (C-5), 129,4 (fenilo), 129,7 (fenilo), 118,1 (C-6), 114,5 (d,  $J_{\text{CF}}$  21,2 Hz, fenilo), 110,1 (C-4a), 49,4 (NCH<sub>2</sub>), 43,5 (NCH<sub>2</sub>), 13,9 (CH<sub>3</sub>).  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ) 2,31 (m, 7H, (NCH<sub>2</sub>, 4H), (CH<sub>3</sub>, 3H)), 3,01 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>), 7,16-7,34 (m, 4H, fenilo). MS ( $m/z$ ) 344  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Intermedio 31****2-Amino-5-ciclohexil-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina**

30 Se preparó por el Método general 3 utilizando el intermedio 23.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 171,4 (C-4), 164,8 (C-2), 161,2 (C-7a), 140,9 (C-5), 112,6 (C-4a), 111,9 (C-6), 50,9 (NCH<sub>2</sub>), 44,8 (NCH<sub>2</sub>), 38,2 (CH), 34,5 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 25,9 (CH<sub>2</sub>).  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1,26-1,99 (m, 11H, CH), 3,06 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>), 3,31 (NCH<sub>2</sub>), 6,66 (s, 1H, H-6). MS ( $m/z$ ) 318  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Intermedio 32****2-Amino-5-(3-cloropropil)-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina**

35 Se preparó por el Método general 3 utilizando el intermedio 24.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ) 171,9 (C-4), 164,3 (C-2), 158,8 (C-7a), 132,8 (C-5), 114,1 (C-6), 112,9 (C-4a), 50,1 (NCH<sub>2</sub>), 44,2 (CH<sub>2</sub>Cl), 32,5 (CH<sub>2</sub>), 27,6 (CH<sub>2</sub>). MS ( $m/z$ ) 312  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Intermedio 34****2-Amino-4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo**

40 A una solución del intermedio 13 (700 mg, 2,90 mmol) en acetonitrilo (30 mL), se añadieron DBU (656  $\mu\text{L}$ , 4,40 mmol), BOP (1,68 g, 3,80 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (503 mg, 58,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida, siendo la fase móvil una mezcla de MeOH y DCM (en una relación que aumenta gradualmente de 3 % a 5 % de MeOH en DCM con solución acuosa de amoníaco al 0,5 %), dando el compuesto del título (461 mg) como un sólido blanco.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 172,5 (C-4), 162,9 (C-2), 161,1 (C-7a), 159,3 (C=O), 154,9 (C=O), 127,7 (C-5), 125,8 (C-6), 107,8 (C-4a), 80,1 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 61,4 (OCH<sub>2</sub>), 48,4 (NCH<sub>2</sub>), 43,8 (NCH<sub>2</sub>), 28,5 (CH<sub>3</sub>), 14,4 (CH<sub>3</sub>). MS ( $m/z$ ) 408  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

45

**Intermedio 35****Ácido 2-amino-4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxílico**

5 A una solución del intermedio 34 (1 g, 2,45 mmol) en MeOH (30 mL) y agua (3 mL), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (14,7 N, 840  $\mu$ L, 12,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadió HCl concentrado hasta que se alcanzó un pH 4-5. Se separó el precipitado por filtración y se secó, dando el compuesto del título (846 mg) como un polvo blanco. MS (*m/z*) 380 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 36****4-[2-Amino-5-(hidroximetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo**

10 A una solución de intermedio 35 (100 mg, 0,26 mmol) en THF (4 mL) se añadieron trietilamina (44  $\mu$ L, 0,32 mmol) y cloroformiato de etilo (26  $\mu$ L, 0,28 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora, tras lo cual se extrajo la mezcla de reacción utilizando solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y DCM, y se secó la capa orgánica (MgSO<sub>4</sub>). Se evaporaron los disolventes a vacío y se disolvió el residuo en THF (4 mL). Se añadió a la solución resultante, borohidruro de sodio (4 eq.), seguido por metanol (1 mL) gota a gota. Se extrajo la  
15 mezcla de reacción utilizando solución acuosa de bicarbonato de sodio y DCM. Se evaporaron los disolventes a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida, siendo la fase móvil una mezcla de MeOH y DCM (en una relación gradualmente creciente desde 3 % hasta 5 % de MeOH en DCM), dando el compuesto del título (105 mg). MS (*m/z*) 366 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 37****4-[2-Amino-5-(etoxicarbonilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo**

20 A una solución de intermedio 35 (100 mg, 0,26 mmol) en DMF (4 mL), se añadieron trietilamina (74  $\mu$ L, 0,52 mmol) y azida de difenil-fosforilo (60  $\mu$ L, 0,28 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h, se añadió etanol (4 mL) y se calentó la mezcla de reacción por irradiación de microondas (150 °C, 150 W) durante una hora. Se evaporaron los disolventes a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida, siendo la fase  
25 móvil una mezcla de MeOH y DCM (en una relación gradualmente creciente desde 3 % hasta 5 % de MeOH en DCM), dando el compuesto del título (61 mg). MS (*m/z*) 423 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 38****Ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxi-2-metilfenilcarbamoil)piperazin-1-il]tieno[2,3-d]-pirimidin-5-carboxílico**

30 A una solución del ejemplo 77 (3 g, 6,4 mmol) en EtOH/THF (1:1, 30 mL), se añadió solución acuosa 2 M de NaOH (30 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 2,5 h antes de enfriar y concentrar a vacío. Se añadió agua (20 mL) al residuo, después se añadió gota a gota HCl concentrado a 0 °C hasta que se alcanzó un pH de 6 y precipitó un sólido blanco. Se filtró y se secó el sólido sobre vidrio sinterizado para dar el compuesto del título (2 g). MS (*m/z*) 433 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 39****Éster metílico del ácido 2-amino-4-hidroxi-4-(trifluorometil)-4,5-dihidrotiofen-3-carboxílico**

40 Se añadió lentamente solución acuosa de NaOH (1 M, 20 mL) a una solución de hidrogenosulfuro de sodio hidratado (4,1 g, 73 mmol) en agua (16 mL) a 0 °C. Se desgasificó la mezcla de reacción y se pasó por ella corriente de nitrógeno antes de la adición de 1-bromo-3,3,3-trifluoroacetona (10 g, 52 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 50 minutos, se añadió cianoacetato de metilo (3,8 mL, 54 mmol), seguido por trietilamina (7,6 mL, 54 mmol), y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con EtOAc y se separó. Se lavó la capa acuosa con EtOAc y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío para obtener un sólido pardo. Por recristalización en EtOAc/hexano se obtuvo el compuesto del título (4,1 g) como un sólido pardo. LCMS (pH 10) TR 1,08 minutos; MS (*m/z*) 245 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 40****Éster metílico del ácido 2-amino-4-(trifluorometil)tiofen-3-carboxílico**

45 Se calentó el intermedio 39 (4 g) a 175 °C hasta que fundió y se agitó durante 10 minutos antes de enfriar. Se añadió EtOAc y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (4 g) como un sólido pardo.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7,65 (2H, s), 7,04 (1H, s), 3,73 (3H, s).

**Intermedio 41****2-Amino-5-(trifluorometil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-ol**

Se añadió lentamente HCl (4 M en 1,4-dioxano, 15 mL, 60 mmol) a una solución de cianamida (1,9 g, 45 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 h y después se concentró a vacío. El polvo blanco resultante se calentó entonces a 165 °C con una solución de intermedio 40 (4 g, 18 mmol) en diglima (37 mL) durante 10 minutos antes de enfriar a temperatura ambiente. El sólido pardo resultante se filtró y se disolvió en solución acuosa de NaOH (al 10 %, 40 mL), después se calentó a 70 °C hasta que estuvo completamente disuelto. Después de enfriar a 0 °C, se acidificó la solución a pH 2,5 (HCl conc.) y, en ausencia de un precipitado, se neutralizó la solución y se concentró a vacío. Se suspendieron entonces los sólidos en DCM/MeOH caliente y se filtraron. Se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto del título (2,5 g) como un sólido pardo. LCMS (pH 10) TR 0,32 minutos; MS (*m/z*) 234 [M-H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 42 (Método general 4)****Éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-amino-5-(trifluorometil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxílico**

Se añadió DBU (2,4 mL, 16 mmol) a una suspensión de intermedio 41 (2,5 g, 11 mmol) y PyBOP (7,4 g, 14 mmol) en acetonitrilo (75 mL). Se agitó la mezcla durante 10 minutos, después se añadió piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, 16 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 12 h. Se enfrió después la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se sometió a reparto entre EtOAc y agua, y después se separó. Los extractos orgánicos se lavaron con ácido cítrico (1 M) y solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc 20-70 %/hexano, para dar el compuesto del título (328 mg) como un sólido crema. δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7,98 (1H, s), 6,82 (2H, s), 3,44-3,43 (4H, m), 3,31-3,29 (4H, m), 1,43 (9H, s).

**Intermedio 43 (Método general 5)****4-(Piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilamina**

Se añadió al intermedio 42 (328 mg) HCl (4 M en 1,4-dioxano, 5 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 5 h. Se concentró después la mezcla de reacción a vacío para dar el compuesto del título (496 mg) como un polvo blanco. δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9,32 (2H, s), 8,04 (1H, s), 3,45-3,40 (4H, m), 3,15 (4H, m).

**Intermedio 50****Éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-amino-5-carbamoiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxílico**

Se agitó el intermedio 35 (1 g, 2,6 mmol) con cloruro de amonio (0,7 g, 13,2 mmol), HOBt (0,4 g, 2,9 mmol), EDC (0,6 g, 2,9 mmol) y diisopropilamina (4,5 mL, 26 mmol) en DMF (30 mL) durante 12 horas. Al terminar, se concentró a vacío la mezcla de reacción, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío, para dar el compuesto del título (780 mg) como un sólido blanco. MS (*m/z*) 379 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 51****Éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-amino-5-cianotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxílico**

Se añadió al intermedio 50 (200 mg, 0,53 mmol), en agitación en DMF (5 mL) a 0 °C, tricloruro cianúrico (146 mg en 3 mL de DMF, 0,80 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Se añadió entonces agua (10 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante otras 24 h. Se filtró el sólido blanco precipitado, se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó sobre vidrio sinterizado, para dar el compuesto del título (90 mg) como un polvo blanco. MS (*m/z*) 361 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 52****2-Amino-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo**

Se preparó el compuesto del título (45 mg) como un sólido blanco por el Método general 5 utilizando el intermedio 51 (90 mg) en MeOH (2 mL) y HCl (4 M en 1,4-dioxano, 5 mL). MS (*m/z*) 261 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 53****Éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-amino-5-oxo-5,6-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxílico**

Al intermedio 35 (0,5 g, 1,3 mmol) en agitación en THF (10 mL), se añadieron azida de difenil-fosforilo (336 μL, 1,5 mmol) y trietilamina (208 μL, 1,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se concentró a vacío, después se añadió agua (4 mL). Se calentó entonces la mezcla de reacción bajo irradiación de microondas a 125 °C durante 25 minutos. Después de enfriar, se añadió EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron

(MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc al 35 %/hexano, para dar el compuesto del título (230 mg) como un sólido blanco. LCMS (pH 10) TR 1,20 minutos; MS (*m/z*) 352 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 54

##### 5 2-Amino-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-ona

Se preparó el compuesto del título (180 mg) como un sólido blanco por el Método general 5, utilizando el intermedio 53 (230 mg). LCMS (pH 10) TR 0,95 minutos; MS (*m/z*) 252 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 55

##### 2-Amino-4-[4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-metilpiperazin-1-il]tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato de etilo

10 A una solución en agitación del intermedio 13 (0,2 g) en acetonitrilo (5 mL) a temperatura ambiente, se añadieron PyBop (0,460 g, 1,3 eq.) y DBU (0,155 g, 1,5 eq.). Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió entonces 3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,1 g, 1,5 eq.), y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción, después se extrajo con acetato de etilo y agua. Se evaporó la capa orgánica y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 60 % en hexano) para dar el compuesto del título (0,175 g, 61 %).

#### Intermedio 56

##### Ácido 2-amino-4-[4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-metilpiperazin-1-il]tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxílico

20 A una solución en agitación del intermedio 55 en THF/EtOH (5 mL), se añadió solución acuosa 2 N de NaOH (0,2 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 4 h. Se concentró entonces la mezcla de reacción, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (0,013 g, 82 %).

#### Intermedio 57

##### 4-(2-Amino-5-carbamoiiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 A una solución en agitación del intermedio 56 (0,1 g) en DMF (2 mL), se añadieron HOBT (0,037 g, 1,1 eq.) y EDC (0,053 g, 1,1 eq.). Se agitó la mezcla durante 10 minutos a 0 °C. Se añadieron entonces DIPEA (0,42 mL, 10 eq.) y NH<sub>4</sub>Cl (0,068 g, 5 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo después la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua. Se evaporó la capa orgánica y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5 % en DCM) para dar el compuesto del título (0,055 g, 55 %).

#### Intermedio 58

##### 4-(2-Amino-5-cianotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

30 A una solución en agitación del intermedio 57 (0,2 g) en THF (10 mL) a 0 °C, se añadieron trietilamina (0,21 mL, 3 eq.) y POCl<sub>3</sub> (0,073 mL, 1,5 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se basificó entonces la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo, para dar el compuesto del título (0,125 g, 65 %).

#### Intermedio 59

##### 35 2-Amino-4-(2-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carbonitrilo

Al intermedio 58 (0,120 g) a 0 °C se añadió HCl en 1,4-dioxano (1,5 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó entonces el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,1 g) como un sólido crudo.

#### Intermedio 60

##### 40 2-Amino-4-[4-[(4-metoxifenil)carbamoiil]piperazin-1-il]-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato de (etanidoilamino)

45 A una solución del ejemplo 26 (200 mg, 0,46 mmol) en DMF (3 mL), se añadieron HATU (260 mg, 0,7 mmol) y DIPEA (0,180 mL, 1,4 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió entonces a la mezcla de reacción N'-hidroxiacetamida (1,1 eq.), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se sofocó entonces la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, después con salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó y se concentró. Se purificó el residuo crudo por cromatografía en columna (sílice, MeOH:DCM 100:200) para obtener el compuesto del título (95 mg, 42,2%). δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,42 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,81 (s, 2H), 6,51 (s, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,45 (d, *J* 10,0 Hz, 8H), 1,81 (s, 3H). LCMS: MH<sup>+</sup> 485,05, TR 1,65 minutos.

**Intermedio 61****2-Amino-4-{4-[(4-metoxifenil)carbamoil]piperazin-1-il}tieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de (2-metilpropanimidolamino)**

5 Se preparó el compuesto del título (100 mg, 41,8 %) por el procedimiento descrito para el intermedio 60, utilizando *N'*-hidroxi-2-metilpriopanamidina.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,40 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,31 (d,  $J$  8,9 Hz, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,50 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,50-3,37 (m, 9H), 1,12 (d,  $J$  7,0 Hz, 6H). LCMS:  $\text{MH}^+$  513,1, TR 1,65 minutos.

**Intermedio 62****2-Amino-4-{4-[(4-metoxifenil)carbamoil]-piperazin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de (2,2-dimetilpropanimidolamino)**

10 Se preparó el compuesto del título (120 mg, 48,0 %) por el procedimiento descrito para el intermedio 60, utilizando *N'*-hidroxi-2,2-dimetilpriopanamidina.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,39 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 6,86-6,77 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,20 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,54-3,44 (m, 4H), 3,43-3,36 (m, 4H), 1,16 (s, 9H). LCMS:  $\text{MH}^+$  527,15, TR 1,85 minutos.

**Ejemplo preparativo 1****15 2-Amino-5-(4-fluorofenil)-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina**

A una solución del intermedio 1 (440 mg, 1,68 mmol) en acetonitrilo (20 mL), se añadieron DBU (376  $\mu\text{L}$ , 2,52 mmol), BOP (966 mg, 2,18 mmol) y piperazina (289 mg, 3,36 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación gradualmente creciente desde 3 % hasta 4 % de metanol en diclorometano con solución acuosa de amoníaco al 0,5 %), dando el compuesto del título (437 mg) como un polvo blanco.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 172,22, 162,66, 161,59 (d,  $J_{\text{CF}}$  242,2 Hz), 159,77, 134,65, 133,29, 130,13 (2C, d,  $J_{\text{CF}}$  8,0 Hz), 115,27, 115,08 (2C, d,  $J_{\text{CF}}$  12,1 Hz), 108,37, 50,21 (2C), 44,24 (2C).

**Ejemplo 2****1-{4-r2-Amino-5-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-il}-2-(4-clorofenoxi)etanona**

25 A una solución del ejemplo 1 (135 mg, 0,41 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL), se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (169  $\mu\text{L}$ , 1,02 mmol) y cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (0,45 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se extrajo la capa orgánica varias veces con agua. Las capas orgánicas reunidas se evaporaron a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que varía gradualmente de 0,5 % a 1 % de metanol en diclorometano), dando el compuesto del título como un polvo blanco. MS ( $m/z$ ) 498 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

**Ejemplo 3****{4-[2-Amino-5-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-il}-(ciclopropil)metanona**

35 Preparado por el procedimiento descrito en el ejemplo 2, utilizando el cloruro de ciclopropanocarbonilo.  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,39-7,44 (2H, m), 7,08-7,14 (2H, m), 6,81 (1H, s), 5,02 (2H, br s,  $\text{NH}_2$ ), 3,22 (8H, t), 1,61 (1H, m), 0,73 (2H, m), 0,71 (2H, m).

**Ejemplo 4****4-[2-Amino-5-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(*m*-tolil)piperazin-1-carboxamida**

40 A una solución del ejemplo 1 (115 mg, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL), se añadió isocianato de *m*-tolilo (0,38 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se extrajo la capa orgánica varias veces con agua. Las capas orgánicas reunidas se evaporaron a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que varía gradualmente de 0,5 % a 1 % de metanol en diclorometano), dando el compuesto del título como un polvo blanco. MS ( $m/z$ ) 463 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

**45 Ejemplo 5****4-[2-Amino-5-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-metoxifenil)-piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el procedimiento descrito en el ejemplo 4, utilizando el isocianato de 4-metoxifenilo.  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,43 (2H, m), 7,11-7,21 (4H, m), 6,82 (1H, t), 6,12 (1H, br s, NH), 4,93 (2H, br s,  $\text{NH}_2$ ), 3,79 (3H, s), 3,18 (4H, br s), 3,12 (4H, br s).

**Ejemplo 6****4-[2-Amino-5-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-isopropilfenil)-piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el procedimiento descrito en el ejemplo 4, utilizando el isocianato de 4-isopropilfenilo.  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,44-7,46 (2H, m), 7,14-7,19 (6H, m), 6,18 (1H, s, NH), 4,93 (2H, br s,  $\text{NH}_2$ ), 3,18 (4H, t), 3,15 (4H, t), 2,86 (1H, septete), 1,23 (6H, d).

**Ejemplo 7****4-[2-Amino-5-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-cianofenil)-piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el procedimiento descrito en el ejemplo 4, utilizando el isocianato de 4-cianofenilo.  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8,92 (1H, s, NH), 7,51-7,67 (6H, m), 7,31 (2H, t), 7,09 (1H, s), 6,55 (2H, br s,  $\text{NH}_2$ ), 3,06 (8H, br s).

**Ejemplo 8****4-[2-Amino-5-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-clorofenil)-piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el procedimiento descrito en el ejemplo 4, utilizando el isocianato de 4-clorofenilo.  $\delta_{\text{H}}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8,56 (1H, s, NH), 7,43-7,53 (4H, m), 7,24-7,33 (4H, m), 7,09 (1H, s), 6,55 (2H, br s,  $\text{NH}_2$ ), 3,05 (8H, br s).

**Ejemplo 9****4-[2-Amino-5-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-[4-(dimetilamino)-fenil]piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el procedimiento descrito en el ejemplo 4, utilizando el isocianato de 4-(dimetilamino)-fenilo.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 171,66, 162,43, 161,99 (d,  $J_{\text{CF}}$  244,5 Hz), 159,36, 156,57, 147,48, 134,46, 132,80, 129,69 (2C, d,  $J_{\text{CF}}$  7,5 Hz), 129,02, 122,83 (2C), 115,44, 114,57 (2C, d,  $J_{\text{CF}}$  21,7 Hz), 113,07 (2C), 108,95, 48,74 (2C), 42,36 (2C), 39,91 (2C). MS ( $m/z$ ) 492  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo preparativo 10****2-Amino-4-(piperazin-1-il)-5-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidina**

A una solución del intermedio 3 (800 mg, 3,3 mmol) en acetonitrilo (30 mL), se añadieron DBU (735  $\mu\text{L}$ , 4,9 mmol), BOP (1,883 g, 4,2 mmol) y piperazina (563 mg, 6,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación gradualmente creciente desde 5 % hasta 15 % de metanol en diclorometano con solución al 0,5 % de amoníaco en metanol), dando el compuesto del título (720 mg) como un polvo amarillo.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 172,34, 162,75, 159,92, 148,71, 148,26, 135,48, 132,42, 132,13, 123,45, 116,64, 108,33, 49,88, 43,95, MS ( $m/z$ ) 313  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo preparativo 11****2-Amino-6-metil-5-fenil-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina**

A una solución del intermedio 4 (800 mg, 3,1 mmol) en acetonitrilo (30 mL), se añadieron DBU (697  $\mu\text{L}$ , 4,7 mmol), BOP (1,787 g, 4,0 mmol) y piperazina (535 mg, 6,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación gradualmente creciente desde 2 % hasta 5 % de metanol en diclorometano con solución al 0,5 % de amoníaco en metanol), dando el compuesto del título (729 mg) como un polvo blanco.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 169,47, 162,09, 159,30, 135,52, 130,77, 130,12 (2C), 127,99 (2C), 127,09, 125,53, 110,23, 50,25 (2C), 44,05 (2C), 14,13. MS ( $m/z$ ) 326  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 12****4-[2-Amino-5-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(2-metoxifenil)-piperazin-1-carboxamida**

A una solución del ejemplo 10 (50 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (2 mL) y acetonitrilo (1 mL), se añadió isocianato de 2-metoxifenilo (21  $\mu\text{L}$ , 0,16 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que varía gradualmente de 0,5 % a 3 % de metanol en diclorometano), dando el compuesto del título (42 mg) como un polvo blanco. MS ( $m/z$ ) 462  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 13****4-(2-Amino-6-metil-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-metoxifenil)-piperazin-1-carboxamida**

A una solución del ejemplo 11 (50 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (2 mL) y acetonitrilo (1 mL), se añadió

isocianato de 4-metoxifenilo (22  $\mu$ L, 0,17 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que varía gradualmente de 1 % a 2 % de metanol en diclorometano), dando el compuesto del título (49 mg) como un polvo blanco.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz, acetona- $d_6$ ) 169,83, 161,99, 159,36, 155,05, 154,65, 135,58, 133,58, 130,55, 130,10 (2C), 127,84 (2C), 127,00, 126,13, 121,29 (2C), 113,26 (2C), 110,65, 64,94, 54,72 (2C), 49,33 (2C), 13,54. MS ( $m/z$ ) 475 [M+H] $^+$ .

### Ejemplo preparativo 20

#### 2-Amino-5-(etoxicarbonil)-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina

A una solución del intermedio 13 (700 mg, 2,90 mmol) en acetonitrilo (30 mL), se añadieron DBU (656  $\mu$ L, 4,40 mmol), BOP (1,682 g, 3,80 mmol) y piperazina (503 mg, 58,50 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación gradualmente creciente desde 3 % hasta 5 % de metanol en diclorometano con solución acuosa de amoníaco al 0,5 %), dando el compuesto del título (461 mg) como un polvo blanco.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 175,25, 166,63, 164,46, 162,86, 131,21, 128,87, 110,83, 64,99, 52,76 (2C), 48,66 (2C), 17,72. MS ( $m/z$ ) 308 [M+H] $^+$ .

### Ejemplo 21

#### 4-[2-Amino-5-(etoxicarbonil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-metoxifenil)-piperazin-1-carboxamida

A una solución del ejemplo 20 (70 mg, 0,23 mmol) en diclorometano (2 mL) y acetonitrilo (2 mL), se añadió isocianato de 4-metoxifenilo (31  $\mu$ L, 0,24 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se evaporaron los disolventes a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación gradualmente creciente desde 1 % hasta 3 % de metanol en diclorometano), dando el compuesto del título (61 mg) como un polvo blanco.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 171,65, 162,60, 160,54, 159,64, 155,32, 154,73, 133,60, 127,71, 124,13, 121,41 (2C), 113,30 (2C), 106,19, 60,79, 54,73, 47,93 (2C), 43,38 (2C), 13,73. MS ( $m/z$ ) 457 [M+H] $^+$ .

### Ejemplo preparativo 22

#### 2-Amino-5-metil-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina

A una solución del intermedio 14 (300 mg, 1,65 mmol) en acetonitrilo (15 mL), se añadieron DBU (370  $\mu$ L, 2,45 mmol), BOP (952 mg, 2,15 mmol) y piperazina (285 mg, 3,31 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación gradualmente creciente desde 2 % hasta 4 % de metanol en diclorometano con solución acuosa de amoníaco al 0,5 %), dando el compuesto del título (471 mg) como un polvo amarillo.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 175,06, 168,30, 162,64, 133,34, 117,63, 117,56, 54,75 (2C), 48,64 (2C), 20,44. MS ( $m/z$ ) 250 [M+H] $^+$ .

### Ejemplo preparativo 23

#### 2-Amino-5-isobutil-4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidina

Preparada utilizando el intermedio 15 (300 mg, 1,34 mmol) aplicando el procedimiento descrito en el ejemplo 22. El compuesto del título (408 mg) se aisló como un polvo amarillo.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 175,32, 168,63, 162,72, 137,87, 117,74, 117,02, 54,90 (2C), 48,78 (2C), 43,67, 32,80, 25,79 (2C). MS ( $m/z$ ) 292 [M+H] $^+$ .

### Ejemplo 24

#### 4-[2-Amino-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-[4-(dimetilamino)fenil]-piperazin-1-carboxamida

A una solución del ejemplo 22 (70 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (2 mL) y acetonitrilo (2 mL), se añadió isocianato de 4-(dimetilamino)fenilo (48 mg, 0,29 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se evaporaron los disolventes a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación gradualmente creciente desde 1 % hasta 4 % de metanol en diclorometano), dando el compuesto del título (75 mg) como un polvo blanco.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 171,76, 164,09, 158,58, 155,98, 147,34, 129,12, 128,44, 122,79 (2C), 114,11 (2C), 113,95, 113,07, 49,96 (2C), 43,42 (2C), 40,79 (2C), 16,75. MS ( $m/z$ ) 412 [M+H] $^+$ .

### Ejemplo 25

#### 4-[2-Amino-5-isobutiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-[4-(dimetilamino)fenil]-piperazin-1-carboxamida

Preparada utilizando el ejemplo 23 (70 mg, 0,24 mmol) aplicando el procedimiento descrito en el ejemplo 24. El compuesto del título (73 mg) se aisló como un polvo blanco.  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 172,07, 164,31, 158,49,

155,93, 147,41, 133,63, 128,36, 122,76 (2C), 114,39, 113,47, 113,02 (2C), 50,07 (2C), 43,50 (2C), 40,75 (2C), 39,91, 28,90, 22,11 (2C). MS (*m/z*) 454 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 26

##### Ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxifenilcarbamoil)piperazin-1-iltieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxílico

5 A una solución del ejemplo 21 (900 mg, 1,97 mmol) en etanol/THF (1:1, 10 mL), se añadió solución acuosa de NaOH (2 M, 10 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 12 horas. Al terminar, se concentró la mezcla de reacción a vacío y después se volvió a disolver en agua. Se ajustó el pH a pH 5-6 con HCl 2 M, y se filtró el precipitado y se secó sobre vidrio sinterizado para dar el compuesto del título (460 mg) como un sólido blanco.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,43 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,35 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 6,82 (2H, d, *J* 8,8 Hz), 6,44 (2H, br s), 3,70 (3H, s), 3,49-3,34 (8H, br m + H<sub>2</sub>O). LCMS (pH 10) MH<sup>+</sup> 429, TR 0,79 minutos. LCMS (pH 3) MH<sup>+</sup> 429, TR 1,15 minutos.

#### Ejemplo 27

##### Metilamida del ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxifenilcarbamoil)piperazin-1-il]tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxílico

15 A una muestra en agitación del ejemplo 26 (100 mg, 0,23 mmol) en DMF (5 mL), se añadieron EDC (49 mg, 0,25 mol), metilamina (2M en THF, 0,14 mL, 0,28 mmol) y HOBt (38 mg, 0,25 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Al terminar, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo crudo se disolvió en EtOAc (25 mL), se lavó con salmuera (3 x 20 mL) y se concentró a vacío. El sólido resultante se trituró con EtOAc, se filtró y se secó sobre vidrio sinterizado para dar el compuesto del título (26 mg) como un sólido blanco.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,39 (1H, s), 8,25 (1H, br d, *J* 9,1 Hz), 7,35 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 7,32 (1H, s), 6,82 (2H, m), 6,44 (2H, br s), 3,71 (3H, s), 3,48 (4H, br m), 3,38 (4H, br m), 2,76 (3H, d, *J* 4,6 Hz). LCMS (pH 10) MH<sup>+</sup> 442, TR 1,28 minutos. LCMS (pH 3) MH<sup>+</sup> 442, TR 1,04 minutos.

#### Ejemplo 28

##### N-Metoxi-N-metilamida del ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxifenilcarbamoil)piperazin-1-il]tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxílico

25 A una muestra en agitación del ejemplo 26 (220 mg) en DMF (10 mL), se añadieron EDC (108 mg), hidrocloreto de *N,N*-dimetilhidroxilamina (60 mg), HOBt (85 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (176  $\mu$ L). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Al terminar, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo crudo se disolvió en EtOAc (45 mL), se lavó con salmuera (3 x 30 mL) y se concentró a vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc  $\rightarrow$  MeOH al 3 %, para dar el compuesto del título (130 mg) como un sólido blanco.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,40 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,35 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 6,83 (2H, d, *J* 9,1 Hz), 6,51 (2H, br s), 3,71 (3H, s), 3,58 (3H, br s), 3,49 (4H, br m), 3,33 (4H, br m), 3,23 (3H, s). LCMS (pH 10) MH<sup>+</sup> 472, TR 1,51 minutos. LCMS (pH 3) MH<sup>+</sup> 472, TR 1,29 minutos.

#### Ejemplo 29

##### Amida del ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxifenilcarbamoil)piperazin-1-il]tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxílico

35 A una muestra en agitación del ejemplo 26 (100 mg, 0,23 mmol) en DMF (5 mL), se añadieron EDC (49 mg, 0,25 mol), amoníaco acuoso (1 mL) y HOBt (38 mg, 0,25 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una alícuota adicional de amoníaco acuoso (1 mL), y se continuó agitando durante 6 horas. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo crudo se disolvió en EtOAc (25 mL), se lavó con salmuera (3 x 20 mL) y se concentró a vacío. Se suspendió el residuo en EtOAc y el sólido blanco precipitado se filtró y se secó sobre un vidrio sinterizado, para dar el compuesto del título (2 mg).  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,42 (1H, br s), 7,76 (1H, br s), 7,36 (1H, br s), 7,35 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 7,34 (1H, s), 6,83 (2H, d, *J* 9,0 Hz), 6,43 (2H, br s), 3,71 (3H, s), 3,53 (4H, br m), 3,42 (4H, br m). LCMS (pH 10) MH<sup>+</sup> 428, TR 1,18 minutos. LCMS (pH 3) MH<sup>+</sup> 428, TR 0,95 minutos.

#### Método general 9

45 A una solución del ejemplo preparativo 1 (100 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL), se añadieron DIPEA (131  $\mu$ L, 0,75 mmol) y el cloruro de ácido apropiado (0,31 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y las capas orgánicas se extrajeron varias veces con agua. Las capas orgánicas reunidas se evaporaron a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que varía gradualmente de 0,5 % a 1 % de metanol en diclorometano), dando el compuesto del título como un polvo blanco, con rendimientos que varían de 60 a 75 %.

**Ejemplo 30****4-[2-Amino-5-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo**

Preparado por el Método general 9, utilizando el ejemplo preparativo 1 y cloroformiato de bencilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,48, 164,23, 162,59 (d, *J*<sub>CF</sub>246,0 Hz), 159,36, 155,52, 136,60, 135,03, 133,22, 130,22 (2C, d, *J*<sub>CF</sub> 7,8 Hz), 128,79 (2C), 128,44, 128,19 (2C), 116,67, 115,64 (2C, d, *J*<sub>CF</sub> 21,4 Hz), 110,12, 67,67, 49,44 (2C), 43,02 (2C). MS (*m/z*) 464 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 31****4-[2-Amino-5-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de 4-metoxifenilo**

Preparado por el Método general 9, utilizando el ejemplo preparativo 1 y cloroformiato de 4-metoxi-fenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171,98, 162,30, 161,94 (d, *J*<sub>CF</sub> 246,1 Hz), 158,65, 156,64, 153,67, 144,25, 134,33, 132,56 (d, *J*<sub>CF</sub> 3,3 Hz), 129,59 (2C, d, *J*<sub>CF</sub> 7,8 Hz), 122,06 (2C), 116,15, 115,01 (2C, d, *J*<sub>CF</sub>21,3 Hz), 113,95 (2C), 109,54, 55,18, 48,50 (2C), 42,93, 42,42. MS (*m/z*) 480 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 32****5-(4-Fluorofenil)-4-[4-(3-metilbencilsulfonil)piperazin-1-il]tieno[2,3-*d*]pirimidin-2-amina**

Preparada por el Método general 9, utilizando el ejemplo preparativo 1 y cloruro de *m*-tolil-metanosulfonilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171,96, 162,14, 162,04 (d, *J*<sub>CF</sub> 245,7 Hz), 158,83, 138,35, 134,32, 132,66 (d, *J*<sub>CF</sub> 3,3 Hz), 131,03, 129,77 (2C, d, *J*<sub>CF</sub> 7,8 Hz), 129,40, 128,37, 127,39, 116,24, 115,08 (2C, d, *J*<sub>CF</sub> 21,3 Hz), 109,50, 56,32, 49,13 (2C), 44,55 (2C), 20,91, MS (*m/z*) 498 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 33****5-(4-Fluorofenil)-4-*r*4-(2-metil-1*H*-imidazol-1-ilsulfonil)piperazin-1-il]tieno[2,3-*d*]pirimidin-2-amina**

A una solución del ejemplo preparativo 1 (70 mg, 0,21 mmol) en acetonitrilo (4 mL), se añadió metanolato de 2-metil-1-(2-metil-1*H*-imidazol-1-ilsulfonil)-3-(trifluorometilsulfonil)-1*H*-imidazol-3-io (91 mg, 0,23 mmol; preparado según S. Beaudoin, K.E. Kinsey & J. F. Burns, J. Org. Chem., 2003, 68, 115-119). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron los disolventes a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de acetato de etilo y heptano (en una relación que varía gradualmente de 20 % a 30 % de acetato de etilo en heptano), dando el compuesto del título (53 mg). <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,66, 161,89 (d, *J*<sub>CF</sub> 247,1 Hz), 161,73, 158,58, 145,39, 133,87, 132,47 (d, *J*<sub>CF</sub>3,4 Hz), 129,78 (2C, d, *J*<sub>CF</sub> 7,8 Hz), 127,35, 119,03, 116,90, 115,07 (2C, d, *J*<sub>CF</sub> 21,2 Hz), 109,69, 48,10 (2C), 45,12 (2C), 15,27, MS (*m/z*) 474 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 34****4-[2-Amino-5-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxifenil)-piperazin-1-sulfonamida**

A una solución del ejemplo preparativo 1 (50 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (4 mL), se añadió trifluorometanosulfonato de metilo (13 µL, 0,12 mmol) a -10 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 h. Se evaporaron los disolventes a vacío y el residuo crudo se disolvió en acetonitrilo (2 mL), después se añadió 4-metoxianilina (14 mg, 0,11 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante la noche. Se evaporaron los disolventes a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida en columna de gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación que varía gradualmente de 1 % a 2 % de metanol en diclorometano), dando el compuesto del título (29 mg). <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,42, 162,06, 161,88 (d, *J*<sub>CF</sub> 246,0 Hz), 158,57, 157,34, 134,20, 132,59, 129,56 (2C, d, *J*<sub>CF</sub> 7,7 Hz), 128,99, 124,15 (2C), 116,35, 115,03 (2C, d, *J*<sub>CF</sub> 21,2 Hz), 114,21 (2C), 109,60, 55,16, 48,61 (2C), 44,88 (2C). MS (*m/z*) 515 [M+H]<sup>+</sup>.

**Método general 10**

A una solución del derivado de piperazina apropiado (0,15 mmol) en DCM (2 mL) y acetonitrilo (2 mL) o DMF (4 mL), se añadió un isocianato apropiado (0,16 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y las capas orgánicas se extrajeron varias veces con agua. Las capas orgánicas reunidas se evaporaron a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de MeOH y DCM (en una relación que varía gradualmente de 0,5 % a 1 % de MeOH en DCM), dando el compuesto del título como un polvo blanco, con rendimientos que varían de 65 a 85 %.

**Ejemplo 35****4-[2-Amino-5-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 1 y 4-(3-isocianatobencil)morfolina. <sup>13</sup>C NMR δ

(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,48, 162,20, 161,94 (d,  $J_{CF}$  246,0 Hz), 158,63, 154,43, 138,50, 138,27, 134,34, 132,72, 129,59 (2C, d,  $J_{CF}$  7,5 Hz), 128,42, 123,80, 120,31, 118,53, 116,28, 115,06 (2C, d,  $J_{CF}$  21,3 Hz), 109,66, 66,61 (2C), 63,02, 53,28 (2C), 48,82 (2C), 42,68 (2C). MS ( $m/z$ ) 548 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 36

##### 5 4-[2-Amino-5-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piperazin-1-carboxamida

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 1 y 1-(4-isocianatofenil)-4-metilpiperazina. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 175,65, 166,22, 165,90 (d,  $J_{CF}$  245,7 Hz), 162,69, 159,82, 150,87, 138,41, 136,54, 135,60, 133,49 (2C, d,  $J_{CF}$  7,5 Hz), 125,91 (2C), 120,57 (2C), 119,82, 118,89 (2C, d,  $J_{CF}$  21,3 Hz), 113,33, 58,40 (2C), 53,15 (2C), 52,28 (2C), 49,17, 46,44 (2C). MS ( $m/z$ ) 547 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 37

##### 4-[2-Amino-5-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorofenil)-piperazin-1-carboxamida

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 1 e isocianato de 4-fluorofenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 174,02, 166,06, 165,94 (d,  $J_{CF}$  246,0 Hz), 162,52 (d,  $J_{CF}$  240,0 Hz), 162,07, 159,78, 140,65, 138,74 (d,  $J_{CF}$  3,7 Hz), 138,48, 136,39 (d,  $J_{CF}$  3,7 Hz), 133,48 (2C, d,  $J_{CF}$  7,5 Hz), 126,45 (2C, d,  $J_{CF}$  7,5 Hz), 119,94, 118,98 (2C, d,  $J_{CF}$  21,7 Hz), 118,57 (2C, d,  $J_{CF}$  22,5 Hz), 113,28, 52,77 (2C), 46,52 (2C). MS ( $m/z$ ) 467 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 38

##### 4-[2-Amino-5-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-N-(2,4-dimetoxifenil)-piperazin-1-carboxamida

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 1 e isocianato de 2,4-dimetoxifenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,40, 162,19, 161,93 (d,  $J_{CF}$  246,1 Hz), 158,70, 155,29, 154,52, 148,89, 134,40, 132,70 (d,  $J_{CF}$  3,3 Hz), 129,57 (2C, d,  $J_{CF}$  8,2 Hz), 121,56, 120,20, 116,08, 115,01 (2C, d,  $J_{CF}$  21,0 Hz), 109,56, 103,65, 98,27, 55,41, 55,20, 48,77 (2C), 42,55 (2C). MS ( $m/z$ ) 509 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 39

##### 4-[2-Amino-5-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-N-[4-(piperidin-1-ilmetil)-fenil]piperazin-1-carboxamida

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 1 y 1-(4-isocianatobencil)piperidina. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,47, 162,19, 161,93 (d,  $J_{CF}$  246,0 Hz), 158,63, 155,29, 154,58, 137,23, 134,37, 132,92, 132,69 (d,  $J_{CF}$  3,0 Hz), 129,57 (2C, d,  $J_{CF}$  7,5 Hz), 129,48 (2C), 119,50 (2C), 116,22, 115,05 (2C, d,  $J_{CF}$  21,0 Hz), 109,64, 62,92, 54,01 (2C), 48,81 (2C), 42,70 (2C), 25,55, 24,01. MS ( $m/z$ ) 546 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 40

##### 4-[2-Amino-5-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-N-(2,4-difluorofenil)-piperazin-1-carboxamida

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 1 e isocianato de 2,4-difluorofenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 175,72, 166,15, 165,90 (d,  $J_{CF}$  246,0 Hz), 162,64, 162,53 (dd,  $J_{CF}$  243,7, 11,2 Hz), 159,01, 128,28 (dd,  $J_{CF}$  245,2, 12,0 Hz), 138,33, 136,50 (d,  $J_{CF}$  3,7 Hz), 133,50 (2C, d,  $J_{CF}$  7,5 Hz), 129,09 (d,  $J_{CF}$  9,0 Hz), 126,52 (dd,  $J_{CF}$  12,7, 3,7 Hz), 119,94, 118,91 (2C, d,  $J_{CF}$  21,7 Hz), 114,41 (dd,  $J_{CF}$  21,7, 3,7 Hz), 113,36, 107,16 (t,  $J_{CF}$  24,0 Hz), 52,61 (2C), 46,51 (2C). MS ( $m/z$ ) 485 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 35 Ejemplo 41

##### 4-[2-Amino-5-(piridin-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-N-[4-(dimetilamino)fenil]-piperazin-1-carboxamida

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 10 e isocianato de 4-(dimetil-amino)fenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) 172,59, 162,68, 159,98, 155,27, 148,75, 148,22, 146,47, 135,37 (2C), 132,46, 132,08, 130,54, 123,22 (2C), 121,45, 116,64, 112,76, 108,61, 49,30 (2C), 42,65 (2C), 40,40 (2C). MS ( $m/z$ ) 475 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 40 Ejemplo 42

##### 4-[2-Amino-5-(piridin-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-N-(4-metoxifenil)-piperazin-1-carboxamida

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 10 e isocianato de 4-metoxi-fenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) 172,60, 162,67, 159,98, 155,11, 154,67, 148,76, 148,23, 135,38, 133,54, 132,46, 132,07, 123,22, 121,29 (2C), 116,66, 113,26 (2C), 108,61, 54,71, 49,29 (2C), 42,65 (2C). MS ( $m/z$ ) 462 [M+H]<sup>+</sup>.

45

**Ejemplo 43****4-[2-Amino-5-(piridin-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(3-metilfenil)piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 10 e isocianato de 3-metilfenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 173,50, 163,48, 160,73, 155,57, 149,59, 148,98, 141,20, 138,13, 136,04, 133,27, 132,90, 128,62, 123,86, 123,03, 120,72, 117,42, 117,26, 109,58, 50,06 (2C), 43,49 (2C), 21,31. MS (*m/z*) 446 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 44****4-[2-Amino-5-(piridin-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-[3-(morfolin-4-ilmetil)-fenil]piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 10 y 4-(3-isocianatobencil)morfolina. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,65, 162,38, 158,81, 154,50, 148,81, 148,36, 138,50, 138,25, 135,03, 132,33, 131,59, 128,37, 123,76, 122,96, 120,33, 118,52, 117,63, 109,54, 66,60 (2C), 63,01, 53,26 (2C), 48,97 (2C), 42,60 (2C). MS (*m/z*) 531 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 45****4-[2-Amino-5-(piridin-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-[4-(piperidin-1-ilmetil)-fenil]piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 10 y 1-(4-isocianatobencil)piperidina. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,55, 162,40, 158,89, 154,78, 148,73, 148,26, 138,75, 135,05, 132,34, 131,63, 130,10 (2C), 128,80, 123,01, 119,70 (2C), 117,49, 109,46, 61,99, 53,39 (2C), 49,04 (2C), 42,73 (2C), 24,36 (2C), 23,20. MS (*m/z*) 529 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 46****4-[2-Amino-5-(4-metoxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxifenil)-piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 26 e isocianato de 4-metoxifenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 175,43, 166,24, 162,80, 160,00, 159,47, 139,28, 135,63, 133,09, 132,96 (2C), 126,75, 126,63 (2C), 118,82, 117,41 (2C), 117,38 (2C), 113,48, 58,85, 58,78, 52,73 (2C), 46,44 (2C). MS (*m/z*) 491 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 47****4-[2-Amino-5-(4-metoxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(3-metilfenil)-piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 26 e isocianato de 3-metilfenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 175,44, 166,25, 162,83, 162,71, 159,75, 142,62, 141,85, 139,29, 133,08, 132,96 (2C), 131,90, 127,41, 125,06, 121,43, 118,73, 117,34 (2C), 113,42, 58,68, 52,72 (2C), 46,51 (2C), 24,56. MS (*m/z*) 475 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 48****4-[2-Amino-5-(4-metoxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(2-metoxifenil)-piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 26 e isocianato de 2-metoxifenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,35, 162,19, 158,87, 158,55, 154,12, 147,30, 135,24, 129,24, 129,10 (2C), 128,22, 121,87, 120,86, 118,79, 115,22, 113,45 (2C), 109,81, 109,45, 55,41, 55,05, 48,75 (2C), 42,59 (2C). MS (*m/z*) 491 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 49****4-[2-Amino-5-(4-metoxifenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-[4-(dimetilamino)-fenil]piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 26 e isocianato de 4-(dimetilamino)-fenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 175,47, 166,24, 162,80, 162,62, 160,16, 151,29, 139,29, 133,09, 132,96 (4C), 126,68, 118,78, 117,38 (4C), 113,47, 58,79, 53,05 (2C), 46,45 (2C), 44,71 (2C). MS (*m/z*) 504 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 50****4-[2-Amino-5-(4-clorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxifenil)-piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 27 e isocianato de 4-metoxifenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 175,83, 166,06, 159,63, 159,49, 138,83, 138,22, 137,16 (2C), 135,42, 133,06 (2C), 132,15 (2C), 126,43 (2C), 120,25, 117,54 (2C), 113,16, 58,99, 52,64 (2C), 46,42 (2C). MS (*m/z*) 495 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 51****4-[2-Amino-5-(4-clorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-[4-(dimetilamino)-fenil]piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 27 e isocianato de 4-(dimetilamino)-fenilo. <sup>13</sup>C NMR δ

(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 175,71, 166,11, 162,71, 160,13, 151,34, 138,86, 138,27, 137,13, 133,09 (2C), 132,74, 132,13 (2C), 126,69 (2C), 120,13, 117,37 (2C), 113,10, 52,66 (2C), 46,42 (2C), 44,75 (2C). MS (*m/z*) 508 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 52

##### 4-[2-Amino-5-(4-clorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-N-(2-metoxifenil)-piperazin-1-carboxamida

- 5 Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 27 e isocianato de 2-metoxifenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,53, 162,06, 158,71, 154,11, 147,35, 135,01, 134,25, 133,22, 129,18 (2C), 128,23 (2C), 128,19, 121,92, 120,84, 118,87, 116,45, 109,47, 109,36, 55,43, 48,72 (2C), 42,55 (2C). MS (*m/z*) 495 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 53

##### 4-[2-Amino-5-(4-clorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-N-(3-metilfenil)-piperazin-1-carboxamida

- 10 Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 27 e isocianato de 3-metilfenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 175,80, 166,06, 162,62, 159,38, 142,40, 142,06, 138,82, 138,23, 137,16, 133,07 (2C), 132,15 (2C), 132,05, 127,55, 124,82, 121,14, 120,24, 113,14, 52,76 (2C), 46,42 (2C), 24,83. MS (*m/z*) 479 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 54

##### 4-[2-Amino-5-(3-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-N-[4-(dimetilamino)-fenil]piperazin-1-carboxamida

- 15 Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 28 e isocianato de 4-(dimetilamino)-fenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) 175,67, 166,21 (d, *J*<sub>CF</sub> 244,7 Hz), 166,15, 162,79, 160,24, 151,36, 142,40 (d, *J*<sub>CF</sub> 7,9 Hz), 138,28, 133,59 (d, *J*<sub>CF</sub> 8,4 Hz), 132,90, 127,51 (d, *J*<sub>CF</sub> 2,6 Hz), 126,69, 120,42 (2C), 118,82 (d, *J*<sub>CF</sub> 21,7 Hz), 118,00 (d, *J*<sub>CF</sub> 20,9 Hz), 117,42 (2C), 113,05, 52,68 (2C), 46,40 (2C), 44,72 (2C). MS (*m/z*) 492 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 55

- 20 **4-[2-Amino-5-(2-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-N-[4-(dimetilamino)-fenil]piperazin-1-carboxamida**

- Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 29 e isocianato de 4-(dimetilamino)-fenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) 171,9 (C-4), 163,2 (C-7a), 159,2 (C-2), 158,2 (d, *J*<sub>CF</sub> 246,9 Hz, fenilo), 155,7 (C=O), 147,6 (fenilo), 131,3 (C-5, fenilo), 129,7 (d, *J*<sub>CF</sub> 7,6 Hz, fenilo), 128,6 (fenilo), 124,7 (d, *J*<sub>CF</sub> 14,4 Hz, fenilo), 124,3 (fenilo), 122,8 (fenilo), 118,1 (C-6), 115,9 (d, *J*<sub>CF</sub> 21,9 Hz, fenilo), 113,5 (fenilo), 111,3 (C-4a), 49,5 (NCH<sub>2</sub>), 43,1 (NCH<sub>2</sub>), 41,2 (NCH<sub>3</sub>). MS (*m/z*) 492 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 56

##### 4-[2-Amino-5-(2-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]piperazin-1-carboxamida

- 30 Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 29 y 1-(4-isocianato-fenil)-4-metilpiperazina. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) 170,6 (C-4), 162,8 (C-7a), 159,1 (C-2), 157,6 (d, *J*<sub>CF</sub> 246,0 Hz, fenilo), 156,0 (C=O), 146,4 (fenilo), 131,9 (C-5), 130,6 (fenilo), 129,1 (d, *J*<sub>CF</sub> 7,5 Hz, fenilo), 128,2 (fenilo), 124,1 (d, *J*<sub>CF</sub> 14,3 Hz, fenilo), 123,6 (fenilo), 122,0 (fenilo), 117,0 (C-6), 116,4 (fenilo), 115,1 (d, *J*<sub>CF</sub> 21,3 Hz, fenilo), 110,3 (C-4a), 53,9 (NCH<sub>2</sub>), 48,9 (NCH<sub>2</sub>), 48,5 (NCH<sub>2</sub>), 44,1 (NCH<sub>3</sub>), 42,3 (NCH<sub>2</sub>). MS (*m/z*) 547 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 57

##### 4-[2-Amino-5-(2-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-N-(4-metoxifenil)-piperazin-1-carboxamida

- 35 Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 29 e isocianato de 4-metoxifenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) 171,9 (C-4), 163,2 (C-7a), 159,2 (C-2), 158,1 (d, *J*<sub>CF</sub> 246,9 Hz, fenilo), 155,9 (C=O), 155,5 (fenilo), 131,9 (C-5), 131,2 (fenilo), 129,6 (d, *J*<sub>CF</sub> 6,9 Hz, fenilo), 128,5 (fenilo), 124,6 (d, *J*<sub>CF</sub> 14,2 Hz, fenilo), 124,2 (fenilo), 122,6 (fenilo), 118,1 (C-6), 115,8 (d, *J*<sub>CF</sub> 20,9 Hz, fenilo), 114,1 (fenilo), 111,2 (C-4a), 55,5 (OCH<sub>3</sub>), 49,4 (NCH<sub>2</sub>), 43,0 (NCH<sub>2</sub>). MS (*m/z*) 479 [M+H]<sup>+</sup>.

- 40 **Ejemplo 58**

##### 4-(2-Amino-6-metil-5-feniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-N-[4-(dimetilamino)-fenil]piperazin-1-carboxamida

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 11 e isocianato de 4-(dimetil-amino)fenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,83, 165,76, 162,21, 160,20, 151,25, 139,19, 134,21, 133,78 (2C), 133,00, 131,77, 131,65 (2C), 130,97, 126,69 (2C), 117,42 (2C), 115,35, 52,87 (2C), 46,24 (2C), 44,73, 17,38. MS (*m/z*) 488 [M+H]<sup>+</sup>.

- 45

**Ejemplo 59****4-(2-Amino-6-metil-5-feniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(2-metoxifenil)-piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 11 e isocianato de 2-metoxi-fenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) 170,87, 162,84, 160,20, 154,99, 149,22, 136,53, 131,38, 131,02 (2C), 129,79, 128,62 (2C), 127,79, 127,29, 122,80, 121,02, 120,47, 111,73, 110,89, 56,03, 50,02 (2C), 43,30 (2C), 14,17. MS (*m/z*) 475 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 60****4-(2-Amino-6-metil-5-feniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[3-(morfolin-4-il-metil)fenil]piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 11 y 4-(3-isocianatobencil)morfolina. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 169,86, 161,66, 158,10, 154,35, 138,58, 138,25, 135,43, 130,07, 129,95 (2C), 128,41, 128,32, 127,74 (2C), 127,05, 123,69, 120,14, 118,39, 111,78, 66,62 (2C), 63,04, 53,29 (2C), 48,94 (2C), 42,50 (2C), 14,09. MS (*m/z*) 544 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 61****4-(2-Amino-6-metil-5-feniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(3-metilfenil)-piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 11 e isocianato de 3-metilfenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 169,76, 161,68, 158,14, 154,58, 138,49, 138,36, 135,40, 130,12, 129,94 (2C), 128,31, 128,22, 127,74 (2C), 127,06, 123,60, 120,34, 116,64, 111,75, 48,95 (2C), 42,53 (2C), 21,14, 14,10. MS (*m/z*) 459 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 62****4-[2-Amino-5-(4-fluorofenil)-6-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-[4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 30 y 1-(4-isocianato-fenil)-4-metilpiperazina. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) 168,8 (C-4), 161,7 (C-2), 159,9 (d, *J*<sub>CF</sub> 245,0 Hz, fenilo), 158,4 (C-7a), 156,0 (C=O), 146,6 (fenilo), 131,8 (C-5), 131,3 (d, *J*<sub>CF</sub> 7,7 Hz, fenilo), 131,2 (fenilo), 128,9 (fenilo), 127,7 (C-6), 122,0 (fenilo), 116,4 (fenilo), 114,2 (d, *J*<sub>CF</sub> 21,3 Hz, fenilo), 111,1 (C-4a), 54,1 (NCH<sub>2</sub>), 48,8 (NCH<sub>2</sub>), 44,5 (NCH<sub>3</sub>), 42,3 (NCH<sub>2</sub>). MS (*m/z*) 561 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 63****4-[2-Amino-5-(4-fluorofenil)-6-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-[4-(dimetil-amino)fenil]piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 30 e isocianato de 4-(dimetilamino)-fenilo. MS (*m/z*) 506 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 64****4-[2-Amino-5-(4-fluorofenil)-6-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxi-fenil)piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 30 e isocianato de 4-metoxifenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) 170,1 (C-4), 162,1 (C-7a), 160,3 (d, *J*<sub>CF</sub> 245,7 Hz, fenilo), 158,6 (C-2), 155,9 (C=O), 155,5 (fenilo), 132,0 (fenilo), 131,8 (d, *J*<sub>CF</sub> 7,9 Hz, fenilo), 129,4 (C-5), 128,7 (C-6), 122,6 (fenilo), 114,9 (d, *J*<sub>CF</sub> 21,2 Hz, fenilo), 114,1 (fenilo), 112,0 (C-4a), 55,5 (OCH<sub>3</sub>), 49,3 (NCH<sub>2</sub>), 43,0 (NCH<sub>2</sub>), 14,4 (CH<sub>3</sub>). MS (*m/z*) 493 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 65****4-(2-Amino-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)-piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 22 e isocianato de 4-metoxi-2-metilfenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) 171,1 (C-4), 164,1 (C-2), 158,8 (C-7a), 157,3 (C=O), 157,2 (fenilo), 135,7 (C-5), 129,1 (fenilo), 127,7 (fenilo), 114,9 (fenilo), 113,5 (C-6), 113,4 (C-4a), 110,8 (fenilo), 54,4 (OCH<sub>3</sub>), 49,8 (NCH<sub>2</sub>), 43,2 (NCH<sub>2</sub>), 17,1 (CH<sub>3</sub>), 14,4 (CH<sub>3</sub>). MS (*m/z*) 413 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 66****4-(2-Amino-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(4-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 22 e isocianato de 4-metoxi-fenilo. MS (*m/z*) 399 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 67****4-(2-Amino-5-ciclohexiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)-piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 31 e isocianato de 4-metoxi-2-metilfenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) 171,6 (C-4), 164,6 (C-2), 158,6 (C-7a), 157,4 (C=O), 157,1 (fenilo), 140,9 (C-5), 135,3 (fenilo), 129,4 (fenilo), 127,6 (fenilo), 115,5 (fenilo), 112,7 (C-4a), 112,2 (C-6), 111,3 (fenilo), 55,1 (OCH<sub>3</sub>), 50,4 (NCH<sub>2</sub>), 43,7 (NCH<sub>2</sub>), 38,3 (CH), 34,5 (CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 25,9 (CH<sub>2</sub>), 17,8 (CH<sub>3</sub>). MS (*m/z*) 481 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 68****4-(2-Amino-5-ciclohexiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-[4-(dimetilamino)fenil]-piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 31 e isocianato de 4-(dimetilamino)-fenilo <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,4 (C-4), 164,8 (C-2), 158,8 (C-7a), 156,3 (C=O), 141,1 (C-5), 123,1 (fenilo), 113,4 (C-4a), 113,2 (C-6), 112,5 (fenilo), 50,6 (NCH<sub>2</sub>), 43,9 (NCH<sub>2</sub>), 41,1 (NCH<sub>3</sub>), 38,5 (CH), 34,7 (CH<sub>2</sub>), 27,1 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>). MS (*m/z*) 480 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 69****4-(2-Amino-5-ciclohexiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(4-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 31 e isocianato de 4-metoxifenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) 171,6 (C-4), 164,6 (C-2), 158,6 (C-7a), 156,4 (C=O), 155,8 (fenilo), 140,9 (C-5), 131,9 (fenilo), 122,9 (fenilo), 113,8 (fenilo), 112,8 (C-4a), 112,3 (C-6), 55,3 (OCH<sub>3</sub>), 50,4 (NCH<sub>2</sub>), 43,6 (NCH<sub>2</sub>), 38,3 (CH), 34,5 (CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 25,9 (CH<sub>2</sub>). MS (*m/z*) 467 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 70****4-[2-Amino-5-(3-cloropropil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 32 e isocianato de 4-metoxi-2-metilfenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,6 (C-4), 164,6 (C-2), 159,1 (C-7a), 157,2 (C=O), 156,5 (fenilo), 134,1 (C-5), 133,1 (fenilo), 129,7 (fenilo), 126,8 (fenilo), 115,9 (fenilo), 114,7 (C-6), 113,5 (C-4a), 111,6 (fenilo), 55,4 (OCH<sub>3</sub>), 50,5 (NCH<sub>2</sub>), 44,6 (CH<sub>2</sub>Cl), 43,8 (NCH<sub>2</sub>), 32,8 (CH<sub>2</sub>), 28,1 (CH<sub>2</sub>), 18,2 (CH<sub>3</sub>). MS (*m/z*) 476 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 71****4-[2-Amino-5-(3-cloropropil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el intermedio 32 e isocianato de 4-metoxifenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172,7 (C-4), 164,6 (C-2), 159,1 (C-7a), 156,1 (C=O), 155,9 (fenilo), 133,0 (C-5), 131,9 (fenilo), 122,9 (fenilo), 114,7 (C-6), 114,2 (fenilo), 113,6 (C-4a), 55,5 (OCH<sub>3</sub>), 50,5 (NCH<sub>2</sub>), 44,6 (CH<sub>2</sub>Cl), 43,7 (NCH<sub>2</sub>), 32,8 (CH<sub>2</sub>), 28,1 (CH<sub>2</sub>). MS (*m/z*) 461 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 73****4-[2-Amino-5-(etoxicarbonil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-[4-(dimetilamino)fenil]piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 20 e isocianato de 4-(dimetil-amino)fenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 175,33, 166,66, 164,53, 162,85, 160,27, 151,40, 132,67, 131,07, 129,28, 126,70 (2C), 117,31 (2C), 111,00, 65,09, 51,74 (2C), 47,02 (2C), 44,78 (2C), 17,74. MS (*m/z*) 470 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 74****4-[2-Amino-5-(etoxicarbonil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(2,4-difluorofenil)-piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 20 e isocianato de 2,4-difluorofenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171,53, 162,56, 160,57, 158,79, 158,35 (dd, *J*<sub>CF</sub> 243,7, 11,2 Hz), 154,81, 153,59 (dd, *J*<sub>CF</sub> 243,7, 11,2 Hz), 127,00, 125,63, 124,24 (t, *J*<sub>CF</sub> 11,3 Hz), (d, *J*<sub>CF</sub> 9,0 Hz), 122,76 (dd, *J*<sub>CF</sub> 21,5, 3,7 Hz), 110,63 (dd, *J*<sub>CF</sub> 21,7, 3,7 Hz), 107,16, 103,19 (t, *J*<sub>CF</sub> 24,0 Hz), 61,11, 47,66 (2C), 43,09 (2C), 13,82. MS (*m/z*) 463 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 75****2-Amino-4-{4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilcarbamoil]piperazin-1-il}tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato de etilo**

Preparado por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 20 y 1-(4-isocianatofenil)-4-metilpiperazina. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171,72, 162,98, 160,87, 159,19, 156,29, 147,33, 131,87, 127,40, 125,67, 122,23 (2C), 116,93 (2C), 107,36, 61,44, 54,79 (2C), 49,50 (2C), 48,09 (2C), 45,66, 43,38 (2C), 14,11. MS (*m/z*) 525 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 76****4-[2-Amino-5-(etoxicarbonil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(2,4-dimetoxifenil)-piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 20 e isocianato de 2,4-dimetoxifenilo. <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171,91, 162,52, 160,59, 158,84, 155,32, 154,69, 148,92, 127,20, 125,41, 121,61, 120,18, 107,27, 103,67, 98,28, 61,01, 55,43, 55,21, 47,79 (2C), 43,08 (2C), 13,99. MS (*m/z*) 487 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 77****4-[2-Amino-5-(etoxicarbonil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxi-2-metil-fenil)piperazin-1-carboxamida**

Preparada por el Método general 10 utilizando el ejemplo preparativo 20 e isocianato de 4-metoxi-2-metilfenilo. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 8,00 (1H, br s), 7,78 (1H, s), 7,03 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 6,77 (1H, m), 6,69 (1H, dd, *J* 8,4, 2,9 Hz), 6,51 (2H, br s), 4,29 (2H, q, *J* 7,1 Hz), 3,72 (3H, s), 3,54-3,44 (8H, br m), 2,13 (3H, s), 1,31 (3H, t, *J* 7,1 Hz). LCMS (pH 10) TR 1,90 minutos; MS (*m/z*) 471 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 78****4-[2-Amino-5-(hidroximetil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-[4-(dimetilamino)-fenil]piperazin-1-carboxamida**

A una solución del intermedio 36 (100 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (4 mL), se añadió ácido trifluoroacético (4 mL) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después de este tiempo se evaporaron los disolventes a vacío. Se disolvió el residuo en tetrahidrofurano (4 mL), después se añadió diisopropilamina (924 µL, 5,4 mmol), seguido por isocianato de 4-(dimetilamino)fenilo (48 mg, 0,28 mmol). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron los disolventes a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación gradualmente creciente desde 1 % hasta 3 % de metanol en diclorometano), dando el compuesto del título (43 mg). <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171,67, 164,14, 159,15, 156,91, 147,49, 134,04, 129,08, 122,97 (2C), 115,68, 113,46 (2C), 112,44, 59,10, 49,82 (2C), 43,22 (2C), 40,58 (2C). MS (*m/z*) 428 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 79****2-Amino-4-[4-[4-(dimetilamino)fenilcarbamoil]piperazin-1-il]tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-ilcarbamoato de etilo**

A una solución del intermedio 37 (60 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (1 mL), se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después de este tiempo se evaporaron los disolventes a vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano (2 mL), después se añadió diisopropilamina (486 µL, 2,8 mmol), seguido por isocianato de 4-(dimetilamino)fenilo (24 mg, 0,15 mmol). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporaron los disolventes a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía rápida, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una relación gradualmente creciente desde 1 % hasta 3 % de metanol en diclorometano), dando el compuesto del título (56 mg). <sup>13</sup>C NMR δ (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 168,80, 163,69, 159,80, 156,81, 153,84, 147,50, 129,01, 126,79, 123,00 (2C), 113,29 (2C), 107,52, 100,98, 61,15, 49,98 (2C), 43,19 (2C), 40,36 (2C), 13,67. MS (*m/z*) 485 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 80****(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)amida del ácido 2-amino-4-[4-(4-metoxi-2-metilfenilcarbamoil)piperazin-1-il]tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxílico**

A una solución del intermedio 38 (0,2 g, 0,45 mmol) en DMF (15 mL) se añadieron 2-amino-2-metilpropan-1-ol (68 µL, 1,13 mmol), HOBt (76 mg, 0,50 mmol), EDC (95 mg, 0,50 mmol) y DIPEA (313 µL, 1,80 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, después se concentró a vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con MeOH al 0-10 %/EtOAc, para dar el compuesto del título (135 mg) como un sólido blanco. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 8,00 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,03 (1H, d, *J* 8,6 Hz), 6,77 (1H, m), 6,69 (1H, dd, *J* 8,6, 2,9 Hz), 6,40 (2H, br s), 4,89 (1H, t, *J* 5,8 Hz), 3,72 (3H, s), 3,48 (8H, br m), 3,31 (6H, s), 2,12 (2H, s), 1,31 (3H, s). LCMS (pH 10) TR 1,28 minutos; MS (*m/z*) 514 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 81****(4-Metoxifenil)amida del ácido 4-[2-amino-5-(trifluorometil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxílico**

Preparada por el Método general 10 utilizando el isocianato de 4-metoxifenilo (0,06 mL, 0,44 mmol) y el intermedio 43 (248 mg, 0,41 mmol). El compuesto del título (155 mg) se aisló como un polvo blanco. δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 8,43 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,37-7,33 (2H, m), 6,85-6,81 (2H, m), 6,82 (2H, s), 3,71 (3H, s), 3,57-3,54 (4H, m), 3,24-3,21 (4H, m). LCMS (pH 10) TR 2,09 minutos; MS (*m/z*) 453,6 [M+H]<sup>+</sup>.

50

**Ejemplo 82****(4-Metoxi-2-metilfenil)amida del ácido 4-[2-amino-5-(trifluorometil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxílico**

5 Preparada por el Método general 10 utilizando el isocianato de 4-metoxi-2-metilfenilo (0,07 mL, 0,44 mmol) y el intermedio 43 (248 mg, 0,41 mmol). El compuesto del título (33 mg) se aisló como un polvo blanco.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 8,02 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,05 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 6,82 (2H, s), 6,78 (1H, d, *J* 2,8 Hz), 4,71 (1H, dd, *J* 8,6, 2,9 Hz), 3,72 (3H, s), 3,56-3,54 (4H, m), 3,24-3,21 (4H, m), 2,14 (3H, s). LCMS (pH 10) TR 2,14 minutos; MS (*m/z*) 467,6 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 87****10 (4-Metoxifenil)amida del ácido 4-(2-amino-5-cianotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxílico**

Preparada por el Método general 10 a partir del intermedio 52 (45 mg, 0,15 mmol) e isocianato de 4-metoxifenilo (19,3  $\mu\text{L}$ , 0,15 mmol). El compuesto del título (12 mg) se aisló como un sólido blanco después de purificación por HPLC preparativa.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 8,47 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,36 (2H, m), 6,79 (4H, m), 3,71 (3H, s), 3,65-3,63 (4H, br m), 3,47-3,44 (4H, br m). MS (*m/z*) 410 [M+H]<sup>+</sup>.

**15 Ejemplo 88****(4-Metoxi-2-metilfenil)amida del ácido 4-(2-amino-5-oxo-5,6-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxílico**

20 Preparada por el Método general 10 a partir del intermedio 54 (180 mg, 0,63 mmol) e isocianato de 4-metoxi-2-metilfenilo (96  $\mu\text{L}$ ). El compuesto del título (80 mg) se aisló (por precipitación durante el tratamiento con DCM y salmuera) como un sólido amarillo.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 8,00 (1H, s), 7,33 (2H, br s), 7,05 (1H, m), 6,77 (1H, m), 6,69 (1H, m), 3,72 (5H, br m), 3,67 (4H, br m), 3,53 (4H, br m), 2,14 (3H, s). MS (*m/z*) 415 [M+H]<sup>+</sup>.

**Método general 12**

25 A una solución del ácido carboxílico apropiado (1,2 eq.) en DMF (2 mL) mantenida a 0 °C, se añadieron HATU (1,5 eq.) y DIPEA (2 eq.). Se añadió a la mezcla de reacción el derivado apropiado de 4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina o 4-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina (1 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró la capa orgánica a vacío y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mallas, MeOH:DCM 1:9) para obtener el compuesto del título.

**30 Método general 13**

35 A una solución en agitación del derivado apropiado de 4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina (1 eq.) en DMF (2 mL) mantenido a 0 °C, se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,5 eq.) seguido por el haluro de alquilo apropiado (1,2 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, después se concentró a vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mallas, MeOH:DCM 1:9) para obtener el compuesto del título.

**Método general 14**

40 A una solución en agitación del derivado apropiado de 4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina (1 eq.) en DCM (2 mL), se añadió trietilamina (3 eq.), seguido por el haluro de alquilo apropiado (1,2 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, y después se concentró a vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mallas, MeOH:DCM 1:9) para obtener el compuesto del título.

**Método general 15**

45 A una solución en agitación del derivado apropiado de 4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina (1 eq.) en MeOH (2 mL), se añadieron trietilamina (3 eq.) y el aldehído apropiado (1,2 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se enfrió después la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,7 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se sofocó entonces la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, y después se concentró a vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mallas, MeOH:DCM 1:9) para obtener el compuesto del título.

50

**Método general 16**

5 A una solución del derivado apropiado de 4-(piperazin-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina o 4-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina (1 eq.) en DMF (2 mL), se añadió DIPEA (3 eq.), seguido por la adición del isocianato apropiado (1,1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró entonces la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mallas, MeOH al 3 % en DCM), para obtener el compuesto del título.

**Ejemplos 89 a 155**

Los siguientes compuestos se prepararon a partir del ejemplo preparativo 20 por el Método general indicado.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Método general	LCMS	
			TR:	(M <sup>+</sup> )
89	2-Amino-4-{4-[(3-cloro-4-metoxifenil)-carbamoil]piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,33	491,3
90	2-Amino-4-{4-[(4-etoxifenil)carbamoil]-piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,13	471,3
91	2-Amino-4-[4-( <i>o</i> -tolilcarbamoil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,09	441,2
92	2-Amino-4-[4-( <i>m</i> -tolilcarbamoil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,32	441,3
93	2-Amino-4-[4-(benzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-il-carbamoil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,12	471,3
94	2-Amino-4-(4-{[4-(trifluorometoxi)fenil]-carbamoil}piperazin-1-il)tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,58	511,3
95	2-Amino-4-(4-{[4-(difluorometoxi)fenil]-carbamoil}piperazin-1-il)tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,24	493,3
96	2-Amino-4-[4-(fenilcarbamoil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,08	427,2
97	2-Amino-4-(4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]-acetil}piperazin-1-il)tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,19	469,3
98	2-Amino-4-[4-(bencilcarbamoil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,15	441,3
99	2-Amino-4-{4-[2-(piridin-4-il)acetil]-piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	1,66	427,3
100	2-Amino-4-[4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	13	1,93	399,3
101	2-Amino-4-{4-[(4-metoxibencil)-carbamoil]piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,13	471,2
102	2-Amino-4-[4-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carbonil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	1,95	416,3
103	2-Amino-4-[4-(2-fenoxiacetil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,15	442,3

Ejemplo	Nombre del compuesto	Método general	LCMS	
			TR:	(M <sup>+</sup> )
	etilo			
104	2-Amino-4-[4-(imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-2-carbonil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	1,91	452,3
105	2-Amino-4-[4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	13	1,93	399,3
106	2-Amino-4-(4-nicotinoilpiperazin-1-il)-tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	1,67	413,4
107	2-Amino-4-{4-[2-(3,4-dimetoxifenil)-acetil]piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,11	486,4
108	( <i>S</i> )-2-Amino-4-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carbonil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,20	467,3
109	2-Amino-4-[4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-carbonil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	1,72	416,2
110	4-[4-(1 <i>H</i> -Indazol-3-carbonil)piperazin-1-il]-2-aminotieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,14	452,3
111	2-Amino-4-{4-[6-(hidroximetil)picolinoil]-piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	1,72	443,3
112	2-Amino-4-[4-(quinoxalin-2-carbonil)-piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,40	464,4
113	2-Amino-4-[4-(isoquinolin-3-carbonil)-piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,18	463,3
114	2-Amino-4-{4-[3-(2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propanoil]piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	1,68	444,3
115	2-Amino-4-{4-[1-( <i>tert</i> -butoxicarbonil)-piperidin-4-carbonil]piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,33	519,4
116	2-Amino-4-{4-[(1-feniletil)carbamoil]-piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,18	455,2
117	<i>rac</i> -( <i>R</i> )-2-Amino-4-[4-(3-hidroxi-3-fenil-propanoil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,14	456,3
118	4-[4-(1 <i>H</i> -Pirazol-3-carbonil)piperazin-1-il]-2-aminotieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,06	402,3
119	2-Amino-4-{4-[2-(morfolin-4-il)acetil]-piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	1,78	435,3
120	2-Amino-4-[4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-carbonil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	1,81	416,2

Ejemplo	Nombre del compuesto	Método general	LCMS	
			TR:	(M <sup>+</sup> )
121	2-Amino-4-{4-[2-(tien-3-il)acetil]piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,18	432,3
122	2-Amino-4-[4-(pirazin-2-carbonil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	1,79	414,3
123	2-Amino-4-(4-picolinoilpiperazin-1-il)-tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	1,85	413,3
124	2-Amino-4-{4-[3-(piridin-3-il)propanoil]-piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	1,92	441,3
125	2-Amino-4-(4-bencilpiperazin-1-il)-tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	14	2,30	398,2
126	2-Amino-4-[4-(imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-3-carbonil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	1,92	452,3
127	2-Amino-4-{4-[3-(morfolin-4-il)propanoil]-piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	1,75	449,3
128	2-Amino-4-{4-[3-(4-metoxifenil)-propanoil]piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,16	470,3
129	2-Amino-4-{4-[3-(3-metoxifenil)-propanoil]piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,18	470,3
130	4-{4-[3-(1 <i>H</i> -Benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-propanoil]piperazin-1-il}-2-aminotieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	1,88	480,3
131	2-Amino-4-[4-(2-feniletíl)piperazin-1-il]-tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	13	2,35	412,2
132	2-Amino-4-{4-[3-(2-metoxifenil)-propanoil]piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,25	470,3
133	2-Amino-4-[4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carbonil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,42	466,3
134	2-Amino-4-{4-[3-(furan-2-il)propanoil]-piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,12	430,3
135	2-Amino-4-(4-benzoilpiperazin-1-il)-tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,04	412,4
136	2-Amino-4-[4-(3-ciclopentilpropanoil)-piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,47	432,3
137	2-Amino-4-[4-(isoquinolin-1-carbonil)-piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,11	463,3
138	2-Amino-4-{4-[3-(3-cloro-4-metoxi-fenil)propanoil]piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,53	504,4
139	2-Amino-4-[4-(quinolin-2-carbonil)-piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,33	463,4

Ejemplo	Nombre del compuesto	Método general	LCMS	
			TR:	(M <sup>+</sup> )
140	2-Amino-4-{4-[3-(4-fluorofenil)propanoil]-piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,48	458,3
141	2-Amino-4-{4-[3-( <i>p</i> -tolil)propanoil]-piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,51	454,4
142	4-[4-(1 <i>H</i> -Benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-2-aminotieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,22	452,3
143	2-Amino-4-{4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propanoil]piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	1,68	462,4
144	2-Amino-4-{4-[2-(dimetilamino)acetil]-piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	1,64	393,2
145	2-Amino-4-{4-[3-( <i>o</i> -tolil)propanoil]-piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,40	454,3
146	4-[4-(1 <i>H</i> -Indol-2-carbonil)piperazin-1-il]-2-aminotieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,57	451,4
147	( <i>S</i> )-2-Amino-4-{4-[2-(metilamino)-2-feniloacetil]piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	1,97	455,3
148	2-Amino-4-{4-[1-(4-metoxifenil)-ciclopropanocarbonil]piperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,27	482,3
149	2-Amino-4-[4-(2-metil-3-fenilpropanoil)-piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,54	454,3
150	2-Amino-4-[4-(2-fenilciclopropano-carbonil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,56	452,3
151	2-Amino-4-[4-(3-fenilbutil)piperazin-1-il]-tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	15	2,84	440,5
152	( <i>S</i> )-2-Amino-4-[4-(1-metilpirrolidin-2-carbonil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	1,72	419,3
153	4-{4-[3-(1 <i>H</i> -Indol-3-il)propanoil]piperazin-1-il}-2-aminotieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,15	479,4
154	2-Amino-4-[4-(3-fenilpropanoil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,22	440,3
155	2-Amino-4-[4-(3-fenilpropil)piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	13	2,71	426,3

#### Ejemplos 156 a 175

Los siguientes compuestos se prepararon por un procedimiento de tres etapas que comprende: (i) reacción del intermedio 13 con el derivado apropiado de diamina protegida con BOC, por el Método general 4; (ii) separación del grupo protector BOC por el Método general 8; y (iii) acoplamiento de la amina resultante de la etapa (ii) con el ácido carboxílico apropiado utilizando el Método general 12; o acoplamiento de la amina resultante de la etapa (ii) con el isocianato apropiado utilizando el Método general 16.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Método general	LCMS	
			TR:	(M <sup>+</sup> )
156	2-Amino-4-{4-[(4-metoxifenil)-carbamoil]-3-metilpiperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]-pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,19	471,3
157	2-Amino-4-{4-[(4-metoxifenil)-carbamoil]-2-metilpiperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]-pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,24	471,4
158	2-Amino-4-{4-[2-(3-metoxifenoxi)acetil]-3-metilpiperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,28	486,4
159	2-Amino-4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)acetil]-3-metilpiperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,23	486,4
160	2-Amino-4-[2-metil-4-( <i>p</i> -tolilcarbamoil)-piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,30	455,5
161	2-Amino-4-{4-[(3-metoxifenil)-carbamoil]-2-metilpiperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]-pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,35	471,4
162	2-Amino-4-{4-[(3-metoxifenil)-carbamoil]-3-metilpiperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]-pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,26	471,3
163	2-Amino-4-[3-metil-4-( <i>p</i> -tolilcarbamoil)-piperazin-1-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,37	455,4
164	2-Amino-4-{4-[2-(3-metoxifenoxi)acetil]-2-metilpiperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,18	486,3
165	2-Amino-4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)acetil]-2-metilpiperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,14	486,3
166	2-Amino-4-{4-[3-(4-metoxifenil)-propanoil]-3-metilpiperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]-pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,32	484,4
167	2-Amino-4-{4-[3-(4-metoxifenil)-propanoil]-2-metilpiperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]-pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,21	484,3
168	2-Amino-4-{5-[2-(3-metoxifenoxi)acetil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]-pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,17	484,3
169	2-Amino-4-{5-[(3-metoxifenil)-carbamoil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il}-tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,20	469,3
170	2-Amino-4-[5-( <i>p</i> -tolilcarbamoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]tieno[2,3- <i>d</i> ]-pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,30	453,3
171	2-Amino-4-{5-[(4-metoxifenil)-carbamoil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il}-tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,15	469,3
172	2-Amino-4-{5-[3-(4-metoxifenil)-propanoil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il}-tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,14	482,3
173	2-Amino-4-{5-[2-(4-metoxifenoxi)acetil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]-pirimidin-5-carboxilato de etilo	12	2,12	484,4

Ejemplo	Nombre del compuesto	Método general	LCMS	
			TR:	(M <sup>+</sup> )
174	2-Amino-4-{4-[(4-metoxi-2-metilfenil)-carbamoil]-2-metilpiperazin-1-il}tieno[2,3- <i>d</i> ]-pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	2,15	485,2
175	2-Amino-4-((2 <i>S</i> )-4-[(4-metoxi-2-metil-fenil)carbamoil]-2-metilpiperazin-1-il)-tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-carboxilato de etilo	16	1,90	485,2

**Ejemplo 258****4-(2-Amino-5-cianotieno[23-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(4-metoxifenil)-3-metil-piperazin-1-carboxamida**

5 A una solución en agitación del intermedio 59 (0,1 g) en DMF (2 mL), se añadió trietilamina (0,130 mL, 3 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a temperatura ambiente, y después se añadió isocianato de 4-metoxifenilo (48 mg, 1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Se extrajo después la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua. Se evaporó la capa orgánica y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 80 % en hexano), para dar el compuesto del título (45 mg) como un sólido.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 8,41 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,28 (2H, m), 6,80 (4H, m), 4,15 (1H, br s), 4,10 (1H, d), 3,81 (1H, d), 3,61 (3H, s), 3,55-3,05 (4H, br m), 1,10 (3H, d). MS (*m/z*) 424 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 259****4-(2-Amino-5-cianotieno[23-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-metilpiperazin-1-carboxamida**

15 A una solución en agitación del intermedio 59 (0,120 g) en DMF (2 mL), se añadió trietilamina (0,160 mL, 3 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se añadió isocianato de 4-metoxi-2-metilfenilo (63 mg, 1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se extrajo después la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua. Se evaporó la capa orgánica y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 80 % en hexano), para dar el compuesto del título (43 mg) como un sólido.  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) 8,29 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,01 (1H, d), 6,82 (2H, s), 6,75 (1H, s), 6,62 (1H, m), 4,28 (1H, br m), 4,10 (1H, br m), 3,87 (1H, br m), 3,72 (3H, s), 3,35 (3H, m), 3,17 (1H, m), 2,15 (3H, s), 1,17 (3H, d). MS (*m/z*) 438 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 260 (Método general 17)****4-[2-Amino-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida**

25 A una solución del intermedio 60 (100 mg, 0,2 mmol) en DCM (2 mL), se añadió *tert*-butóxido de potasio (70 mg, 0,61 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró entonces la mezcla de reacción y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice: 100-200 mallas, MeOH:DCM) para obtener el compuesto del título (15,2 mg, 20,0 %) como sólido blanco.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,36 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 6,85-6,77 (m, 2H), 6,69 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,49 (d, *J* 12,1 Hz, 4H, unido con el pico de agua del disolvente), 3,23 (dd, *J* 6,3, 3,4 Hz, 4H), 2,47 (d, *J* 18,5 Hz, 3H). LCMS: MH<sup>+</sup> 467,20, TR 1,81 minutos.

**Ejemplo 261****4-[2-Amino-5-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida**

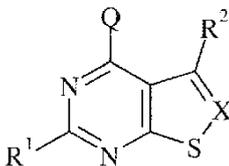
30 El compuesto del título (20,2 mg, 22,0 %) se preparó a partir del intermedio 61 según el Método general 17.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,36 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,30 (d, *J* 8,9 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* 9,0 Hz, 2H), 6,69 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,72-3,22 (s, 9H, unido con el pico del disolvente), 1,33 (d, *J* 6,9 Hz, 6H). LCMS: MH<sup>+</sup> 495,2, TR 2,11 minutos.

**Ejemplo 262****4-[2-Amino-5-(3-*tert*-butil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-(4-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida**

35 El compuesto del título (35 mg, 31,5 %) se preparó a partir del intermedio 62 según el Método general 17.  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8,36 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 6,85-6,77 (m, 2H), 6,68 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,30 (d, *J* 8,3 Hz, 4H), 3,22 (dd, *J* 6,6, 3,1 Hz, 4H), 1,38 (s, 9H). LCMS: MH<sup>+</sup> 509,2, TR 2,31 minutos.

REIVINDICACIONES

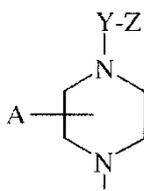
1. Un compuesto de la fórmula (I) o un N-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



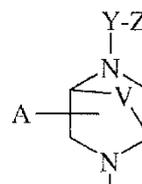
(I)

5 en donde

Q representa un grupo de la fórmula (Qa) o (Qb):



(Qa)



(Qb)

en la que el asterisco (\*) representa el punto de unión al resto de la molécula;

V representa -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

10 X representa C-R<sup>3</sup>;

Y representa un enlace covalente, o un grupo enlazador seleccionado de -C(O)-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)- y -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-;

15 Z representa hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, hidroxilo, oxo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, arilo, haloarilo, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-amino, arilamino, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino, alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilamino, formilo, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, cicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-carbonilo, heterocicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-carbonilo, carboxi, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilo, arilo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-arilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-heterocicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), heterocicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-arilo, alquilen(C<sub>1-3</sub>)-dioxo y N-[alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonil]-N-[alquil(C<sub>1-6</sub>)]amino;

25 A representa hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de -OR<sup>a</sup> y -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

R<sup>1</sup> representa -NH<sub>2</sub>;

30 R<sup>2</sup> representa ciano, hidroxilo, trifluorometilo, -NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> o -CON(OR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>; o R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-amino, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino, alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilamino, formilo, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, carboxi, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, aminocarbonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilo y dialquil(C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilo;

35 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de -OR<sup>a</sup> y -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

R<sup>a</sup> representa hidrógeno; o R<sup>a</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril-alquilo(C<sub>1-6</sub>),

cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxi C<sub>1-6</sub> y oxo;

5 R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> representan independientemente hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

siendo seleccionados los sustituyentes opcionales de R<sup>b</sup>, independientemente de alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, ciano, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-amino y alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino; y

10 siendo seleccionados los sustituyentes opcionales de R<sup>c</sup>, independientemente de alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo y alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo; o

15 R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, cuando se consideran junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, representan azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolin-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1-6</sub>), aminoalquilo(C<sub>1-6</sub>), ciano, oxo, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, carboxilo, alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo, amino, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino-alquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilamino, alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilamino y aminocarbonilo; y

20 R<sup>d</sup> representa hidrógeno; o alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, oxo, alquil(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo y dialquil(C<sub>1-6</sub>)-amino;

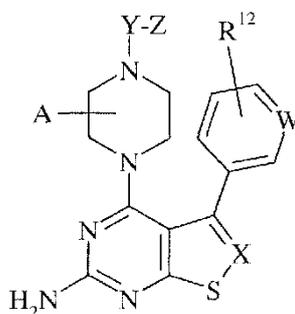
siendo los grupos arilo citados antes, independientemente seleccionados de fenilo y naftilo;

25 siendo los grupos heterocicloalquilo citados antes, independientemente seleccionados de azetidínilo, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, pirrolidínilo, indolinilo, tiazolidínilo, imidazolidínilo, tetrahidropiranilo, cromanilo, piperidínilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, piperazínilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo, homopiperazínilo, morfolinilo, benzoxazínilo y tiomorfolinilo; y

30 siendo los grupos heteroarilo citados antes, independientemente seleccionados de furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, indazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[4,5-*b*]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, triazinilo y cromenilo.

35 **2.** Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sup>2</sup> representa ciano, hidroxilo, trifluorometilo, -NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> o -CON(OR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>, en el cual R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son como se definen en la reivindicación 1; o R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo o heteroarilo, cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo y alcoxi C<sub>1-6</sub>.

40 **3.** Un compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (IIA), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IIA)

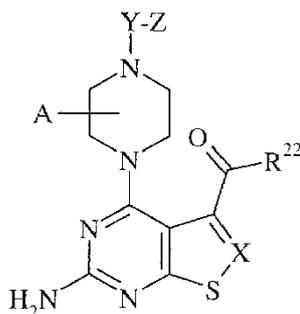
en donde X, Y, Z y A son como se definen en la reivindicación 1;

W representa C-R<sup>11</sup> o N;

R<sup>11</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, trifluorometoxi o alquil(C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilo; y

5 R<sup>12</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, trifluorometoxi, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquil(C<sub>1-6</sub>)-sulfonilo, amino o dialquil(C<sub>1-6</sub>)-amino.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2. representado por la fórmula (IIB), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IIB)

en donde

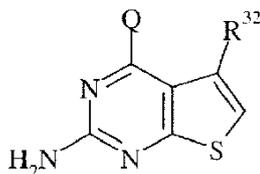
10 R<sup>22</sup> representa -OR<sup>d</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> o -N(OR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>; y

X, Y, Z, A, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son como se definen en la reivindicación 1.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Z representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), arilo, aril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo o heteroaril-alquilo(C<sub>1-6</sub>), cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-arilo, alquil(C<sub>1-6</sub>)-heterocicloalquilo(C<sub>3-7</sub>), heterocicloalquil(C<sub>3-7</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, hidroxilo-alquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi C<sub>1-6</sub>, difluorometoxi, trifluorometoxi, ariloxi, haloariloxi, alcoxi(C<sub>1-6</sub>)-ariloxi, alquilendioxo(C<sub>1-3</sub>), alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquil(C<sub>1-6</sub>)-amino, N-[alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonil]-N-[alquil(C<sub>1-6</sub>)]amino y alcoxi(C<sub>2-6</sub>)-carbonilo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde A representa hidrógeno; o A representa alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con -OR<sup>a</sup>, en donde R<sup>a</sup> es como se define en la reivindicación 1.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (IIC), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



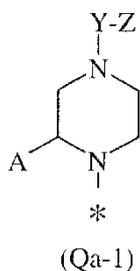
(IIC)

en donde

25 R<sup>32</sup> representa ciano o -CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>; y

Q y R<sup>d</sup> son como se definen en la reivindicación 1.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en donde Q representa un grupo de la fórmula (Qa-1):



en la que el asterisco (\*) representa el punto de unión al resto de la molécula; y

Y, Z y A son como se definen en la reivindicación 1.

- 5 **9.** Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en farmacoterapia.
- 10.** Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno inflamatorio, autoinmune u oncológico; de una enfermedad vírica; o del rechazo de trasplantes de órganos o de células.
- 10 **11.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o un *N*-óxido del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.