

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 586**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)  
**C07D 495/02** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/4743** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2011 PCT/KR2011/003873**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2011 WO11149288**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2011 E 11786920 (6)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2578590**

54 Título: **Compuesto antiinflamatorio que tiene actividad inhibidora contra múltiples tirosina cinasas, y composición farmacéutica que contiene el mismo**

30 Prioridad:

**26.05.2010 WO PCT/KR2010/003332**  
**26.05.2010 KR 20100049368**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.12.2017**

73 Titular/es:

**KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (100.0%)**  
**5,14 Gil Hwarang-ro Seongbuk-gu**  
**Seoul 136-791, KR**

72 Inventor/es:

**YANG, BEOM-SEOK;**  
**KIM, YONG-ZU;**  
**PARK, TAE-KYO;**  
**WOO, SUNG-HO;**  
**LEE, HYANG-SOOK;**  
**KIM, SUN-YOUNG;**  
**CHO, JONG-UN y**  
**LEE, HONG-BUM**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 647 586 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

Compuesto antiinflamatorio que tiene actividad inhibitora contra múltiples tirosina cinasas, y composición farmacéutica que contiene el mismo

### **[Campo técnico]**

- 5 Esta invención describe compuestos que contienen un resto hidroxilo (o metoxi) anilino tieno pirimidina o hidroxilo (o metoxi) anilino tieno piridina como el farmacóforo común y tienen la actividad inhibitora contra múltiples tirosina cinasas y sus composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos como un componente eficaz. Las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente pueden usarse con fines terapéuticos o de prevención de  
10 diversas enfermedades inflamatorias y trastornos inmunes y para promover la curación de heridas y la supresión de la formación de cicatrices.

### **[Técnica antecedente]**

- La reacción inflamatoria se debe principalmente a las actividades de las células inmunes inflamatorias. En diversas enfermedades inflamatorias, a menudo se observa que las células inmunes inflamatorias activadas influyen en fibroblastos vecinos, células epiteliales y/o células de músculo liso alfa a activar en células de tipo mioblástico.  
15 Cuando los fibroblastos, células epiteliales o células de músculo liso alfa se activan en células de tipo mioblástico, muestran una mayor capacidad de proliferación y migración y secretan una gran cantidad de proteínas de matriz extracelular tales como colágenos de fibra que finalmente conducen a la inducción de fibrosis e hipertrofia tisular. Cuando este fenómeno se produce en el procedimiento de cicatrización de heridas después de una lesión tisular, el área de fibrosis produce una cicatriz en el tejido.
- 20 Investigaciones recientes proporcionaron la evidencia de que las actividades cooperativas de células inflamatorias activadas con fibroblastos activados, células epiteliales o células de músculo liso alfa en el sitio inflamatorio, contribuyen de manera importante a diversas patologías de enfermedades inflamatorias.

- Uno de los ejemplos representativos del fenómeno patológico se puede encontrar en el procedimiento de cicatrización de heridas que se produce después de una lesión externa o interna en los tejidos del cuerpo por un  
25 impacto físico externo o una inflamación interna continua. Después de una lesión tisular, las células inmunes inflamatorias tales como macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y mastocitos penetran rápidamente en el sitio lesionado y se activan para secretar diversas citocinas, que a su vez activan los fibroblastos vecinos, las células epiteliales o las células alfa de músculo liso en las células tipo mioblasto. Estos mioblastos sintetizan y secretan una gran cantidad de proteína de matriz extracelular que conduce a la formación de cicatrices y a la fibrosis e hipertrofia del  
30 tejido. (Gurtner GC y col., Trends Cell Biol. 15: 599-607, 2005). Este mecanismo patológico es la razón fundamental para la formación de cicatrices en la herida de la piel y para la fibrosis tisular en los pulmones, los riñones y los vasos sanguíneos. Además, incluso en la dermatitis atópica, asma, EPOC, psoriasis, queloide, retinopatía proliferativa, se produce la activación cooperativa entre células inmunes inflamatorias y células fibróticas tales como fibroblastos, células epiteliales o células alfa de músculo liso, y estas células contribuyen de forma cooperativa al  
35 desarrollo de la patología.

- Por ejemplo, la dermatitis atópica es una respuesta inflamatoria cutánea alérgica en la que está implicada la sobreactivación de la ruta de los linfocitos T auxiliares tipo 2. En la dermatitis atópica, el nivel de IgE en la sangre aumenta y las citocinas, tales como IL-4, e IL-13, también son elevadas. El contenido de agua en la epidermis disminuye y se recluta una cantidad excesiva de mastocitos en el sitio inflamatorio para secretar una gran cantidad  
40 de inmunomodulador por su desgranulación. Es interesante observar que se observa acumulación de colágeno en la piel en la dermatitis atópica. En la psoriasis y el queloide, que son otra enfermedad inflamatoria de la piel, la activación del queratinocito también está involucrada en el procedimiento de fibrosis tisular junto con la invasión y activación de las células inflamatorias.

- El asma es una reacción inflamatoria alérgica similar a la dermatitis atópica y se produce en las vías respiratorias. Recientemente, se sabía que las activaciones de fibroblastos torácicos, células epiteliales y/o células alfa de  
45 músculo liso suponen una importante contribución a las enfermedades inflamatorias en los órganos torácicos, tal como el asma y la EPOC, además de las células inflamatorias. En arterosclerosis, fibrosis hepática, fibrosis renal y retinopatía proliferativa, se observan activaciones de células alfa del músculo liso, células estrelladas hepáticas, fibroblastos renales, células mesangiales, fibroblastos oculares, respectivamente, junto con las activaciones de las  
50 células inmunes inflamatorias, tales como los macrófagos, y están implicadas de forma importante en la patología de las enfermedades inflamatorias.

- Cuando se activan las células inmunes inflamatorias, generalmente se observa una mayor migración y secreción de diversos productos químicos moduladores inmunes y citocinas. Por ejemplo, la activación de macrófagos aumenta su actividad invasiva sobre el tejido inducido por las quimiocinas, la expresión de iNOS (óxido nítrico sintasa  
55 inducible) y la síntesis de NO (óxido nítrico). Además, también se observa típicamente una síntesis aumentada de citocinas, tal como TNF-alfa. Una de las características notables es la expresión aumentada de la actina del músculo liso alfa cuando los fibroblastos, las células epiteliales o las células alfa de músculo liso se activan en células de tipo mioblástico. Además, la actividad celular de FAK y Akt1 aumenta, lo que contribuye directamente a un aumento de la

proliferación y migración celular.

Los inventores prestaron atención al hecho de que la activación sinérgica entre las células inmunes inflamatorias y las células epiteliales de fibroblastos vecinos, o las células alfa de músculo liso, se produce en diversas enfermedades inflamatorias difícilmente curables. Por lo tanto, se intentó desarrollar compuestos para suprimir  
5 potentemente tanto la activación de las células inmunes como la activación de fibroblastos, células epiteliales o células alfa de músculo liso en células de tipo mioblástico activadas para prevenir y curar diversas enfermedades inflamatorias o trastornos inmunes difícilmente curables. Para lograr este objetivo, los inventores intentaron desarrollar compuestos de pequeño peso molecular para inhibir fuertemente las actividades de las proteína cinasas involucradas directamente en las vías de señalización celular que conducen a las activaciones de las células  
10 inmunes inflamatorias, así como los fibroblastos, las células epiteliales, y las células alfa de músculo liso.

Las tirosina cinasas de la familia c-Src se pueden considerar como el objetivo para esta meta entre las cinasas celulares ya que desempeñan un papel importante en la señalización para activar diversas células inmunes inflamatorias. Además, las tirosina cinasas de la familia del receptor del dominio discoidina son importantes para las activaciones de células epiteliales de fibroblastos, o células alfa de músculo liso para aumentar su proliferación y  
15 secreción de proteínas de matriz extracelular.

Por lo tanto, los inventores de la presente invención proporcionan inhibidores de moléculas pequeñas para inhibir simultáneamente tanto las tirosina cinasas de la familia c-Src como tirosina cinasas de la familia del receptor del dominio discoidina.

Las proteínas cinasas se refieren a proteínas para catalizar la reacción para transferir un grupo fosfato en la posición gamma de ATP al grupo hidroxilo de tirosina, serina o treonina en una proteína sustrato específica. Las cinasas para transferir fosfato a tirosina para producir fosfo-tirosina se denominan proteínas tirosina cinasas. En células de animales vertebrados, se encuentran más de 500 proteínas cinasas. Una de sus funciones importantes es desempeñar un papel en las vías de transducción de señales que responden a los estímulos internos o externos y su actividad regulada es necesaria para el mantenimiento de la homeostasis celular. Sin embargo, su excesiva expresión, sobreactividad o expresión o actividad reducida está asociada directa o indirectamente con diversas enfermedades,  
20 tales como el cáncer y los trastornos inmunes. Por ejemplo, se demostró que una sobreactividad anormal de ciertas proteína cinasas es una de las razones principales de sobre-proliferaciones anormales, migración, metástasis y sobreproducción de citocinas en cáncer y células inmunes.

Se sabe que algunas proteínas tirosina cinasas están directamente implicadas en la señalización celular para activar las células inmunes inflamatorias y la respuesta inflamatoria. De ellas, la tirosina cinasa de la familia Src es una de las cinasas más estudiadas.  
30

Las tirosina cinasas de la familia Src están constituidas por 8 tirosina cinasas no receptoras totales que incluyen Fgr, Fyn, Yes, Blk, Hck, Lck, Lyn junto con c-Src. Sus múltiples funciones in vivo están bien dilucidadas y especialmente se confirman sus importantes funciones en las células inmunitarias para realizar reacciones inmunológicas (Okutani y col., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 291: 129-141, 2006). Entre las familias de proteínas, Hck, Fgr y Lyn son importantes para la activación de células inflamatorias tales como macrófagos y neutrófilos, y su adhesión en el sitio inflamatorio. Se sabe que Lck se expresa principalmente en los linfocitos T y se activa en el flujo descendente del receptor de linfocitos T en la señalización de linfocitos T, donde su actividad desempeña un papel crítico para la señalización del receptor. Además, Hck, Lyn y Fgr mostraron una expresión aumentada cuando las células monocíticas y los macrófagos se activan, por ejemplo, por LPS (lipopolisacárido). Además, por ejemplo, cuando la expresión de Lyn, Fyn, Blk se inhibe, se suprime la diferenciación de linfocitos B inmaduros en linfocitos B maduros en la diferenciación de linfocitos B. Las cinasas de la familia Src también son indispensables para la acumulación de células monocíticas, macrófagos, células neutrófilas en un sitio inflamatorio y su activación, así como su participación en la reacción inflamatoria. Muchos casos de enfermedades autoinmunes e inmunológicas están asociados con las activaciones de las células inmunes tales como linfocitos T, linfocitos B, células monocíticas y/o los macrófagos. Además, otras tirosina cinasas no receptoras también son importantes para la activación de las células inflamatorias. Syk1 cinasa es importante para las activaciones de linfocitos B, mastocitos, macrófagos y células monocíticas. Además, Btk1 se asocia con la activación de macrófagos, mastocitos y plaquetas. Por lo tanto, estas tres tirosina cinasas no receptoras de la familia c-Src, Syk1, Btk1 se consideran objetivos principales  
45 importantes para desarrollar fármacos para suprimir las reacciones inflamatorias.  
50

La familia del receptor del dominio discoidina (DDR) pertenece a la familia del receptor tirosina cinasa y consiste en el tipo 1 y el tipo 2 que tienen un 89 % de homología en su dominio cinasa. Estos receptores tienen colágeno como su ligando activador. DDR2 es importante para la migración celular, la proliferación, y el aumento de la síntesis de colágeno cuando se activan las células de fibroblastos. También es importante para la activación de las células estrelladas hepáticas que producen colágeno excesivo en la cirrosis hepática, para la activación de los fibroblastos sinoviales en el tejido articular de la artritis, y para la activación de las células alfa del músculo liso aórticas de la pared del vaso sanguíneo en la reestenosis y arterosclerosis. DDR1 también es importante para la proliferación de las células alfa del músculo liso en los vasos sanguíneos y está implicado en la fibrosis tisular por la sobreactivación de las células de fibroblastos en el riñón y el pulmón. Además, desempeña un papel en la acumulación de macrófagos en el sitio inflamatorio en arterosclerosis, fibrosis renal y fibrosis pulmonar.  
55  
60

El documento WO 2007/056214 A2 desvela n-alkil-n-aril-tienopirimidin-4-aminas para el tratamiento de ciertas afecciones clínicas. Se desvelan compuestos similares en el documento US 6.492.383 B1.

Los inventores sintetizaron compuestos de molécula pequeña para tener tieno pirimidina o tieno piridina como farmacóforo y tener sustituyentes específicos alrededor del farmacóforo para inhibir simultáneamente la actividad tanto de las tirosina cinasas de la familia c-Src como de las tirosina cinasas de la familia del receptor del dominio discoidina. Además, se confirmó que estos compuestos pueden inhibir tanto la actividad de tirosina cinasas de la familia Src, que es importante para la activación de la señalización celular en las células inmunes, como la actividad de tirosina cinasas de la familia del receptor del dominio discoidina que está implicada en la activación de fibroblastos y células de músculo liso alfa. Por lo tanto, se logra la presente invención confirmando que estos compuestos son útiles para curar diversas enfermedades inflamatorias o trastornos inmunes, y para promover la curación de heridas y la supresión de la formación de cicatrices.

#### [Divulgación]

#### [Problema técnico]

Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos para inhibir simultáneamente la actividad tanto de tirosina cinasa de la familia c-Src como la actividad de la familia de la tirosina cinasa de la familia del receptor del dominio discoidina, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmune, o fibrosis tisular y formación de cicatrices en un procedimiento de cicatrización de heridas, que comprende el compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como principio activo.

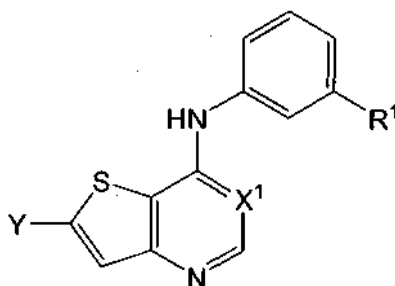
Además, se describe en el presente documento un procedimiento para tratar una enfermedad inflamatoria o un trastorno inmune que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, un isómero del mismo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Además, se describe en el presente documento un procedimiento para prevenir la formación de cicatrices o promover la curación de heridas que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, un isómero del mismo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

#### [Solución técnica]

Para alcanzar los objetivos de acuerdo con el propósito de la presente invención, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula química 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Además, la presente invención proporciona el uso de los compuestos mencionados anteriormente, o su isómero o sus sales que son farmacéuticamente aceptables para la prevención o el propósito terapéutico de enfermedades inflamatorias, trastornos inmunes, la promoción de curación de heridas y/o la supresión de la formación de cicatrices.

#### [Fórmula química 1]



35 en la que,

X<sup>1</sup> es N o CH;

R<sup>1</sup> es -OH u -OCH<sub>3</sub>;

Y es arilo C<sub>6-10</sub> sustituido con R<sup>2</sup>, o heteroarilo C<sub>5-10</sub> sustituido con R<sup>2</sup> o N-metilpiperazinilo;

R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>3</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-R<sup>3</sup>, o -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>3</sup>;

40 R<sup>3</sup> es -H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, fenilo, piridinilo, amino, di alquil C<sub>1-3</sub> amino, di alquil C<sub>1-3</sub> amino, hidroxil alquil C<sub>1-3</sub> amino, carboxi alquil C<sub>1-3</sub> amino, cicloalquil C<sub>3-6</sub> alquilamino C<sub>1-3</sub>, piperidinilo, hidroxil piperidinilo, hidroxil alquilpiperidinilo C<sub>1-3</sub>, carboxipiperidinilo, piperidinilo, alquilpiperidinilo C<sub>1-3</sub>, di alquil C<sub>1-3</sub> piperidinilo, piperazinilo, alquilpiperazinilo C<sub>1-3</sub>, alcoxycarbonilpiperazinilo C<sub>1-4</sub>, o morfolinilo; y

45 n es un número entero seleccionado de 0 a 3, en la que el compuesto de la fórmula química 1 es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en 3-(6-(feniltieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenil), 4-(4-(3-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzonitrilo,

4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzonitrilo,  
 3-(6-bromo-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-fenol,  
 4-(4-(3-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenol,  
 3-[6-(4-metoxifenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino]-fenol,  
 5 N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina,  
 3-(6-(4-clorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 N-(3-metoxifenil)-6-(4-fenetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina,  
 N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-(piridin-2-il)etoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina,  
 10 (6-furan-2-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-metoxifenol)-amina,  
 (6-furan-3-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-metoxifenol)-amina,  
 N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-(pirolidin-1-il)etoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina,  
 N-(3-metoxifenil)-6-(tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina,  
 (3-metoxifenil)-(6-tiofeno-3-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-amina,  
 15 N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina,  
 (3-metoxifenil)-(6-tiofeno-2-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-amina,  
 3-(6-tiofeno-3-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-fenol,  
 3-((6-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol),  
 3-((6-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol),  
 20 3-(6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-((6-(4-(piperidin-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol),  
 3-((6-(4-((4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol),  
 3-((6-(4-((dietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol),  
 3-(6-(furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 25 3-(6-(furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(4-((ciclopropilmetilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-((6-(4-((isobutilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol),  
 3-((6-(4-((etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol),  
 30 3-((6-(4-(2-(pirolidin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol),  
 3-((6-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol),  
 3-((6-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol),  
 3-(6-(4-(2-morfolinoetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona,  
 2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-1-(pirolidin-1-il)etanona,  
 35 N,N-dietil-3-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida,  
 Ácido 3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico,  
 (4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona,  
 (3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(pirolidin-1-il)metanona,  
 N,N-dietil-3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamida,  
 40 (3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona,  
 1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)bencil)pirolidin-2-carboxilato de metilo,  
 3-(6-(4-((2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol),  
 3-(6-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(4-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 45 3-(6-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(3-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(3-((dietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 50 3-(6-(3-((etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(3-((isobutilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 Sal de HCl de 1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)bencil)pirolidin-2-carboxamida,  
 Sal de HCl de ácido 1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)bencil)pirolidin-2-carboxílico,  
 55 3-(6-(4-((2-hidroxietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 2-(3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamido)propanoato de metilo,  
 Sal de HCl de 1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)bencil)pirolidin-3-ol,  
 3-(6-(4-(etoximetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(1-hidroxipropano-2-il)benzamida,  
 60 2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamido)propano, 3-(6-(3-(2-(pirolidin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(3-(2-(piperazin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(2-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 3-(6-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 65 3-(2-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 3-(2-(4-((4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,

- 3-(6-(5-(pirolidin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(5-(pirolidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 5 3-(6-(5-(piperidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(5-(morfolinometil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(5-(piperazin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(5-(etilamino)metil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 10 3-(6-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(5-(piperazin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(5-((etilamino)metil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(2-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 3-(2-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 15 3-(2-(4-((etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)tiазolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino)fenol,  
 3-(6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(4-(piperidin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 20 Ácido 3-(6-(4-(morfolinometil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético)  
 Ácido 3-(6-(4-(piperazin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético  
 3-(6-(4-((etilaminometil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(2-(3-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 3-(2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 25 3-(2-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 3-(2-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 3-(2-(3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 3-(2-(3-((etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 3-(6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 30 Ácido 3-(6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético, o  
 3-(6-(4-(piperidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

### **[Efectos ventajosos]**

Los compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividades inhibitoras simultáneas tanto contra la tirosina cinasa de la familia c-Src como la tirosina cinasa de la familia del receptor del dominio discoidina, de manera que puedan usarse eficazmente para prevenir y curar diversas enfermedades inflamatorias e inmunes (especialmente enfermedades inflamatorias que acompañan a la fibrosis tisular), para promover la curación en la herida de la piel y para suprimir la formación de cicatrices.

### **[Descripción de los dibujos]**

La figura 1 muestra gráficas para representar el efecto inhibitor de un compuesto mencionado en la realización preferida descrita en la presente invención contra NO y citocinas inmunes en macrófagos activados.

40 La figura 2 muestra datos de transferencia Western para representar el efecto de inhibición de un compuesto mencionado en la realización preferida descrita en la presente invención frente a la síntesis de iNOS y COX-2 en macrófagos activados.

La figura 3 muestra un gráfico para describir el efecto de inhibición de un compuesto mencionado en la realización preferida descrita en la presente invención frente a la migración en macrófagos activados.

45 La figura 4 muestra un gráfico para representar el efecto de inhibición de un compuesto mencionado en la realización preferida descrita en la presente invención contra la desgranulación en mastocitos activados usando IgE.

La figura 5 muestra gráficas para representar el efecto de inhibición de un compuesto mencionado en la realización preferida descrita en la presente invención frente a la síntesis de TNF-alfa e IL-4 en mastocitos activados usando IgE.

50 La figura 6 muestra un gráfico para representar el efecto de inhibición de un compuesto mencionado en la realización preferida descrita en la presente invención contra la pérdida de agua (TEWL) en el experimento del modelo animal de dermatitis atópica.

La figura 7 muestra un gráfico para representar el efecto de inhibición de un compuesto mencionado en la realización preferida descrita en la presente invención contra el aumento del nivel de IgE en el suero en el experimento del modelo animal de dermatitis atópica.

55 La figura 8 muestra un gráfico para representar el efecto de inhibición de un compuesto mencionado en la realización preferida descrita en la presente invención frente al aumento del espesor epidérmico en el sitio de la dermatitis en el experimento del modelo animal de dermatitis atópica.

60 La figura 9 muestra un gráfico para representar el efecto de inhibición de un compuesto mencionado en la realización preferida descrita en la presente invención frente al aumento del número de mastocitos en el sitio de la dermatitis en el experimento del modelo animal de dermatitis atópica.

La figura 10 muestra un gráfico para representar la promoción de la herida de la piel más cerca en el

experimento del modelo animal de curación de heridas mediante un compuesto mencionado en la realización preferida descrita en la presente invención.

La figura 11 muestra un gráfico para describir la supresión del índice de elevación de la cicatriz (SEI) después del cierre de la herida en el experimento del modelo animal de curación de heridas mediante un compuesto mencionado en la realización preferida descrita en la presente invención.

La figura 12 muestra una fotografía (A) y un gráfico (B) para representar la supresión de poblaciones celulares de macrófagos y células de mioblastos en el experimento del modelo animal de curación de heridas mediante un compuesto mencionado en la realización preferida descrita en la presente invención.

La figura 13 muestra un gráfico para representar el efecto de mejora contra AHR en el experimento del modelo animal de asma mediante un compuesto mencionado en la realización preferida descrita en la presente invención.

La figura 14 muestra un gráfico para representar el efecto inhibitor de un compuesto mencionado en la realización preferida descrita en la presente invención contra la generación de ROS en la vía aérea en el experimento del modelo animal de asma.

La figura 15 muestra gráficas para representar el efecto inhibitor de un compuesto mencionado en la realización preferida descrita en la presente invención frente al número de eosinófilos y el inmunomodulador, eotaxina en el tejido pulmonar en el experimento del modelo animal de asma.

La figura 16 muestra fotografías representativas y un gráfico para representar el efecto inhibitor de un compuesto mencionado en la realización preferida descrita en la presente invención contra la acumulación de proteína de mucina en tejido pulmonar en el experimento de modelo animal de asma mediante tinciones inmunohistoquímicas de mucina en rodajas tejido pulmonar seguido de clasificación histológica.

#### [Mejor modo]

Los inventores definen los términos antes de describir la técnica de la presente invención en detalle.

El término "Src", como se usa en el presente documento, representa la proteína tirosina cinasa Src que se expresa en diversas células y se induce en macrófagos. Src está implicado en la señalización celular para inducir expresiones de genes implicados en la inflamación, por ejemplo, TNF-alfa que se induce en macrófagos mediante el tratamiento de LPS.

El término "Yes", como se usa en el presente documento, representa una tirosina cinasa que pertenece a la tirosina cinasa de la familia Src y se expresa en diversas células. Yes participa en las vías de señalización celular de las citocinas en las células inmunes e inflamatorias.

El término "Fyn", como se usa en el presente documento, representa una tirosina cinasa que pertenece a la tirosina cinasa de la familia Scr, expresada en, por ejemplo, linfocitos T, linfocitos B, células NK, y mastocitos. Está involucrada en la vía de señalización del receptor de linfocitos T y la adhesión celular y desempeña un papel importante en la desgranulación y la síntesis de citocinas en los mastocitos.

El término "Lck", como se usa en el presente documento, representa una tirosina cinasa que pertenece a la tirosina cinasa de la familia Scr, expresada en, por ejemplo, linfocitos T y células NK, y desempeña un papel central para la activación y diferenciación de linfocitos T.

El término "Lyn", como se usa en el presente documento, representa una tirosina cinasa que pertenece a la tirosina cinasa de la familia Scr, expresada ampliamente en linfocitos T, linfocitos B, células NK, neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, monocitos, mastocitos, y células dendríticas, y regula la actividad de los linfocitos B.

El término "Hck", como se usa en el presente documento, representa una tirosina cinasa que pertenece a la tirosina cinasa de la familia Scr, expresada en, por ejemplo, neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, monocitos, células dendríticas y media las señales celulares implicadas en la proliferación, diferenciación y migración de estas células.

El término "Fgr", como se usa en el presente documento, representa una tirosina cinasa que pertenece a la tirosina cinasa de la familia Scr, expresada en, por ejemplo, neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, monocitos, células dendríticas e implicada en las señales celulares del receptor de linfocitos B, FcR, y familia de integrinas.

El término "Syk1", como se usa en el presente documento, representa una tirosina cinasa que pertenece a la tirosina cinasa de la familia Scr, expresada ampliamente en linfocitos T, linfocitos B, mastocitos, monocitos, y macrófagos, así como células fibroblásticas, células epiteliales, células hepáticas, células neuronales, células endoteliales. Funciona en un flujo descendente de la vía de señalización de la tirosina cinasa de la familia Src y desempeña un papel importante en la señalización celular del receptor FcεR. Por lo tanto, se considera uno de los principales objetivos de las enfermedades inflamatorias.

El término "Btk1", como se usa en el presente documento, representa una tirosina cinasa que pertenece a la tirosina cinasa de la familia Tec, expresada ampliamente en células sanguíneas tales como linfocitos B, mastocitos, y macrófagos. Es bien sabido que desempeña un papel importante en la proliferación y diferenciación de linfocitos B, y en la señalización celular para activar mastocitos, macrófagos, plaquetas, células de osteoblastos.

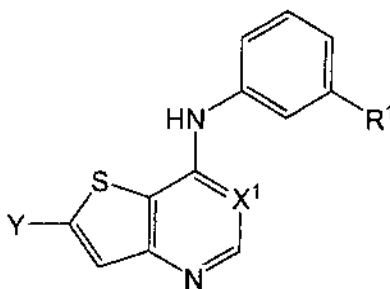
El término "VEGFR2", como se usa en el presente documento, representa una tirosina cinasa que pertenece a la tirosina cinasa de la familia VEGFR, y es un receptor principal para VEGF-A. Este receptor desempeña un papel importante cuando las células endoteliales se diferencian de sus células mesodérmicas precursoras, de manera que es importante para las señales celulares de angiogénesis. La angiogénesis no controlada, así como la reacción inflamatoria contribuyen al desarrollo de enfermedades tales como la retinopatía diabética y el reumatismo. Por lo tanto, la inhibición de este receptor es una diana terapéutica valiosa para el cáncer y las enfermedades inflamatorias donde una angiogénesis excesiva y no controlada es un problema grave.

La expresión "tirosina cinasa de la familia del receptor del dominio discoidina (DDR)", como se usa en el presente documento, consiste en dos tipos, es decir, DDR1 y DDR2. Tienen colágeno como su ligando y se activan para determinar la actividad de autofosforilación tras la unión al ligando. La activación de DDR1 está implicada en la diferenciación del macrófago y las activaciones de las células epiteliales y las células alfa del músculo liso. DDR2 participa en la activación de fibroblastos, células estrelladas del hígado, células de cartílago, y células alfa del músculo liso.

La presente invención se describe más detalladamente a continuación.

La presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula química 1, un isómero del mismo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad inflamatoria y un trastorno inmune, o promover la curación de heridas y prevenir la formación de cicatrices, que comprende el compuesto de la siguiente fórmula química 1, un isómero del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo como un principio activo.

[Fórmula química 1]



en la que,

X<sup>1</sup> es N o CH;

R<sup>1</sup> es -OH, o -OCH<sub>3</sub>;

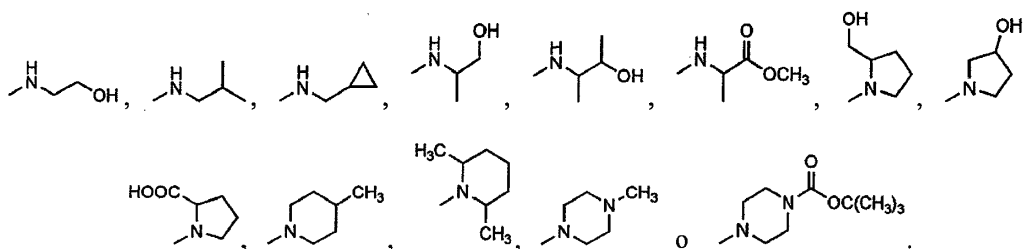
Y es arilo C<sub>6-10</sub> sustituido con R<sup>2</sup>, o heteroarilo C<sub>5-10</sub> sustituido con R<sup>2</sup> o N-metilpiperazinilo;

R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>3</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-R<sup>3</sup>, o -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> es -H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, fenilo, piridinilo, amino, alquil C<sub>1-3</sub> amino, di alquil C<sub>1-3</sub> amino, hidroxil alquil C<sub>1-3</sub> amino, carboxi alquil C<sub>1-3</sub> amino, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> alquil C<sub>1-3</sub> amino, pirolidinilo, hidroxil pirolidinilo, hidroxil alquil C<sub>1-3</sub> pirolidinilo, carboxi pirolidinilo, piperidinilo, alquilo C<sub>1-3</sub> piperidinilo, di alquil C<sub>1-3</sub> piperidinilo, piperazinilo, alquil C<sub>1-3</sub> piperazinilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> carbonilpiperazinilo, o morfolinilo; y

n es un número entero seleccionado de 0 a 3.

En la realización preferida de la presente invención, R<sup>3</sup> mencionado anteriormente es -H, -CN, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, fenilo, piridinilo, amino, etilamino, dietilamino, pirolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en la fórmula estructural mostrada a continuación.



Además, los compuestos de la fórmula química 1 en la presente invención pueden formularse como sales farmacéuticamente aceptables y estas sales farmacéuticamente aceptables contienen ácidos que pueden formularse como una sal de ácido no tóxica, incluyendo aniones farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, HBr, HI, ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido



tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucorónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, y sales de ácido formuladas por ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-tolueno sulfónico o ácido naftaleno sulfónico. En la realización preferida de la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse usando HCl o ácido trifluoroacético.

Los compuestos de la invención entre los compuestos representados como fórmula química 1 se enumeran como los siguientes. Los nombres entre paréntesis son nombres codificados y usados para la distinción de compuestos en esta invención.

- 3-(6-(feniltieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0008),  
 10 4-(4-(3-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzonitrilo (LCB 03-0009),  
 4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzonitrilo (LCB 03-0013),  
 3-(6-bromo-tieno[3,2-d]pirimidin-4-nil amino)-fenol (LCB 03-0015),  
 4-(4-(3-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenol (LCB 03-0016),  
 3-[6-(4-metoxifenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4-nil amino]-fenol (LCB 03-0017),  
 15 N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (LCB 03-0018),  
 3-(6-(4-clorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il amino)fenol (LCB 03-0019),  
 3-(6-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0020),  
 N-(3-metoxifenil)-6-(4-fenetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (LCB 03-0021),  
 N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-(piridin-2-il)etoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (LCB 03-0022),  
 20 (6-furan-2-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-metoxifenol)-amina (LCB 03-0023),  
 (6-furan-3-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-metoxifenol)-amina (LCB 03-0024),  
 N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-(pirolidin-1-il)etoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (LCB 03-0026),  
 N-(3-metoxifenil)-6-(tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (LCB 03-0027),  
 (3-metoxifenil)-(6-tiofeno-3-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-amina (LCB 03-0028),  
 25 N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (LCB 03-0029),  
 (3-metoxifenil)-(6-tiofeno-2-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-amina (LCB 03-0030),  
 3-(6-tiofeno-3-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-fenol (LCB 03-0031), 3-((6-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-  
 d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0032),  
 3-((6-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0033),  
 30 3-(6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0034),  
 3-((6-(4-(piperidin-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0035),  
 3-((6-(4-(4-metilpiperazin-1-il-metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0036),  
 3-((6-(4-(dietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0037),  
 3-(6-(furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0038),  
 35 3-(6-(furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0039),  
 3-(6-(4-((ciclopropilmetilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0040),  
 3-((6-(4-(isobutilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0041),  
 3-((6-(4-(etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0042),  
 3-((6-(4-(2-(pirolidin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0043),  
 40 3-((6-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0044),  
 3-((6-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0045),  
 3-(6-(4-(2-morfolinoetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0046),  
 2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (LCB 03-0047),  
 2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-1-(pirolidin-1-il)etanona (LCB 03-0049),  
 45 N,N-dietil-2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida (LCB 03-0050),  
 Ácido 3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (LCB 03-0051)  
 (4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (LCB 03-0052),  
 (3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(pirolidin-1-il)metanona (LCB 03-0053),  
 N,N-dietil-3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamida (LCB 03-0054),  
 50 (3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (LCB 03-0055),  
 1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encil)pirolidin-2-carboxilato de metilo (LCB 03-0056),  
 3-(6-(4-((2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0057),  
 3-(6-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0058),  
 3-(6-(4-(((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0059),  
 55 3-(6-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0060),  
 3-(6-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0061),  
 3-(6-(3-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0062),  
 3-(6-(3-((dietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0063),  
 3-(6-(3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0064),  
 60 3-(6-(3-((etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0065),  
 3-(6-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0066),  
 3-(6-(3-(isobutilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0067),  
 Sal HCl 1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encil)pirolidin-2-carboxamida (LCB 03-0068)  
 Sal HCl del ácido 1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encil)pirolidin-2-carboxílico (LCB 03-0069)  
 65 3-(6-(4-((2-hidroxietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0070),

- 2-(3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamido)propanoato de metilo (LCB 03-0071)  
 Sal HCl 1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encil)pirolidin-3-ol (LCB 03-0072)  
 3-(6-(4-(etoximetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0073), 4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(1-hidroxiopropano-2-il)benzamida (LCB 03-0074), Ácido 2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamido)propanoico (LCB 03-0075)  
 5 3-(6-(3-(2-(pirolidin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0076),  
 3-(6-(3-(2-(piperazin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0079),  
 3-(2-(4-(pirolidin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol (LCB 03-0080),  
 3-(6-(4-(morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0082),  
 10 3-(2-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol (LCB 03-0083),  
 3-(2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol (LCB 03-0084),  
 3-(6-(5-(pirolidin-1-il)etil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0085),  
 3-(6-(5-(pirolidin-1-il)etil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0086),  
 15 3-(6-(5-((4-metilpiperazin-1-il)etil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0087),  
 3-(6-(5-(piperidin-1-il)etil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0088),  
 3-(6-(5-(morfolinometil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0089),  
 3-(6-(5-(piperazin-1-il)etil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0090),  
 3-(6-(5-((etilamino)etil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0091),  
 20 3-(6-(5-((4-metilpiperazin-1-il)etil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0092),  
 3-(6-(5-(piperidin-1-il)etil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0093),  
 3-(6-(5-(piperazin-1-il)etil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0094),  
 3-(6-(5-((etilamino)etil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0095),  
 3-(2-(4-(piperidin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol (LCB 03-0097),  
 3-(2-(4-(piperazin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol (LCB 03-0098),  
 25 3-(2-(4-((etilamino)etil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol (LCB 03-0099),  
 3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazolol[4,5-d]pirimidin-7-ilamino)fenol (LCB 03-0100),  
 3-(6-(4-(pirolidin-1-il)etil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0101),  
 3-(6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)etil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0102),  
 3-(6-(4-(piperidin-1-il)etil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0103),  
 30 Ácido 3-(6-(4-(morfolinometil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético (LCB 03-0104)  
 Ácido 3-(6-(4-(piperazin-1-il)etil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético (LCB 03-0105)  
 3-(6-(4-((etilaminometil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0106),  
 3-(2-(3-(pirolidin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol (LCB 03-0107),  
 3-(2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol (LCB 03-0108),  
 35 3-(2-(3-(piperidin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol (LCB 03-0109),  
 3-(2-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol (LCB 03-0110),  
 3-(2-(3-(piperazin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol (LCB 03-0111),  
 3-(2-(3-((etilamino)etil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol (LCB 03-0112),  
 3-(6-(4-(pirolidin-1-il)etil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0113).  
 40 Ácido 3-(6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)etil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético (LCB 03-0114) y  
 3-(6-(4-(piperidin-1-il)etil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol (LCB 03-0115)

En una realización preferida de la presente invención, los compuestos de la presente invención incluyen 3-(2-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol que se representa como LCB 03-0110.

- 45 Los compuestos de la presente invención inhiben las activaciones tanto de las células inmunes implicadas en enfermedades inflamatorias o un trastorno inmune como de las células fibróticas implicadas en la reacción de curación de heridas. En una realización preferida de la presente invención, los inventores encontraron que este compuesto inhibe simultáneamente tanto la tirosina cinasa de la familia Src como la tirosina cinasa de la familia receptora del dominio discoidina, y además inhibe potentemente la tirosina cinasa Syk1, la tirosina cinasa Btk1, la tirosina cinasa EphA3, la tirosina cinasa FLT3 y también tirosina cinasa VEGFR2.

- 50 Syk1, Btk1, VEGFR2, EphA3, FLT3 son importantes para las activaciones de las células inmunes en la respuesta inflamatoria y se sugirió que sus inhibidores serían agentes antiinflamatorios eficaces. Por lo tanto, los compuestos representados como fórmula química 1 pueden usarse eficazmente para la prevención y/o curación de diversas enfermedades inflamatorias, fibrosis tisular, las enfermedades relacionadas con la formación de cicatrices asociadas con la inflamación, la promoción de curación de heridas de la piel y la supresión de la formación de cicatrices, ya que  
 55 estos compuestos inhiben la tirosina cinasa de la familia c-Src, así como varias cinasas involucradas de manera importante en diversas respuestas inflamatorias para que la síntesis de NO y TNF-alfa en células inflamatorias, tales como macrófagos, se supriman y además, suprimen las activaciones de fibroblastos, células epiteliales, o células alfa de músculo liso en el tipo de mioblastos para inhibir la síntesis de actina de músculo liso alfa, y la proliferación y migración potenciadas de estas células porque pueden inhibir la actividad de la tirosina cinasa de la familia del receptor del dominio de discoidina.  
 60

De hecho, los compuestos de la presente invención mostraron actividad antiinflamatoria en el modelo inflamatorio de piel de ratón generado por el tratamiento con oxazolona. Además, cuando el compuesto representativo, LCB 03-0110 entre los compuestos representados como fórmula química 1 se trató en macrófagos activados, la síntesis de la

proteína iNOS, NO, y citocina inmune, TNF-alfa y la migración de macrófagos al sitio inflamatorio se suprimieron, y además, la síntesis de TNF-alfa e IL-4 en mastocitos y su desgranulación se inhibieron. Además, sus actividades farmacéuticas tales como la supresión de la dermatitis atópica en el modelo murino, la promoción de curación de herida y la supresión de la formación de cicatrices en el modelo de curación de heridas cutáneas, y la supresión del asma en el modelo de asma de ratón inducido por ovoalbúmina se confirmaron. Por lo tanto, los compuestos proporcionados pueden usarse eficazmente para la prevención y/o cura de diversas enfermedades inflamatorias, especialmente enfermedades relacionadas con la fibrosis tisular y la formación de cicatrices asociadas con la inflamación, la promoción de curación de heridas de la piel y la supresión de la formación de cicatrices.

Además, los compuestos de la presente invención que tienen tieno piridina como farmacóforo mostraron una actividad significativamente mejorada para la supresión frente a la activación de macrófagos que está relacionada con enfermedades inflamatorias y trastornos inmunes y para la inhibición de la activación de fibroblastos que se produce en el procedimiento de cicatrización de heridas y mostró una eficacia significativamente mejorada en un modelo animal de inflamación de la piel también cuando se compararon con compuestos similares que no están incluidos en la definición por la fórmula química 1 de la presente invención (compuesto de control 1, 2 y 3 descrito en la descripción detallada de las realizaciones preferidas para la presente invención).

Las contribuciones considerables hechas por la presente invención se enumeran a continuación.

1) los compuestos proporcionados por la presente invención son nuevos compuestos que nunca se han sintetizado.

2) los compuestos proporcionados por la presente invención pueden inhibir las activaciones de células inflamatorias como macrófagos y las activaciones de fibroblastos, células epiteliales o células alfa de músculo liso en células de tipo mioblástico simultáneamente. Debido a estas actividades, pueden usarse para la prevención y/o cura de diversas enfermedades inflamatorias o trastornos inmunitarios, tales como dermatitis (dermatitis de contacto y atópica), asma, EPOC, psoriasis, retinopatía proliferativa y la promoción de curación de heridas de la piel y la prevención de formación de cicatrices. Para esto, en la descripción detallada de las realizaciones preferidas, los compuestos de la presente invención se confirmaron directamente para inhibir simultáneamente tanto la actividad de la cinasa de la familia c-Src como la actividad de la cinasa de la familia del receptor del dominio discoidina que participan de manera importante en la activación de células inflamatorias y la activación de fibroblastos, células epiteliales o células alfa de músculo liso.

3) los compuestos proporcionados por la presente invención que tienen tieno piridina como farmacóforo y tres compuestos de control similares que no están incluidos en la definición representada como fórmula química 1 de la presente invención se compararon para las actividades inhibitorias contra la familia de tirosina cinasa src como la tirosina cinasa de la familia del receptor del dominio discoidina y los biomarcadores en las activaciones de macrófagos y fibroblastos. A partir de estos resultados, los inventores confirmaron que los compuestos proporcionados por la presente invención tienen una eficacia significativamente mejor que los compuestos de control similares.

4) los compuestos proporcionados por la presente invención mostraron una excelente actividad de supresión contra la inflamación de la piel en el modelo de ratón inducido por oxazolona y especialmente LCB 03-0110, el compuesto representativo de la presente invención mostró eficacias inhibitorias contra dermatitis atópica, asma y formación de cicatrices en los modelos animales de enfermedad correspondientes como se describe en las realizaciones preferidas de la presente invención.

5) Cuando los compuestos proporcionados por la presente invención que tienen tieno piridina como el farmacóforo y tres compuestos de control similares que no están incluidos en la definición representada como la fórmula química 1 de la presente invención se compararon para determinar la actividad antiinflamatoria en modelo animal inflamatorio de la piel inducido por oxazolona, los compuestos de la presente invención mostraron una actividad de supresión superior para los compuestos estructuralmente similares.

Además, la presente solicitud describe un procedimiento para tratar una enfermedad inflamatoria que comprende la etapa de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula química 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo como principio activo.

La presente solicitud describe un procedimiento para tratar un trastorno inmune que comprende la etapa de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula química 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo como principio activo.

Además, la presente solicitud describe un procedimiento para prevenir la formación de cicatrices o la promoción de la curación de heridas que comprende la etapa de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula química 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo como un principio activo.

Para las composiciones farmacéuticas de la presente invención, las enfermedades inflamatorias mencionadas anteriormente se seleccionan de entre dermatitis atópica, dermatitis de contacto, psoriasis, asma, EPOC, artritis, conjuntivitis alérgica, uveítis, iritis, queratitis, escleritis, epiescleritis, inflamación ocular, palpebritis, queratoconjuntivitis seca, retinopatía diabética, insuficiencia renal diabética y neuropatía diabética, aunque no se

restringen a dichas enfermedades enumeradas anteriormente.

Para las composiciones farmacéuticas de la presente invención, el trastorno inmune mencionado anteriormente se selecciona de grupos de enfermedades tales como el rechazo del trasplante de órganos y el trastorno autoinmune, aunque no se restringen a dichas enfermedades mencionadas anteriormente.

- 5 Para las composiciones farmacéuticas de la presente invención, las enfermedades de heridas mencionadas anteriormente se seleccionan de entre trauma, herida por quemadura, úlcera, y úlcera de pie diabético, aunque no se restringen a dichas enfermedades enumeradas anteriormente.

- 10 Para el uso de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, los compuestos enumerados en la reivindicación 1 de la presente solicitud o sus sales farmacéuticamente aceptables para contener los compuestos mencionados en la reivindicación 1 como componentes eficaces se pueden usar clínicamente después de la formulación por vía oral, no oral, rectal, epidérmica, ocular, nasal, iv, intramuscular, escayola y tipo de administración en parche, aunque no se restringen a dichos procedimientos de formulación enumerados.

- 15 Dichas formulaciones farmacéuticas pueden prepararse fácilmente usando procedimientos de formulación convencionales como se describe, por ejemplo, en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed., 2000.

Todos estos procedimientos incluyen la etapa de combinar el componente activo con el vehículo compuesto por uno o más componentes. En general, la formulación farmacéutica puede prepararse como un tipo preferido mezclando completamente el componente activo con un vehículo líquido o con un vehículo sólido de partículas finas o ambos cuando sea necesario.

- 20 Las formulaciones orales, pueden ser, tales como, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas duras/blandas, líquidos, suspensiones, sobrecitos, gránulos, pastillas para chupar, que contienen aceites (por ejemplo, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, aceites comestibles), y agentes de suspensión (ejemplo: Bontrager Cannes, alginato, goma arábiga, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero, gomas sintéticas o naturales tales como polivinilpirrolidona) además del componente eficaz.

- 30 La formulación del comprimido puede hacerse comprimiendo o moldeando el principio activo usando opcionalmente uno o más ingredientes secundarios. El comprimido fabricado aplicando presión puede generarse mediante moldeo después de mezclar los principios activos en el tipo de polvo, gránulo o flujo libre con aglutinante (por ejemplo, lactosa, glucosa, almidón, gelatina, goma arábiga, goma Bontrager Cannes, alginato sódico, carboxi metil celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polietilrengulsilicona, cera), lubricantes (por ejemplo, olefinfosfato, sal de ácido esteárico, estearato de magnesio, sal de ácido benzoico, sal ácido acético, cloruro sódico), disgregante (por ejemplo, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, croscarmelosa sódica, almidón glicol sódico, crospovidona), y dispersante (polisorbato 80). El comprimido moldeado se puede hacer mediante moldeo después de mezclar el polvo de principio activo con un disolvente no activo adecuado.

- 35 La composición farmacéutica que contiene los compuestos enumerados en la reivindicación 1 como principio activo se puede administrar por vía parenteral. La administración parenteral puede ser posible mediante inyección vascular, transdérmica, administración tópica, administración rectal, inyección intramuscular, escayola o tipo de parche.

- 40 En particular, la formulación para la administración puede hacerse disolviendo el componente activo en una solución estéril o generando una suspensión de los cristallitos. Además, el uso de una composición polimérica biodegradable o liposomas como se muestra en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 2, 1989, se puede usar para el tratamiento ocular.

Una formulación adecuada para administración tópica u ocular puede incluir un tipo de emulsión líquida o semilíquida tal como linimento, loción, gel, crema o pomada, un tipo de solución en gotas, o suspensión.

- 45 Además, las composiciones farmacéuticas para la administración por absorción oral o nasal se pueden formular posiblemente por tipo de potencia, aerosol de pulverización autopropulsado o tipo de pulverización.

- 50 Los procedimientos para dichas formulaciones pueden hacer referencia a los procedimientos generales en Modern Pharmaceutics, 2ª ed., G. S. Banker y CT. Rhodes (Eds.), págs. 427-432, Marcel Dekker, Nueva York; Modern Pharmaceutics, 3ª ed., G. S. Banker y CT. Rhodes (Eds.), páginas 618-619 y 718-721, Marcel Dekker, Nueva York y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology vol. 10, J Swarbrick y J. C. Boylan (Eds), págs. 191-221, Marcel Dekker, Nueva York.

- 55 Como se ha añadido a los elementos mencionados anteriormente, las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la reivindicación 1 pueden incluir uno o más componentes de tales diluyentes, tampones, fragancias, agentes colorantes, tensioactivo, agentes de hundimiento, conservantes tales como ácido metilhidroxibenzoico, agentes emulsionantes o material similar. Cuando los componentes activos farmacéuticos se tratan como un tipo de sal farmacéuticamente aceptable usando un ácido o base no tóxica, las sales preferidas se

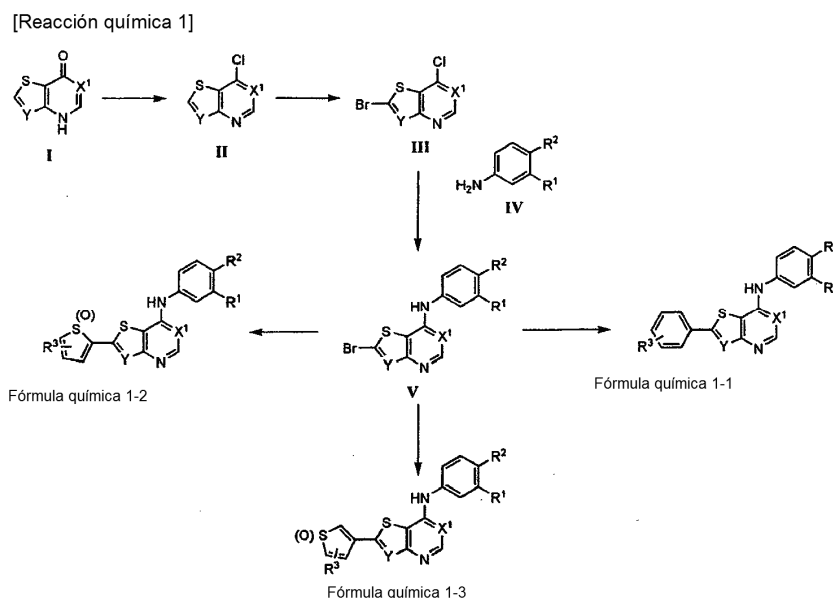
pueden generar como un tipo soluble en agua o poco soluble en agua para lograr una absorción deseable correspondiente a un caso particular.

Además, la dosificación en seres humanos de los compuestos de la presente invención puede variar dependiendo de la edad, peso, sexo, tipo de administración, estado de salud o el grado o las enfermedades del paciente. En base al peso de 70 kg de pacientes adultos, es típicamente de 0,1 a 500 mg/kg de peso corporal y puede administrarse una vez al día o varias veces de acuerdo con el criterio del médico o farmacéutico.

El esquema sintético para los compuestos de fórmula química 1 en la presente invención puede proporcionarse como la siguiente fórmula de reacción 1. Sin embargo, el procedimiento sintético para los compuestos de fórmula química 1 en la presente invención no está restringido por el esquema sintético de la fórmula de reacción 1. Dado que el esquema sintético siguiente es bien conocido por las personas en el campo relacionado, las definiciones de sustituyentes en la siguiente reacción son idénticas a las de la fórmula química 1 mostrada anteriormente si no se indican específicamente.

La síntesis de compuestos en la reacción química 1 puede sintetizarse como se indica a continuación; 7-clorotienopirimidina o derivado de 7-clorotienopiridina (II) se sintetiza por la clorolación del compuesto de (I) con la estructura de tienopirimidinona, tienopiridinona o tiazolopirimidinona, después la bromación se realizó para sintetizar el derivado de 2-bromo-7-clorotienopirimidina o derivado de 2-bromo-7-cloro tienopiridina (III), después el compuesto (V) se sintetizó por una reacción de sustitución con derivado de anilina (IV).

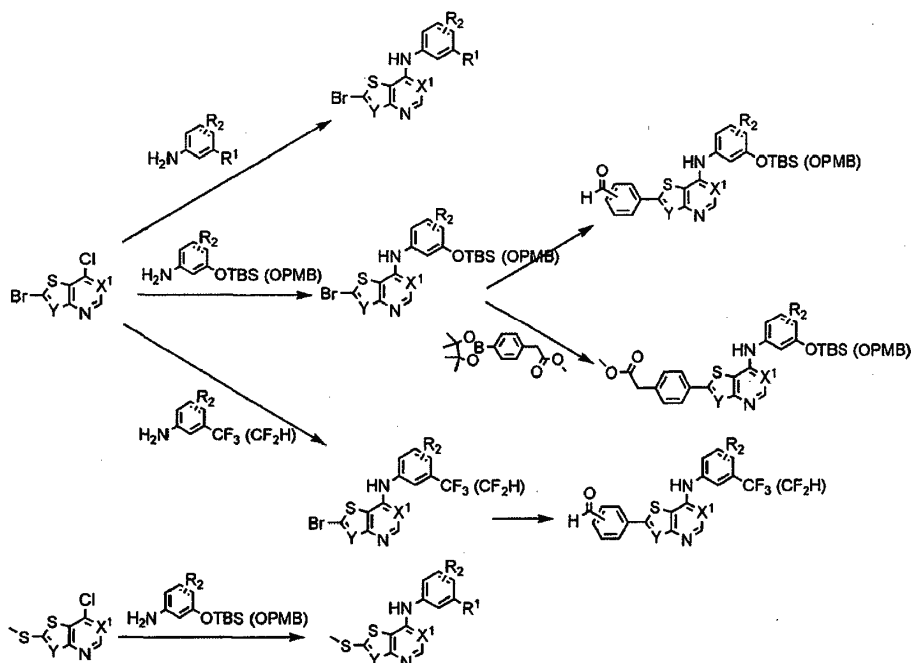
Los compuestos de fórmula química, 1-1, 1-2, y 1-3 con la estructura de tienopirimidina, tienopiridina o tiazolopirimidina pueden sintetizarse por acoplamiento de Suzuki del compuesto (V).



Como una realización preferida del procedimiento sintetizado mostrado anteriormente, el esquema de las reacciones químicas para sintetizar los compuestos de la presente invención puede representarse como la siguiente reacción química 2. Los compuestos mostrados en la reacción química 2 puede usarse como materiales de partida para la síntesis de los compuestos de la presente invención. Debido a que la transformación del siguiente procedimiento sintético es familiar para las personas en el campo relacionado, las definiciones de sustituyentes en la siguiente reacción son idénticas a las de la fórmula química 1 mostrada anteriormente si no se indican específicamente.

Como una realización preferida del procedimiento sintético mencionado anteriormente, la reacción química para sintetizar los compuestos de la presente invención se representó esquemáticamente y se mostró en la reacción química 2 como se indica a continuación.

[Reacción química 2]



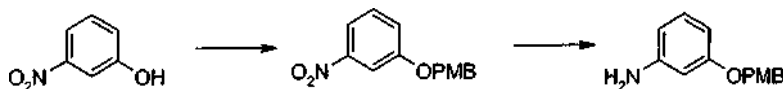
[Modo para la invención]

A continuación, se proporcionaron los ejemplos sintéticos y las realizaciones preferidas para describir la presente invención más en detalle. Sin embargo, los ejemplos sintéticos y las realizaciones preferidas se proporcionan para explicar la presente invención de una manera más conveniente, pero no restringen el contenido de la presente invención.

5

El ejemplo de preparación de cada compuesto se describió a continuación.

[Ejemplo de preparación 1]



10 [Ejemplo de preparación 1-1]

La síntesis de 1-(4-(metoxibenciloxi)-3-nitro)benzeno

Se añadió NaOH (0,54 g, 13,36 mmol) en 10 ml de dimetilformamida desgasificada a 0 °C, después se añadió por goteo lentamente 3-nitrofenol (1,6,9 g, 12,14 mmol) disuelto en 7 ml de dimetilformamida, y después se añadió lentamente cloruro de para-metoxibencilo (1,81 ml, 13,36 mmol). Después de agitarse durante 2 horas a la temperatura de la reacción aumentada a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo usando cloruro de amonio saturado (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó dos veces usando 100 ml de agua, se secó usando sulfato sódico anhidro, y después se concentró al vacío. El sólido resultante se solidificó usando n-hexano, obteniendo un sólido de color amarillento pálido de 1-(4-metoxibenciloxi)-3-nitrobenzeno (2,85 g, 90 %) finalmente.

15

20 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,83-7,81 (m, 2H), 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (dd, J, 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,82 (s, 3H)

[Ejemplo de preparación 1-2]

La síntesis de 3-(4-metoxibenciloxi)anilina

Se mezcló Fe (5,6 g, 100,28 mmol) con metanol: H<sub>2</sub>O (15 ml: 3 ml) y se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de que la temperatura cayera a temperatura ambiente, se añadió 1-(4-metoxibenciloxi)-3-nitrobenzeno (1,3 g, 5,01 mmol) disuelto en 6 ml de metanol: H<sub>2</sub>O (5:1) y después se calentó a reflujo durante 15 horas. Se retiró Fe usando celite, después la mezcla de reacción se lavó usando metanol y se concentró al vacío para retirar el disolvente. Después de la extracción con 100 ml de cloruro de amonio saturado + 150 ml de diclorometano, la fase orgánica se lavó con agua. El disolvente orgánico se concentró al vacío, obteniendo el compuesto del título (1,14 g, 99 %).

25

30

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,05-7,04 (m, 1H), 6,91-6,90 (m, 2H), 6,40-6,31 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 3,81 (s, 3H)

[Ejemplo de preparación 2]

La síntesis de 3-(terc-butildimetilsiloxi)anilina



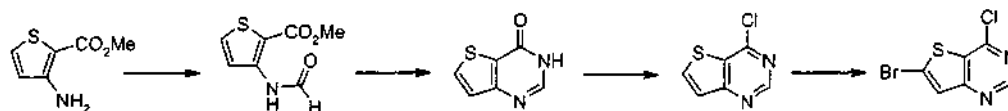
5

Se añadieron cloro t-butildimetilsilano (11 g, 72,98 mmol), 3-aminofenol (6,64 g, 60,81 mmol) e imidazol (5,38 g, 79,10 mmol) en 200 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se extrajo usando 200 ml de cloruro de amonio saturado y 200 ml de diclorometano y la fase orgánica se lavó dos veces usando 200 ml de agua. Después de concentrarse al vacío, se obtuvo el compuesto del título (13,5 g, 99 %).

10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 6,95 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,27-6,18 (m, 2H), 6,16-6,15 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,11 (s, 6H); CLEM 224 (MH<sup>+</sup>)

[Ejemplo de preparación 3]



15 [Ejemplo de preparación 3-1]

La síntesis de 3-formamidotiofeno-2-carboxilato de metilo

Se añadieron ácido fórmico 125 ml, y acetato amónico (15,9 g, 207 mmol) a 3-amino-2-tiofeno carboxilato de metilo (25 g, 159,04 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de bajar la temperatura a temperatura ambiente, el sólido sintetizado se lavó con agua y se obtuvo el compuesto del título (29 g, 98 %).

20

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 10,10 (a, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H); CLEM 186,20 (MH<sup>+</sup>)

[Ejemplo de preparación 3-2]

La síntesis de 3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona

25

Después de mezclar el compuesto (29 g, 156,6 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Preparación 3-1 con formiato amónico (29,7 g, 469,8 mmol) y formamida (38 ml, 939,5 mmol), la mezcla se hirvió durante 20 horas a 140 °C. La temperatura de la mezcla de reacción se redujo a temperatura ambiente, y el sólido sintetizado se lavó con agua. Se obtuvo el compuesto del título (15,7 g, 66 %) en forma de un sólido de color pardo oscuro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H); CLEM 153,0 (MH<sup>+</sup>)

[Ejemplo de preparación 3-3]

30

La síntesis de 4-cloro-tieno[3,2-d]pirimidina

Después de añadir dimetilformamida (15,4 ml, 197,13 mmol) en 150 ml de dicloroetano con reducción de la temperatura a 0 °C, se añadió lentamente cloruro de oxalilo (25,4 ml, 295,70 mmol). Cuando comenzó a formarse un tipo de gel de color blanco, se añadió 3H-tieno[3,2-d] pirimidin-4-ona (15 g, 98,57 mmol). Después de 2,5 horas de calentamiento a reflujo de la mezcla de reacción, la temperatura se redujo a temperatura ambiente. Después de añadir agua, la mezcla de reacción se extrajo usando diclorometano (3 x 300 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrarse al vacío, la trituración se realizó con 200 ml de hexano y el compuesto del título (16,7 g, 99 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo oscuro.

35

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,06 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,2 Hz, 1H); CLEM 173,2 (MH<sup>+</sup>)

[Ejemplo de preparación 3-4]

40

La síntesis de 6-bromo-4-cloro-tieno[3,2-d]pirimidina

Se añadió diisopropilamina de litio (25 ml, 61,54 mmol) a 200 ml de tetrahidrofurano y después de reducir la temperatura a -78 °C, se añadió lentamente 4-cloro-tieno[3,2-d] pirimidina (5 g, 39,30 mmol) disuelta en 50 ml de tetrahidrofurano en la mezcla. Después de 20 minutos, se añadió lentamente 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroetano (11,45 g, 35,17 mmol). Después de 20 minutos de agitación a -78 °C, la temperatura se elevó a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 2 horas más. La mezcla de reacción se añadió con agua, se extrajo con cloroformo (3 x 300 ml), después se secó usando sulfato de magnesio anhidro. Después de concentrarse al vacío,

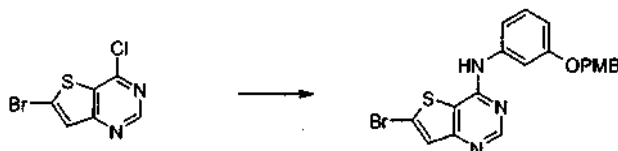
45

se trituró con 200 ml de n-hexano y el compuesto del título (6,5 g, 89,2 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo oscuro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,94 (s, 1H), 7,62 (s, 1H); CLEM: 249, 251(MH<sup>+</sup>)

[Ejemplo de preparación 4]

- 5 La síntesis de 6-bromo-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina



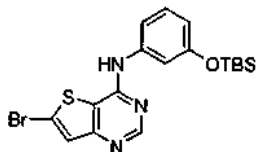
- 10 El compuesto (0,18 g, 0,80 mmol) obtenido en el ejemplo de síntesis 3-4 se disolvió en 3 ml de dicloroetano y 3 ml de t-butanol y se puso en un tubo cerrado herméticamente seguido de agitación durante 3 días a 85 °C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el sólido de color pardo pálido sintetizado se lavó usando éter dietílico, obteniendo el compuesto del título de color gris (0,25 g, 80 %).

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 10,52 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,44-7,27 (m, 5H), 6,95-6,88 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 3,75 (s, 3H); CLEM: 443 (MH<sup>+</sup>)

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando los procedimientos similares al descrito anteriormente.

[Ejemplo de preparación 5]

- 15 6-bromo-N-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina La síntesis de (6-bromo-N-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,62 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,87-6,82 (m, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,23 (s, 6H); CLEM 439 (MH<sup>+</sup>)

- 20 [Ejemplo de preparación 6]

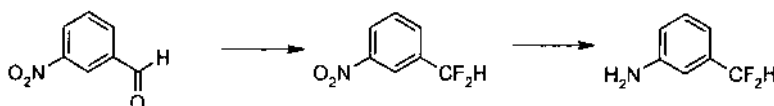
4-(4-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzaldehído La síntesis de (4-(4-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzaldehído)



- 25 El compuesto (3,5 g, 8,02 mmol) sintetizado a partir del ejemplo de la síntesis 5, ácido 4-formilfenil bórico (1,44 g, 9,62 mmol), tetraquitrifenilfosfina paladio (1,85 g, 1,60 mmol) y carbonato sódico 2 N (8 ml, 16,04 mmol) se añadieron en 30 ml de 1,4-dioxano y se calentaron a reflujo durante 3 horas. Después de extraer la mezcla de reacción dos veces con 50 ml de bicarbonato sódico saturado y 150 ml de diclorometano, la fase orgánica se extrajo adicionalmente dos veces usando 150 ml de bicarbonato sódico saturado y se secó usando sulfato sódico anhidro seguido de concentración al vacío. Después de la cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano, 1/3), se obtuvo el compuesto del título (2,1 g, 56,7 %) en forma de un sólido de color pardo.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 10,06 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,21 (s, 6H); CLEM: 462(MH<sup>+</sup>)

[Ejemplo de preparación 7]



- 35

[Ejemplo de preparación 7-1]



La síntesis de 1-(difluorometil)-3-nitrobenzoceno

Se añadió por goteo lentamente DAST (20 ml, 13,23 mmol) diluido en 5 ml de diclorometano a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en 3-nitrobenzaldehído (1 g, 6,61 mmol) disuelto en 20 ml de diclorometano y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Después de añadir 100 ml de agua y de la extracción con 100 ml de diclorometano, la fase orgánica se concentró al vacío y se realizó cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano, 1/15), obteniendo el compuesto del título (1,11 g, 97,3 %) en forma de un aceite de color pardo.

5 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  8,40 (s, 1H), 8,37-8,35 (m, 1H), 7,87 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,69 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,75 (t,  $J = 56,0$  Hz, 1H)

[Ejemplo de preparación 7-2]

10 La síntesis de 3-(difluorometil)anilina

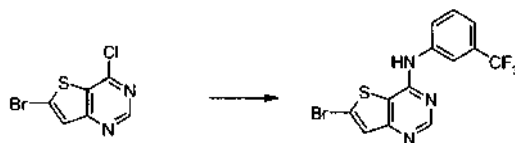
Se añadieron 100 mg de Fe en 3 ml de ácido acético y se calentaron a reflujo durante 15 minutos. Después de reducir la temperatura a la temperatura ambiente, la mezcla se añadió con 1-(difluorometil)-3-nitrobenzoceno (0,2 g, 1,15 mmol) y se calentó a reflujo de nuevo durante 1 hora. Después de la adición de 20 ml de acetato de etilo, se retiraron las impurezas usando celite y la fase orgánica se concentró al vacío. Después de la cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano, 1/15), se obtuvo el compuesto del título (0,16 g, 50 %).

15 RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7,22 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,54 (t,  $J = 56$  Hz, 1H), 3,91 (s a, 2H)

[Ejemplo de preparación 8]

6-bromo-N-(3-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

20 La síntesis de 6-bromo-N-(3-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina



El compuesto (0,1 g, 0,40 mmol) preparado a partir del ejemplo de la síntesis 3-4 se disolvió en 2 ml de dicloroetano y 2 ml de t-butanol y se añadió con 3-fluorometil anilina (55  $\mu\text{l}$ , 0,44 mmol) seguido de calentamiento a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido de color amarillento sintetizado se lavó usando éter dietílico, obteniendo el compuesto del título (0,12 g, 100 %).

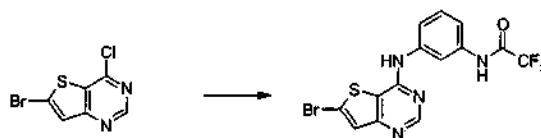
25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  10,83 (s a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,66 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H); CLEM: 323 (MH+)

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante los procedimientos similares a los descritos anteriormente.

[Ejemplo de preparación 9]

30 N-(3-(6-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenil)2,2,2-trifluoroacetamida

La síntesis de N-(3-(6-bromotieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida)

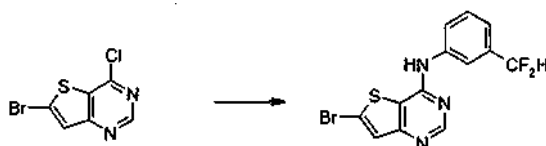


RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,40 (s a, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,49-7,44 (m, 2H); CLEM: 419 (MH+2)

35 [Ejemplo de preparación 10]

6-bromo-N-(3-(difluorometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de 6-bromo-N-(3-(difluorometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

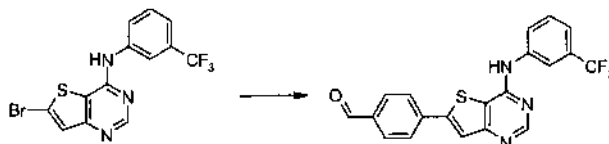


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 10,75 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 HZ, 1H), 7,40 (d, J 8,0 HZ, 1H), 7,09 (t, J = 56 HZ, 1H)

[Ejemplo de preparación 11]

4-(4-(3-(trifluorometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzaldehído

5 La síntesis de 4-(4-(3-(trifluorometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzaldehído



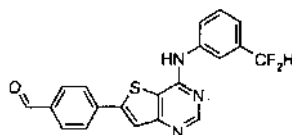
El compuesto del título (64 mg, 86 %) se obtuvo usando el procedimiento similar al de preparar el compuesto del ejemplo de la síntesis 6 del compuesto del ejemplo 8 (60 mg, 0,18 mmol).

10 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 10,07 (s, 1H), 8,00-7,98 (m, 3H), 7,89-7,87 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,58-7,47 (m, 2H), 6,87 (s a, 1H)

[Ejemplo de preparación 12]

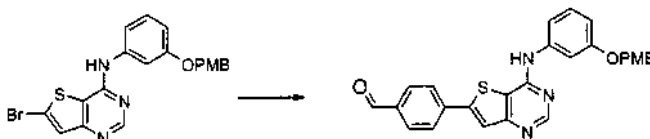
4-(4-(3-(difluorometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzaldehído

La síntesis de (4-(4-(3-(difluorometil)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzaldehído)



15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 10,07 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,99-7,78 (m, 2H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (s a, 1H), 6,71 (t, J = 56 Hz, 1H)

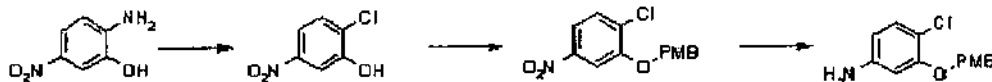
[Ejemplo de preparación 13]



20 RMN <sup>1</sup>H (600 Hz, CDCl<sub>3</sub>); δ 10,06 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,96 (d J = 8,47 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,47 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (s a, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); CLEM 346 (MH+)

[Ejemplo de preparación 14]

La síntesis de 4-cloro-3-(4-metoxibenciloxi)anilina

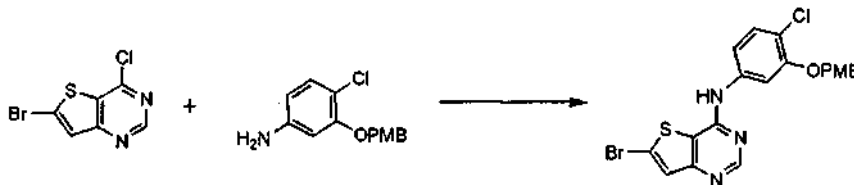


25 Se mezclaron 1-amino-5-nitrofenol (2 g, 12,97 mmol) y nitrito sódico (0,9 g, 12,97 mol) con 10 ml de agua y 30 ml de HBF<sub>4</sub> al 48 % y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se añadió adicionalmente cloruro de cobre (I) (642 mg, 6,48 mmol), y se calentó a 80 °C durante 3 horas. Se añadió agua enfriada con hielo a 0 °C, y la mezcla de reacción se extrajo con 200 ml de bicarbonato sódico saturado y 200 ml de acetato de etilo, después se secó usando sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se realizó una cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo, 15/1), obteniendo 2-cloro-5-nitrofenol (0,46 g, 23 %). A partir de 2-cloro-5-nitrofenol (0,36 g, 2,29 mmol), se obtuvo el compuesto del título (0,167 g, 94 %) usando el procedimiento similar al ejemplo de síntesis 9.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,81 (s, 3H); CLEM: 248 (MH+)

35 [Ejemplo de preparación 15]

La síntesis de 6-bromo-N-(4-cloro-3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

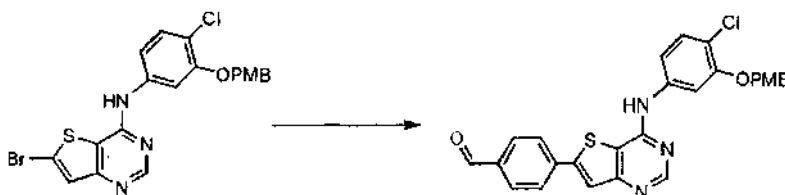


El compuesto del título se obtuvo usando los procedimientos similares al ejemplo de síntesis 8.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 10,58 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 4H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,76 (s, 3H); CLEM: 477 (MH<sup>+</sup>)

[Ejemplo de preparación 16]

La síntesis de 4-(4-(4-cloro-3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzaldehído



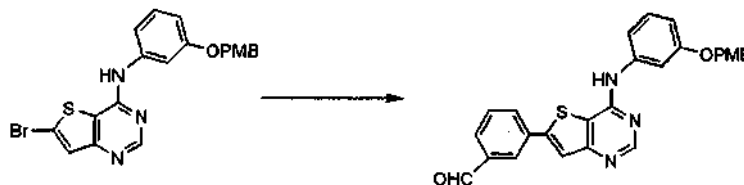
El compuesto del título se obtuvo usando los procedimientos similares al ejemplo de síntesis 6.

10 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 10,05 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,49-7,48 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 6,94-6,90 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 3,79 (s, 3H); CLEM 502 (MH<sup>+</sup>)

[Ejemplo de preparación 17]

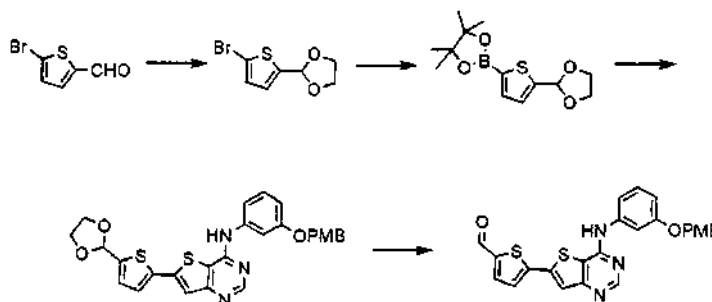
3-(4-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzaldehído

15 La síntesis de (3-(4-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzaldehído)



El compuesto sintetizado (500 mg, 0,89 mmol) en el Ejemplo 1, ácido 3-formilfenilbórico (160 mg, 1,06 mmol) y tetraquistrifenilfosfina paladio (21,7 mg, 0,02 mmol) se añadieron secuencialmente en 5 ml de dimetilformamida desgasificada y se añadieron 1,33 ml más de carbonato sódico 2 N. Después de agitarse a 80 °C durante 15 horas, la mezcla de reacción se extrajo con 50 ml de diclorometano y 50 ml de cloruro de amonio saturado. Después de la capa orgánica se extrajo con 50 ml de cloruro de amonio saturado dos veces más, se secó con sulfato sódico, se concentró al vacío, y después se concentró con 10 ml de éter dietílico, obteniendo el compuesto del título (320 mg, 77 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 10,09 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 7,11 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,90 (m, 3H), 6,79 (a, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); CLEM 468(MH<sup>+</sup>)

[Ejemplo de preparación 18]



[Ejemplo de preparación 18-1]

La síntesis de 2-(5-bromotiofeno-2-il)-1,3-dioxolano

Se disolvió 5-bromotiofeno-2-carboxialdehído (2 g, 10,46 mmol) en 30 ml de tolueno. Después de añadir ácido paratoluenosulfónico (60 mg, 0,31 mmol) y etilenglicol (0,75 ml, 13,61 mmol), la mezcla se agitó en un aparato deanstark a 130 °C durante 15 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió con 20 ml de agua y se neutralizó usando una solución saturada de bicarbonato sódico seguido de la extracción usando 100 ml de éter dietílico. Después de lavar la fase orgánica con 50 ml de agua y 50 ml de una solución de salmuera, se secó usando sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título (1,8 g, 73,1 %) se obtuvo en forma de un aceite de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 9,78 (s, 1H), 7,52 (d, J = 3,6 Hz, 1H)

[Ejemplo de preparación 18-2]

6-(5-(1,3-dioxolano-2-il)tiofeno-2-il)-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de 6-(5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofeno-2-il)-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

El compuesto (0,1 g, 0,35 mmol) obtenido en el ejemplo de síntesis 18-1, el compuesto (0,1 g, 0,22 mmol) obtenido en el ejemplo de síntesis 7, y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (5 mg, 0,006 mmol) se pusieron en una atmósfera de gas nitrógeno y se añadieron 5 ml de dimetilformamida desgasificada y carbonato sódico 2 N (0,3 ml, 0,66 mmol) seguido de agitación a 80 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se extrajo con 50 ml de diclorometano y 50 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se extrajo dos veces con 50 ml de una solución saturada de cloruro de amonio, se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. Después de la cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano, 1/15), el compuesto del título (39 mg, 34 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,68 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,32-7,31 (m, 2H), 7,23-7,22 (m, 1H), 7,12 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,88-6,87 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,17-4,15 (m, 2), 4,06-4,04 (m, 2H), 3,08 (s, 3H); CLEM 518 (MH<sup>+</sup>)

[Ejemplo de preparación 18-3]

5-(4-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiofeno-2-carbaldehído

La síntesis de 5-(4-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiofeno-2-carbaldehído

El compuesto (0,27 g, 0,52 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación 18-2 se disolvió en 10 ml de acetona, y se le añadió ácido para-toluenosulfónico (49 mg, 0,26 mmol) seguido de agitación durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de la neutralización añadiendo 50 ml de bicarbonato sódico saturado, la mezcla se concentró al vacío. Después de añadir 10 ml de agua, el residuo se agitó durante 30 minutos y se filtró. Después de la solidificación del filtrado en 5 ml de diclorometano y 1 ml de metanol, el compuesto del título (240 mg, 85 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento.

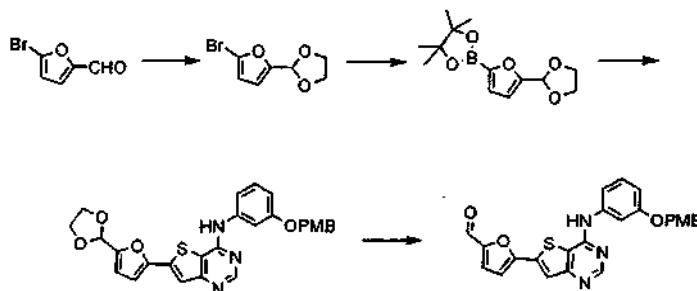
RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,97 (s a, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,23 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,59-7,58 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,8 HZ, 1H), 7,27 (t, J = 8,4 HZ, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,78 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,75 (s, 3H); CLEM 474 (MH<sup>+</sup>)

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando los procedimientos similares a los descritos anteriormente.

[Ejemplo de preparación 19]

5-(4-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)furan-2-carbaldehído

La síntesis de 5-(4-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)furan-2-carbaldehído



40

[Ejemplo de preparación 19-1]

La síntesis de 2-(5-bromofuran-2-il)-1,3-dioxolano

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 6,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,15-4,10 (m, 2H), 4,03-4,00 (m, 2H)

[Ejemplo de preparación 19-2]

6-(5-(1,3-dioxolano-2-il)furan-2-il)-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

5 La síntesis de 6-(5-(1,3-dioxolano-2-il)furan-2-il)-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,69 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,34-7,33 (m, 1H), 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08-7,07 (m, 1H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,74 (s a, 1H), 6,71 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,17-4,15 (m, 2H), 4,07-4,04 (m, 3H), 3,80 (s, 4H); CLEM 502 (MH+)

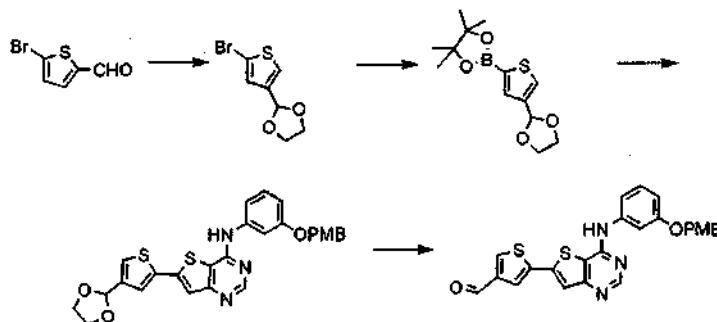
[Ejemplo de preparación 19-3]

10 5-(4-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)furan-2-carbaldehído

La síntesis de 5-(4-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)furan-2-carbaldehído

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,80 (s a, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,74 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,28 (t, J = 8,0 HZ, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79-6,78 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,75 (s, 3H); CLEM 458 (MH+)

15 [Ejemplo de preparación 20]



[Ejemplo de preparación 20-1]

La síntesis de 2-(5-bromotiofeno-3-il)-1,3-dioxolano

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,07-4,06 (m, 2H), 4,01-3,99 (m, 2H)

[Ejemplo de preparación 20-2]

6-(4-(1,3-dioxolano-2-il)tiofeno-2-il)-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de 6-(4-(1,3-dioxolano-2-il)tiofeno-2-il)-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,68 (s, 1H), 7,45 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,32 (s, 2H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,87 (m, 4H); CLEM 518 (MH+)

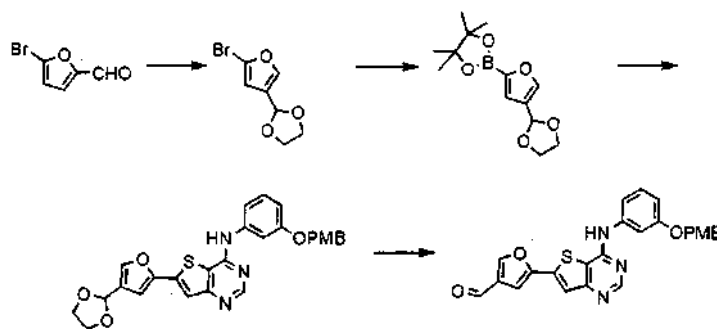
[Ejemplo de preparación 20-3]

5-(4-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiofeno-3-carbaldehído

La síntesis de 5-(4-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiofeno-3-carbaldehído

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 9,97 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,12 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,80 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,79 (s, 3H); CLEM 474 (M+H+)

[Ejemplo de preparación 21]



[Ejemplo de preparación 21-1]

La síntesis de 2-(5-bromofuran-3-il)-1,3-dioxolano

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,52 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,11-4,04 (m, 2H), 3,93-3,86(m, 2H)

5 [Ejemplo de preparación 21-2]

6-(4-(1,3-dioxolano-2-il)furan-2-il)-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de 6-(4-(1,3-dioxolano-2-il)furan-2-il)-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,66 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37-7,26 (m, 6H), 7,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,12-3,98 (m, 4H), 3,76 (s, 1H); CLEM 502(MH<sup>+</sup>)

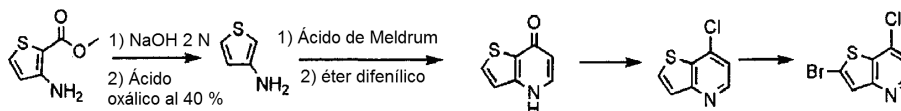
10 [Ejemplo de preparación 21-3]

5-(4-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)furan-3-carbaldehído

La síntesis de 5-(4-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)furan-3-carbaldehído

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 9,97 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,38-7,26 (m, 4H), 7,08 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); CL EM 458 (MH<sup>+</sup>)

15 [Ejemplo de preparación 22]



[Ejemplo de preparación 22-1]

La síntesis de tiofeno-3-amina

20 Se disolvieron 10 g de 3-amino-2-tiofenocarboxilato de metilo (63,61 mmol) con 60 ml de NaOH 2 N y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de reducir a 0 °C, se añadió HCl conc. a la mezcla de reacción para ajustar a pH 5. Después de lavar el sólido de color beige sintetizado con agua, se disolvió en acetona 40 ml, y se secó con sulfato de magnesio. Después de la filtración y la concentración al vacío, se añadieron 50 ml de alcohol isopropílico y ácido oxálico (6,3 g, 69,28 mmol) y la mezcla se agitó a 38 °C durante 45 minutos. Después de reducir la mezcla de reacción a 0 °C, se añadió éter dietílico y el precipitado sintetizado se filtró. Después del lavado con éter dietílico, se obtuvo el compuesto del título (2,54 g, 40,3 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,13-7,11 (m, 1H), 6,65-6,63 (m, 1H), 6,17-6,16 (m, 1H), 3,60 (s a, 2H)

[Ejemplo de preparación 22-2]

La síntesis de 4H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona

30 Se añadió ortoformiato de trimetilo (14 ml, 128,07 mmol) a dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (4,61 g, 32,01 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 30 °C. Se añadió lentamente tiofen-3-amina (2,54 g, 25,61 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que se formaron precipitados de color blanco. Después de agitar la mezcla de reacción a 85 °C durante 15 horas, la temperatura se redujo a temperatura ambiente y se añadieron 25 ml de éter isopropílico seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido de color púrpura sintetizado (intermedio) se lavó usando éter isopropílico. El intermedio se disolvió en diclorometano y carbonato potásico y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se retiraron por filtración y la solución se concentró, obteniendo 2,2-dimetil-5-

(tiofeno-3-ilaminoetileno) -[1,3] dioxano-4,6-diona. Se añadieron lentamente 5 ml de 2,2-dimetil-5-(tiofeno-3-ilaminoetileno) -[1,3] dioxano-4,6-diona a éter difenílico a 259 °C y se calentaron a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió con éter isopropílico y se agitó durante 1 hora. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (2 g, 53 %).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 12,15 (s a, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 10,8 Hz, 1H); CLEM: 152 (MH<sup>+</sup>)

[Ejemplo de preparación 22-3]

La síntesis de 7-cloro-tieno[3,2-b]piridina

- 10 Se añadieron 30 ml de diclorometano y 20 ml de dicloroetano en un matraz de fondo redondo de 250 ml con dimetilformamida (1,8 ml, 23,28 mmol) y se añadió gota a gota lentamente cloruro de oxalilo (2,9 ml, 33,86 mmol) a la mezcla a 0 °C. Después de añadir 4H-tieno[3,2-b] piridin-7-ona (1,6 g, 10,58 mmol), la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de bajar la temperatura a temperatura ambiente, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (1,7 g, 90 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

- 15 [Ejemplo de preparación 22-4]

La síntesis de 2-bromo-7-clorotieno[3,2-b]piridina

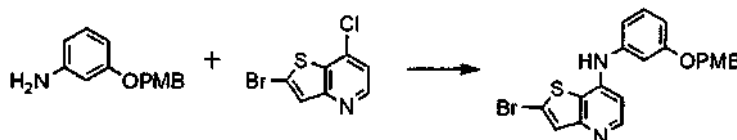
- 20 se pusieron 20 ml de tetrahidrofurano y diisopropilamina purificada (0,93 ml, 6,63 mmol) en el matraz de fondo redondo de 250 ml, se llenó con nitrógeno, y se añadió gota a gota con n-butil litio (2,45 ml, 6,12 mmol) a -78 °C. Después de agitarse durante 10 minutos a 0 °C, la temperatura de la mezcla de reacción se redujo a -78 °C. Después, se añadió usando una cánula 7-cloro-tieno[3,2-b] piridina (0,87 g, 5,1 mmol) disuelta en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y se añadió 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluorometano (2 g, 6,12 mmol) seguido de agitación durante 30 minutos. La temperatura se elevó gradualmente hasta la temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se añadió con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Después de secarse sobre sulfato de magnesio, filtrarse y concentrarse al vacío, se realizó una cromatografía en columna (n-hexano/acetato de etilo, 1/40), obteniendo el compuesto del título (1,12 mg, 88 %).

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 8,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H)

[Ejemplo de preparación 23]

2-bromo-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

- 30 La síntesis de 2-bromo-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina



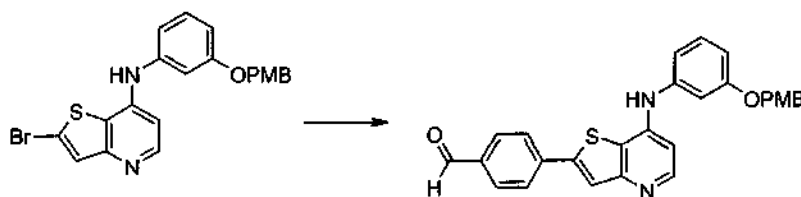
- 35 El compuesto (0,18 g, 0,80 mmol) obtenido a partir del Ejemplo de preparación 1 se disolvió en 3 ml de dicloroetano y 3 ml de t-butanol y se puso en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se añadió con el compuesto sintetizado (198 mg, 0,80 mmol) en ejemplo de síntesis 22-4 y se agitó durante los siguientes 3 días a 85 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido de color pardo pálido sintetizado se lavó en éter dietílico y el compuesto del título (0,25 g, 80 %) se obtuvo en forma de un sólido de color gris.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,83-6,80 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 3,82 (s, 3H)

[Ejemplo de preparación 24]

- 40 4-(7-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)benzaldehído

La síntesis de 4-(7-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)benzaldehído



El compuesto (0,5 g, 0,89 mmol) obtenido del ejemplo de síntesis 22, ácido 4-formilfenilbórico (0,16 g, 1,06 mmol) y

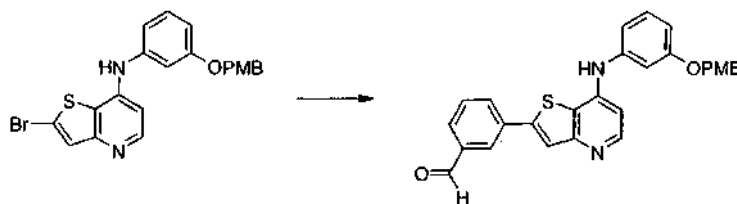
PdCl<sub>2</sub> (dppf) 2 (21 mg, 0,03 mmol) se pusieron en el recipiente de reacción en una atmósfera de gas nitrógeno y se añadieron 5 ml de dimetilformamida desgasificada y carbonato sódico 2 N (0,9 ml, 1,78 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 15 horas y se extrajo con 50 ml de diclorometano y 50 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se extrajo adicionalmente dos veces con 50 ml de una solución saturada de cloruro de amonio, se secó usando sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. Después de la trituración con 10 ml de éter dietílico, el compuesto del título 320 mg (0,69 mmol, 77 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 10,06 (s, 1H), 8,39 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,89-7,7,86 (m, 3H), 7,35 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 6,94-6,90 (m, 4H), 6,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); CLEM 467,0 (MH<sup>+</sup>)

10 [Ejemplo de preparación 25]

3-(7-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)benzaldehído

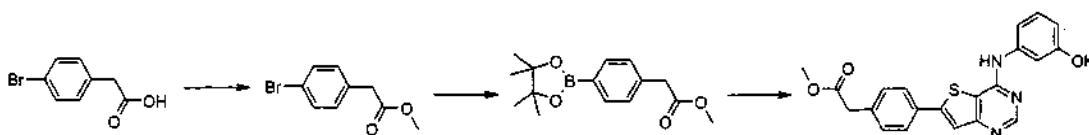
La síntesis de 3-(7-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)benzaldehído



El compuesto (6,69 g, 15,63 mmol) obtenido a partir del ejemplo de síntesis 23, ácido 3-formilfenilbórico (2,7 g, 18,76 mmol) y PdCl<sub>2</sub> (dppf) 2 (388 mg, 0,46 mmol) se pusieron en el recipiente de reacción en una atmósfera de gas nitrógeno. Se añadieron 70 ml de dimetilformamida desgasificada y carbonato sódico 2 N (23 ml, 46,89 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 250 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y 250 ml de diclorometano, y se extrajo. La fase orgánica se extrajo adicionalmente dos veces con 150 ml de una solución saturada de cloruro de amonio, se secó usando sulfato sódico anhidro, y se concentró al vacío. Después de la trituración con 10 ml de éter dietílico, el compuesto del título (2,5 g, 36 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 10,11 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,32-8,31 (m, 2H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90-6,87 (m, 2H), 6,77 (dd, J = 1,8 Hz, 7,8 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,76 (s, 3H); CLEM 467 (MH<sup>+</sup>)

25 [Ejemplo de preparación 26]



[Ejemplo de preparación 26-1]

La síntesis de 2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetato de metilo

Se añadieron 20 ml de acetonitrilo a ácido 4-bromofenilacético (2 g, 9,3 mmol) y se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-2-eno (1,7 g, 11,2 mmol) a 0 °C. Se añadió gota a gota lentamente yodometano (1,98 g, 14,0 mmol) a la mezcla y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se extrajo usando agua (100 ml x 2) y diclorometano (100 ml). El compuesto del título (1,7 g, 75 %) se obtuvo por cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano, 1/15).

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,45 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (2H),

35 [Ejemplo de preparación 26-2]

2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetato de metilo

La síntesis de 2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetato de metilo

Se pusieron bis(pinacolato)diborano (1,95 g, 7,68 mmol), PdCl<sub>2</sub>dppf (171 mg, 0,21 mmol) y acetato potásico (2,06 g, 7,68 mmol) en una cámara de reacción y se secaron al vacío. El compuesto (1,6 g, 7,0 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis 18-1 se disolvió en 5 ml de dimetilformamida desgasificada y se añadió en la cámara de reacción seguido de agitación a 85 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de cloruro de amonio saturado y se extrajo. La fase orgánica se lavó con 50 ml de cloruro de amonio dos veces, después se secó usando sulfato de magnesio anhidro, y se concentró al



vacío. Se obtuvo un tipo de aceite de color pardo intenso de 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborano-2-il)fenil)acetato de metilo. Este compuesto y el compuesto (1,8 g, 4,23 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis 5-2, u PdCl<sub>2</sub>dppf (80 mg, 0,10 mmol) se añadieron secuencialmente en 20 ml de dimetilformamida desgasificada y se añadió adicionalmente una solución 2 N de carbonato sódico (2 ml, 6,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80

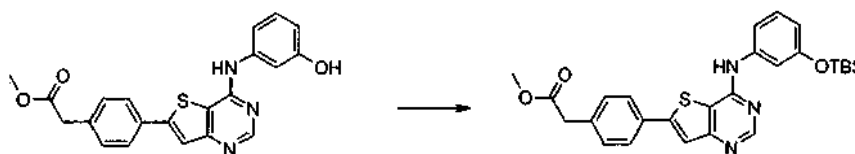
5 °C durante 15 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se extrajo con 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de cloruro de amonio saturado. La fase orgánica se lavó dos veces con 100 ml de cloruro de amonio saturado, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró al vacío. El compuesto del título (A) (0,51 g, 40 %) se obtuvo después de la cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/2).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,61 (s a, 1H), 9,43 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 6,54-6,52 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,64 (s, 3H); CLEM: 392 (MH<sup>+</sup>)

[Ejemplo de preparación 27]

2-(4-(4-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetato de metilo

La síntesis de 2-(4-(4-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetato de metilo



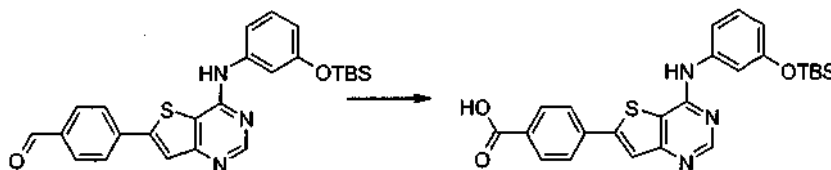
15 El compuesto (0,51 g, 1,30 mmol) preparado a partir del ejemplo de síntesis 26-2 se disolvió en 10 ml de diclorometano y 5 ml de dimetilformamida, imidazol (0,11 g, 1,69 mmol) y terc-butilclorodimetil silano (0,24 mg, 1,56 mmol). La mezcla se agitó durante 10 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) a la solución de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica

20 se lavó con agua (100 ml x 2), se secó usando sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. Después de la cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano, 1:2), el compuesto del título (0,49 g, 74,4 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,69 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,76 (s a, 1H), 7,19 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,16-7,16 (m, 1H), 6,76 (s a, 1H), 6,75-6,74 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 1,00 (s, H), 0,24 (s, 6H); CLEM: 506 (MH<sup>+</sup>)

25 [Ejemplo de preparación 28]

Ácido 4-(4-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico

La síntesis de ácido 4-(4-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico



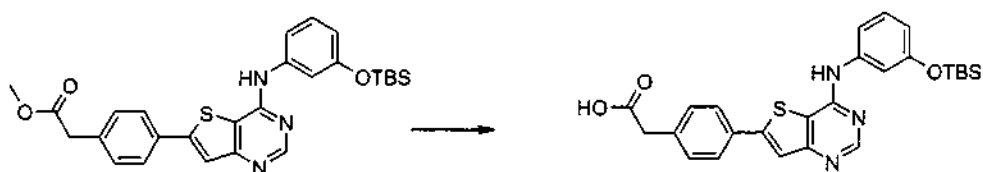
30 El compuesto (0,2 g, 0,46 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis 6 se disolvió en 2 ml de acetona y se añadieron 0,4 ml de agua y permanganato potásico (130 mg, 0,82 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se extrajo con 20 ml de c HCl 2 N y 30 ml de acetato de etilo y se lavó dos veces con 30 ml de H<sub>2</sub>O. Después de secarse con sulfato sódico, filtrarse y concentrarse al vacío, el compuesto del título (0,2 g, 96 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 10,44 (s a, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,69-7,59 (m, 3H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,28 (s, 6H); CLEM: 478 (MH<sup>+</sup>)

[Ejemplo de preparación 29]

Ácido 2-(4-(4-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acético

La síntesis de ácido 2-(4-(4-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acético



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 10,44 (a, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 1,01 (s, 9H), 0,28 (s, 6H); CLEM 478 (MH<sup>+</sup>)

5 [Ejemplo de preparación 30]

La síntesis de 1-bromo-4-(etoximetil)benceno



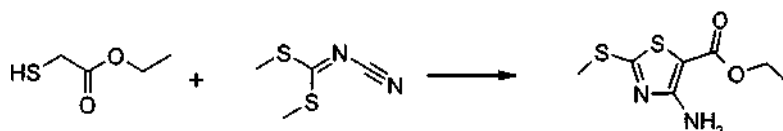
Se añadió NaOH (0,1 g, 2,4 mmol) a 2 ml de dimetilformamida desgasificada y se añadió lentamente además 4-bromobencilalcohol (0,3 g, 1,6 mmol). Se añadió yodoetano (0,14 ml, 1,76 mmol) a temperatura ambiente seguido de agitación durante 2 horas. La mezcla se añadió con 50 ml de HCl 2 N y se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con 50 ml de H<sub>2</sub>O. Después de la concentración al vacío y la cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano, 1/10), el compuesto del título (0,17 g, 48 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,55-3,51 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 3H)

[Ejemplo de preparación 31]

4-amino-2-(metiltio)tiazol-5-carboxilato de etilo

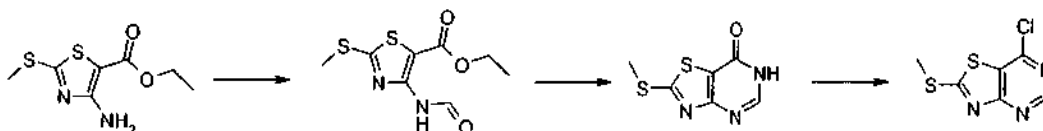
La síntesis de 4-amino-2-(metiltio)tiazol-5-carboxilato de etilo



Se disolvió 2-mercaptoacetato de etilo (50 g, 0,416 mol) en 500 ml de dimetilformamida y se añadieron N-tienoditioimino carbonato de dimetilo (67 g, 0,416 mol) y diisopropilamina (112 ml, 0,624 mol). Después del calentamiento a 100 °C durante 5 horas, la mezcla se extrajo con 500 ml de cloruro de amonio saturado y 500 ml de acetato de etilo, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. Después de lavar el sólido con n-hexano, se obtuvo el compuesto del título (90 g, 99 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 5,84 (s a, 2H), 4,26 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H); CLEM 219 (MH<sup>+</sup>)

[Ejemplo de preparación 32]



[Ejemplo de preparación 32-1]

30 4-formamido-2-(metiltio)tiazol-5-carboxilato de etilo

La síntesis de 4-formamido-2-(metiltio)tiazol-5-carboxilato de etilo

El compuesto (30 g, 138,05 mol) sintetizado en el Ejemplo de preparación 31 y amonioacetato (13,8 g, 179,03 mol) se mezclaron con 200 ml de ácido fórmico. Después de 46 horas de reflujo, la mezcla se concentró al vacío para retirar el ácido fórmico y se extrajo con acetato de etilo y 300 ml de bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título (29,5 g, 87,3 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 9,38 (s, 1H), 5,81 (s a, 1H), 4,32 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,35 (t, J = 6,8 Hz,

3H); CLEM 246 (MH+)

[Ejemplo de preparación 32-2]

2-(metiltio)tiazol[4,5,-d]pirimidin-7(6H)-ona

La síntesis de 2-(metiltio)tiazol[4,5-d]pirimidin-7(6H)-ona

- 5 El compuesto (29,5 g, 0,12 mol) sintetizado en el ejemplo de síntesis 32-1, se mezclaron formiato amónico (22,7 g, 0,36 mol) y formamida (28,7 ml, 0,72 mol) y la mezcla se calentó a 140 °C durante 48 horas seguido de adición de 100 ml de agua. Después de añadir 200 ml de éter dietílico, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido sintetizado se lavó con n-hexano, obteniendo el compuesto del título (20,5 g, 85 %) en forma de un sólido de color amarillento.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 8,83 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 3,38 (s, 3H); CLEM 202 (MH+)

[Ejemplo de preparación 32-3]

7-cloro-2-(metiltio)tiazol[4,5-d]pirimidina

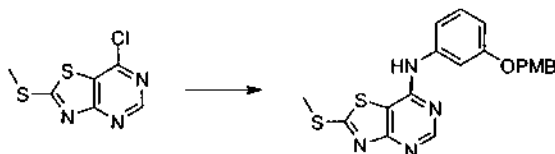
La síntesis de 7-cloro-2-(metiltio)tiazol[4,5-d]pirimidina

- 15 El compuesto (2 g, 9,93 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis 32-2 y 4 ml de cloruro de fosforilo se mezclaron y se calentaron a 130 °C durante 15 horas. Después de eliminar el cloruro de fosforilo por concentración al vacío, se añadieron 100 ml de agua enfriada con hielo y se agitó durante 20 minutos. El sólido sintetizado se lavó con 100 ml de agua y n-hexano y el compuesto del título (0,88 g, 40,4 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,95 (s, 1H), 2,90 (s, 3H); CLEM 220 (MH+)

[Ejemplo de preparación 33]

- 20 N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-2-(metiltio)tiazol[4,5-d]pirimidin-7-amina

La síntesis de N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-2-(metiltio)tiazol[4,5-d]pirimidin-7-amina



- 25 El compuesto (0,2 g, 0,91 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis 32-3, el compuesto (0,23 g, 1,00 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis 1, y diisopropilamina (0,2 ml, 1,09 mmol) se mezclaron con 2 ml de alcohol isopropílico y se calentaron a 80 °C durante 20 horas. Después de eliminar el alcohol isopropílico por concentración al vacío, se añadieron 20 ml de diclorometano y 2 ml de metanol y la mezcla se concentró al vacío de nuevo para retirar el disolvente orgánico seguido de trituración usando n-hexano y éter dietílico. El compuesto del título (260 mg, 70 %) se obtuvo en forma de un sólido de color beige.

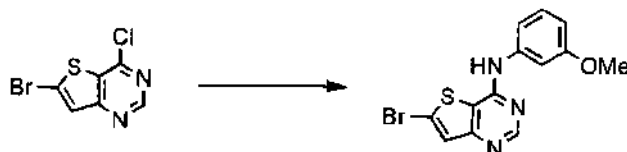
- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,65 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 7,05-7,04 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 4H), 5,30 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,79 (s, 3H); CLEM 412 (MH+)

Las realizaciones preferidas descritas a continuación se proporcionan por los compuestos sintetizados en el ejemplo de síntesis descrito anteriormente.

[Ejemplo 1]

6-bromo-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-metoxi-fenil)-amina

- 35 La síntesis de (6-Bromo-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-metoxi-fenil)-amina (LCB03-0007)



- 40 El compuesto (1 g, 4,00 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis 3-4, 0,9 ml de diisopropilamina, y 0,56 ml de m-anisidina se añadieron a 5 ml de alcohol isopropílico y se calentaron a reflujo durante 12 horas seguido de concentración al vacío. La mezcla de reacción se añadió con 80 ml de acetato de etilo, se lavó con 20 ml de agua dos veces, y se concentró al vacío. El sólido se lavó con n-hexano tres veces y se concentró al vacío. El compuesto

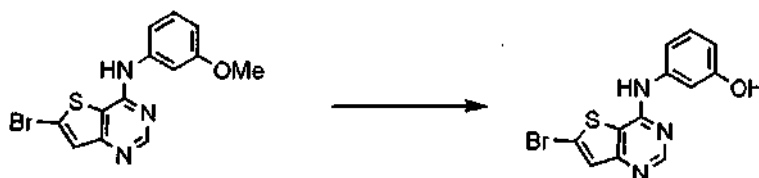
del título (1,05 g, 78 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento pálido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,41 (s, 1H), 7,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H); CLEM 336, 338(M+, MH+2)

### [Ejemplo 2]

#### 5 3-(6-bromo-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-fenol

La síntesis de (3-(6-Bromo-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-fenol) (LCB03-0015)



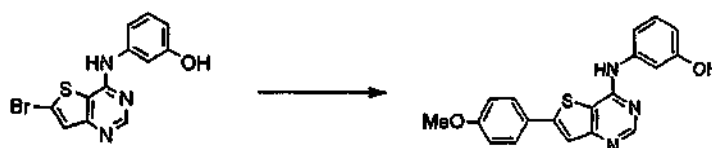
El compuesto (150 mg, 0,45 mmol) sintetizado en la realización preferida 1 se disolvió en 5 ml de diclorometano. Después, se añadió lentamente con 0,89 ml de tribromuro de boro 1 M a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de extraerse con 30 ml de diclorometano y 20 ml de bicarbonato sódico y concentrarse al vacío, se realizó una cromatografía en columna (diclorometano/metanol, 20/1), obteniendo el compuesto del título (90 mg, 63 %) en forma de un sólido de color amarillento pálido.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 8,60 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H); CLEM 322, 324 (M+, MH+2)

### 15 [Ejemplo 3]

#### 3-[6-(4-metoxifenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino]-fenol

La síntesis de (3-[6-(4-Metoxi-fenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino]-fenol) (LCB03-0017)



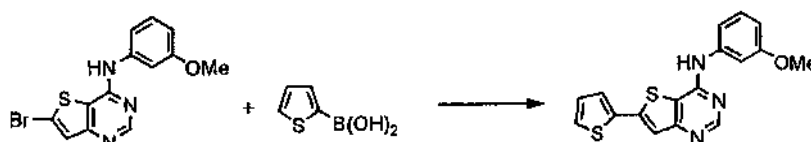
El compuesto (45 mg, 0,14 mmol) sintetizado en la realización preferida 2, ácido 4-metoxifenilbórico (22 mg, 0,15 mmol), carbonato potásico 2 M (0,14 ml, 0,28 mmol) y 10 mg de tetraquitrifenilfosfina paladio se mezcló en 1 ml de 1,4-dioxano y se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se lavó con 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de solución de bicarbonato sódico dos veces y se concentró al vacío. Después de la cromatografía en columna (diclorometano/metanol, 40/1), el compuesto del título (27 mg, 57 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 9,55 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H); CLEM 350 (MH+)

### [Ejemplo 4]

#### (3-metoxifenil)-(6-tiofeno-2-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-amina

30 La síntesis de ((3-Metoxifenil)-(6-tiofeno-2-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-amina) (LCB03-0030)



El compuesto (70 mg, 0,21 mmol) sintetizado en la realización preferida 1, Se mezclaron ácido 2-tiofenobórico (20 mg, 0,23 mmol), carbonato potásico 2 M (0,46 ml, 0,42 mmol) y 10 mg de tetraquitrifenilfosfina paladio en 1 ml de 1,4-dioxano y se calentaron a reflujo durante 12 horas. Después del lavado con 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de una solución de bicarbonato sódico dos veces seguido de concentración al vacío, se realizó una cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano, 1/1), obteniendo el compuesto del título (51 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillento pálido.

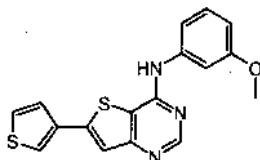
35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,69 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 4,8, 0,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 4,8, 0,8 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 2H), 3,85 (s, 3H); CLEM 340 (MH+)

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante los procedimientos similares al de la realización preferida 4.

**[Ejemplo 5]**

(3-metoxifenil)-(6-tiofeno-3-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-amina

La síntesis de ((3-Metoxifenil)-(6-tiofeno-3-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-amina) (LCB03-0028)



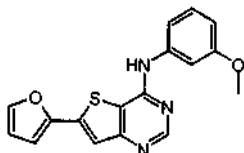
5

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,70 (s, 1H), 7,61-7,60 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,25 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,86 (s, 3H); CLEM 340 (MH+)

**[Ejemplo 6]**

(6-furan-2-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-metoxifenol)-amina

10 La síntesis de ((6-Furan-2-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-metoxifenil)-amina) (LCB03-0023)

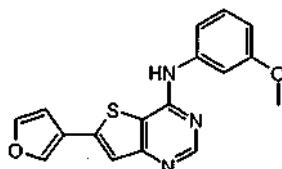


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,70 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 6,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 3,6, 2,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H); CLEM 324 (MH+)

15 **[Ejemplo 7]**

(6-furan-3-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-metoxifenol)-amina

La síntesis de ((6-Furan-3-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-metoxifenil)-amina) (LCB03-0024)

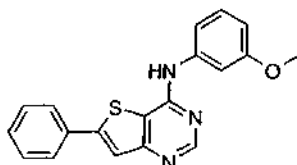


20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,71 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,50 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,68 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H); CLEM 324 (MH+)

**[Ejemplo 8]**

N-(3-metoxifenil)-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-metoxifenil)-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina) (LCB03-0006)



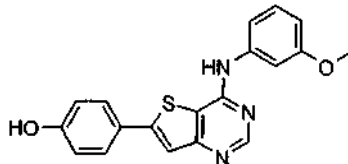
25

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,71 (s, 1H), 7,68 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 5,46-7,41 (m, 4H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,82-6,80 (m, 1H), 3,48 (s, 3H); CLEM: 334 (MH+)

**[Ejemplo 9]**

4-(4-(3-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenol

La síntesis de (4-(4-(3-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenol) (LCB03-0016)

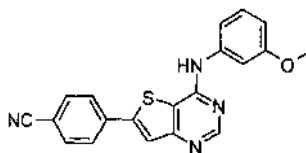


- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,44 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2), 7,42 (s, 1H), 7,32 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,74-6,71 (m, 1H), 3,79 (s, 3H); CLEM 350 (MH+)

**[Ejemplo 10]**

4-(4-(3-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzocitrilo

La síntesis de (4-(4-(3-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzocitrilo) (LCB03-0009)

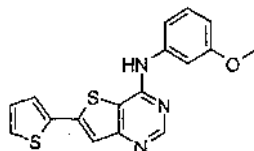


- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,78 (s, 1H), 7,79-7,73 (m, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,35 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,11-7,10 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,86 (s, 3H); CLEM 359 (MH+)

**[Ejemplo 11]**

N-(3-metoxifenil)-6-(tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

- 15 La síntesis de (N-(3-metoxifenil)-6-(tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina) (LCB03-0027)

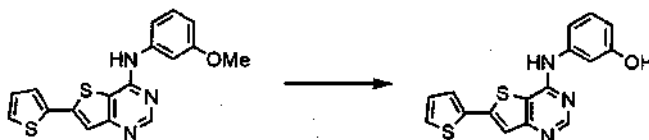


- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,69 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 4,8, 0,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 4,8, 0,8 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 2H), 3,85 (s, 3H); CLEM 340(MH+)

**[Ejemplo 12]**

- 20 3-(6-tiofeno-2-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-fenol

La síntesis de (3-(6-Tiofeno-2-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-fenol)



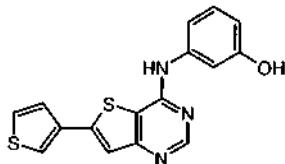
- 25 El compuesto (40 mg, 0,12 mmol) sintetizado en la realización preferida 4 se disolvió en 2 ml de diclorometano 2 ml y después se añadió con 0,3 ml de tribromuro de boro 1 M a 0 °C seguido de agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se extrajo con 12 ml de agua, y 50 ml de acetato de etilo 50 ml y se concentró al vacío seguido de cromatografía en columna (diclorometano/metanol, 20/1). El compuesto del título (15 mg, 39 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,53 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19-7,07 (m, 3H), 6,48-6,47 (m, 1H); CLEM 326 (MH+)

- 30 Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el procedimiento similar al descrito en la realización preferida 12 descrita anteriormente.

**[Ejemplo 13]**

3-(6-tiofeno-3-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-fenol

La síntesis de (3-(6-tiofeno-3-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-fenol) (LCB03-0031)

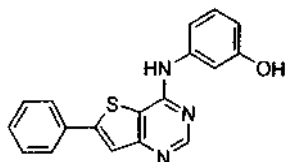


- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 10,89 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,21 (t, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J = 4,8, 2,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H); CLEM 326 (MH+)

**[Ejemplo 14]**

3-(6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

- 10 La síntesis de (3-(6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol). (LCB03-0008)

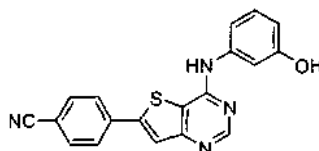


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 8,82 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 3H), 7,58-7,54 (m, 3H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,71-6,69 (m, 1H); CLEM 320 (MH+)

**[Ejemplo 15]**

- 15 4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzonitrilo

La síntesis de (4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzonitrilo) (LCB03-0013)

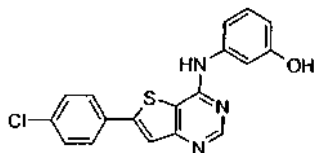


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>); δ 8,43 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,16 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,57-6,55 (m, 1H); CLEM 345 (MH+)

- 20 **[Ejemplo 16]**

3-(6-(4-clorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de (3-(6-(4-clorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol) (LCB03-0019)

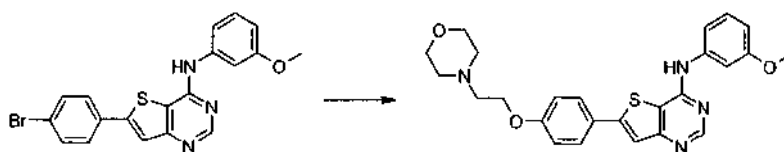


- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,59 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,26 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,14-7,07 (m, 2H), 6,50-6,47 (m, 1H); CLEM 354 (MH+)

**[Ejemplo 17]**

N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina) (LCB03-0018)



Se disolvió N-(3-metoxifenil)-6-(4-bromofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (0,26 g, 0,76 mmol) en 5 ml de dimetilformamida desgasificada y se añadieron 4-(2-hidroxi)etil)morfolina (0,12 ml, 0,92 mmol) y trifenilfosfina (241 mg, 0,92 mmol). A la mezcla se le añadió adicionalmente DIAD (0,18 ml, 0,92 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se extrajo con 50 ml de bicarbonato sódico saturado y 50 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con 50 ml de agua dos veces, se secó con sulfato de magnesio y se filtró. Después de la concentración al vacío, se realizó una cromatografía en columna (diclorometano/metanol, 15/1). El compuesto del título (100 mg, 29 %) se obtuvo en forma de un sólido de color marfil.

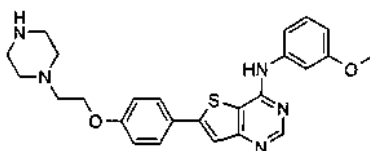
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,69 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 4,16 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,76-3,73 (m, 4H), 2,83 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,60-2,58 (m, 4H); CLEM 463 (MH<sup>+</sup>)

Los siguientes compuestos se sintetizaron por los procedimientos similares al descrito en la realización preferida 17 descrita anteriormente.

#### [Ejemplo 18]

15 N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-(piperazin-1-yl)etoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-(piperazin-1-yl)etoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina) (LCB03-0029)

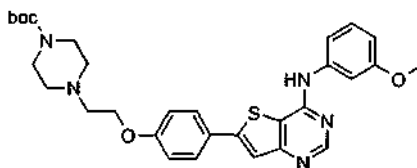


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,82-7,79 (m, 3H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,27 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,70-6,82 (m, 1H), 4,16 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,95-2,92 (m, 4H), 2,76 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,59-2,51 (m, 4H); CLEM 463 (MH<sup>+</sup>)

#### [Ejemplo 19]

4-(2-(4-(3-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)fenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de t-butilo

La síntesis de (4-(2-(4-(4-(3-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)fenoxi)etil)piperazin-1-carboxilato de t-butilo) (LCB03-0025)

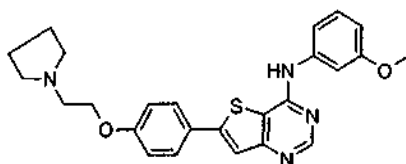


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,70 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,12-7,0 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,16 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,47-3,45 (m, 4H), 2,84 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,55-2,50 (m, 4H), 1,55 (s, 9H); CLEM 562 (MH<sup>+</sup>)

#### [Ejemplo 20]

30 N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-(pirrolidin-1-yl)etoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-(pirrolidin-1-yl)etoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina) (LCB03-0026)



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,69 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,12-7,10 (m,

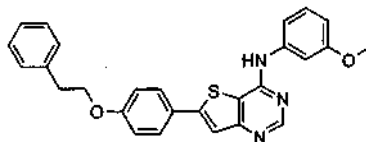


1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,71 (s a, 1H), 4,17 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,96-2,95 (m, 3H), 2,67-2,66 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,65-1,63 (m, 2H); CLEM 447 (MH+)

**[Ejemplo 21]**

N-(3-metoxifenil)-6-(4-fenetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

- 5 La síntesis de (N-(3-metoxifenil)-6-(4-fenetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina) (LCB03-0021)

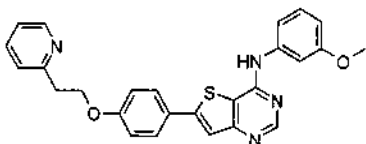


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,69 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 8H), 7,12 7,10 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,81-6,95 (m, 1H), 6,71 (s a, 1H), 4,23 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,13 (t, J = 6,8 Hz, 2H); CLEM 454 (MH+)

10 **[Ejemplo 22]**

N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-(piridin-2-il)etoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-(piridin-2-il)etoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina) (LCB03-0022)

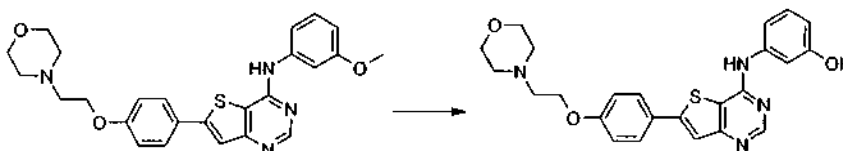


- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 10,07 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 4H), 7,48 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45-7,44 (m, 1H), 7,30-7,29 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72-3,71 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 2H); CLEM 454 (MH+)

**[Ejemplo 23]**

3-(6-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de (3-(6-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol) (LCB03-0020)



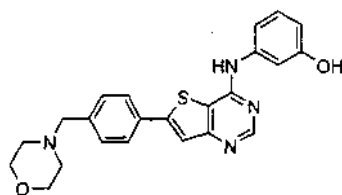
- 20 El compuesto (75 mg, 0,16 mmol) sintetizado en la realización preferida 17 se disolvió en 1 ml de diclorometano y se añadió lentamente tribromuro de boro 1 M (0,73 ml, 0,64 mmol) a 0 °C, seguido de agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con 30 ml de diclorometano y 20 ml de una solución de bicarbonato sódico y se concentró al vacío seguido de cromatografía en columna (diclorometano/metanol, 15/1). El compuesto del título (22 mg, 30 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,49 (s a, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,12-7,03 (m, 4H), 6,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,13-4,11 (m, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,12-3,10 (m, 4H), 2,67-2,66 (m, 2H); CLEM 449 (MH+)

**[Ejemplo 24]**

- 30 3-(6-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

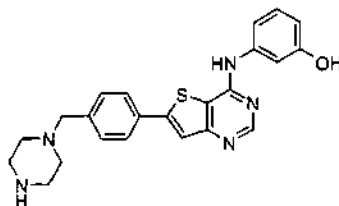
La síntesis de (3-(6-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol) (LCB03-0032)



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 11,67 (a, 1H), 10,99 (a, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,97-7,94 (m, 3H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (s a, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,95-3,92 (m, 2H), 3,87-3,81 (m, 2H), 3,25-3,23 (m, 2H), 3,14-3,12 (m, 2H); CLEM 419 (MH+)

5 **[Ejemplo 25] 3-(6-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol**

La síntesis de (3-(6-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol) (LCB03-0033)

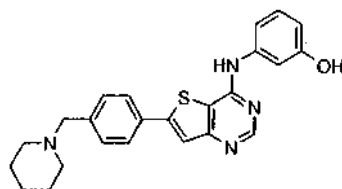


10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,59 (a, 2H), 8,80 (s, 1H), 7,97-7,95 (m, 3H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,57-3,37 (m, 4H), 3,36-3,30 (M, 2H), 2,53-2,50 (m, 2H); CLEM 418 (MH+)

**[Ejemplo 26]**

3-(6-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de (3-(6-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol) (LCB03-0035)

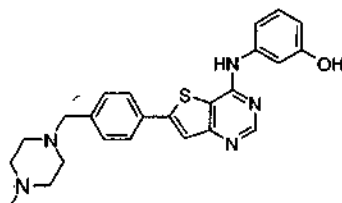


15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 10,99 (s a, 1H), 10,82 (s a, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (s a, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,50-3,28 (m, 5H), 2,87-2,85 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 3H); CLEM 417 (MH+)

**[Ejemplo 27]**

3-(6-(4-((4-metilpiperazin-1-il-metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

20 La síntesis de (3-(6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol) (LCB03-0036)

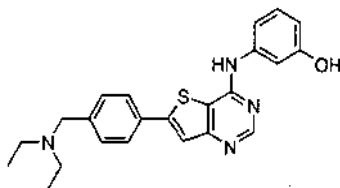


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 11,03 (s a, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,25 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,73-3,34 (m, 6H), 3,26-3,24 (m, 2H), 2,89 (s, 3H); CLEM 432 (MH+)

25 **[Ejemplo 28]**

3-((6-(4-((dietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de 3-((6-(4-((dietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol) (LCB03-0037)

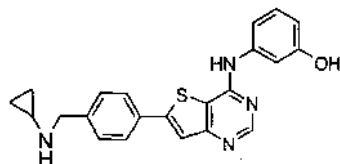


5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 10,86 (s a, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,07-3,04 (m, 4H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 6H); CLEM 405 (MH+)

### [Ejemplo 29]

3-((6-(4-((ciclopropilmetilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol)

La síntesis de 3-((6-(4-((ciclopropilmetilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol) (LCB03-0040)

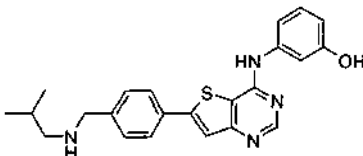


10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,50-9,48 (m, 2H), 8,77 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 3H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,24-7,13 (m, 3H), 6,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,70-3,67 (m, 1H), 0,91-0,75 (m, 2H), 0,59-0,54 (m, 2H); CLEM 389 (MH+)

### [Ejemplo 30]

3-((6-(4-((isobutilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol)

15 La síntesis de 3-((6-(4-((isobutilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol) (LCB03-0041)

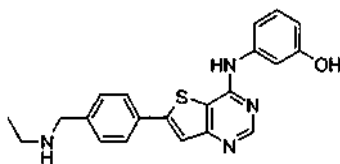


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,20 (s a, 2H), 8,78 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 3H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,24-7,12 (m, 3H), 6,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,75-2,74 (m, 2H), 2,08-2,02 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 6H); CLEM 405 (MH+)

### 20 [Ejemplo 31]

3-((6-(4-((etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol)

La síntesis de 3-((6-(4-((etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)metil)fenol) (LCB03-0042)

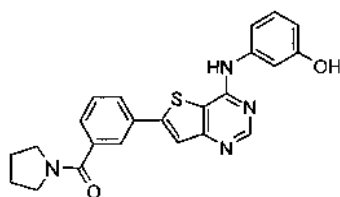


25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,11 (s a, 2H), 8,73 (s, 1H), 7,95-7,94 (m, 3H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22-7,13 (m, 3H), 6,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,01-3,98 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H); CLEM 377 (MH+)

### [Ejemplo 32]

(3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona

La síntesis de ((3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona)) (LCB03-0053)

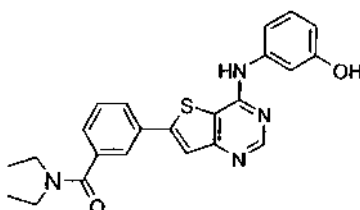


RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 11,09 (s a, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,4 Hz, 1), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 4H); CLEM 417 (MH<sup>+</sup>)

### 5 [Ejemplo 33]

N,N-dietil-3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamida

La síntesis de (N,N-dietil-3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamida) (LCB03-0054)

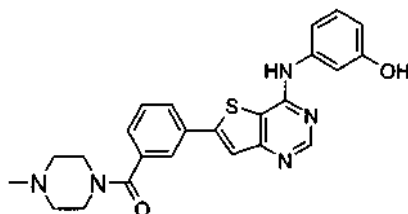


10 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 8,82 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,47-3,45 (m, 2H), 3,22-3,21 (m, 2H), 1,19-1,18 (m, 3H), 1,10-1,07 (m, 3H); CLEM 419 (MH<sup>+</sup>)

### [Ejemplo 34]

(3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil(4-metilpiperazin-1-il)metanona

15 La síntesis de ((3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil(4-metilpiperazin-1-il)metanona) (LCB03-0055)

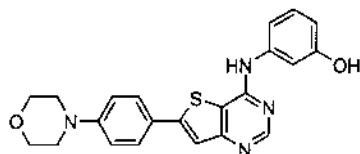


RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,70 (s a, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,03-7,95 (m, 3H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 4H), 2,81 (s, 3H); CLEM 482 (MH<sup>+</sup>)

### [Ejemplo 35]

20 3-(6-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de (3-(6-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol) (LCB03-0082)



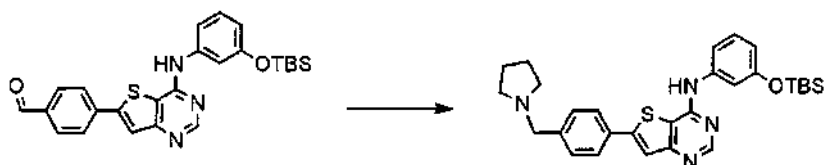
RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,50 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,23 (t, J = 4,8 Hz, 4H); CLEM 405 (MH<sup>+</sup>)

### 25 [Ejemplo 36]

[Etapa 1]

N-(3-(terc-butildimetilsiloxi)fenil)-6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(terc-butildimetilsiloxi)fenil)-6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)

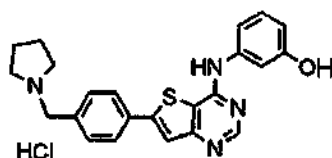


- 5 El compuesto (1,7 g, 3,68 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis 6 y pirolidina (0,46 ml, 5,52 mmol) se disolvieron secuencialmente en 1 ml de dicloroetano y se agitó durante 20 minutos y se agitó adicionalmente durante 7 horas a temperatura ambiente después de añadir acetato sódico (0,44 g, 5,52 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (1,56 g, 7,36 mmol). La mezcla de reacción se extrajo con 130 ml de diclorometano y 130 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío seguido de cromatografía en columna (diclorometano/metanol, 1/15), obteniendo el compuesto del título (1,4 g, 73,7 %).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,68 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,20-7,19 (m, 1H), 6,99 (s a, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,85-1,78 (m, 4H), 1,00 (s, 9H), 0,23 (s, 6H); CLEM 517 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

Sal de HCl de 3-(6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

- 15 La síntesis de (3-(6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. HCl) (LCB03-0034)



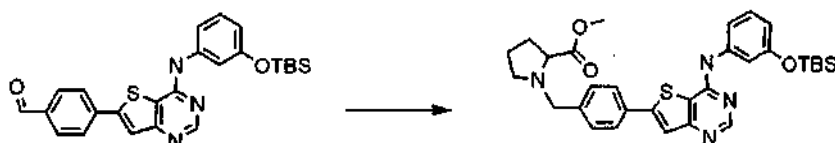
- 20 El compuesto (15 mg, 0,03 mmol) sintetizado en la etapa 1 descrita anteriormente se disolvió en 1 ml de diclorometano 1 ml y se añadió 1 ml de c HCl 4 M/1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se concentró azeotrópicamente adicionalmente usando diclorometano, metanol, éter dietílico y se secó al vacío, obteniendo el compuesto del título (12 mg, 94 %) en forma de un sólido de color amarillento.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 11,29 (s a, 1H), 11,03 (s a, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 4H); CLEM: 403 (MH<sup>+</sup>)
- 25 Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el procedimiento similar al descrito en la realización preferida 36 descrita anteriormente.

### [Ejemplo 37]

[Etapa 1]

1-(4-(4-(3-(terc-butildimetilsiloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encil)pirolidin-2-carboxilato de metilo

- 30 La síntesis de (1-(4-(4-(3-(terc-butildimetilsiloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encil)pirolidin-2-carboxilato de metilo)

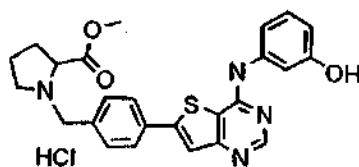


- 35 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,67 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,24-7,23 (m, 2H), 7,17 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,74-6,72 (m, 1H), 3,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,37 (c, J = 8,4 Hz, 1H), 2,15-2,12 (m, 1H), 1,98-1,76 (m, 3H), 1,04 (s, 9H), 0,23 (s, 6H); CLEM 575 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

Sal de HCl de 1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encil)pirolidin-2-carboxilato de metilo

La síntesis de (1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)bencil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo, HCl) (LCB03-0056)



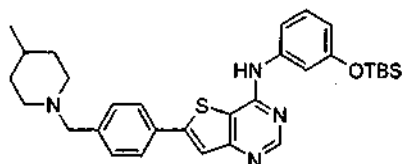
5 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 10,75 (s a, 1H), 9,72 (s a, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,57-4,40 (m, 3H), 3,46-3,44 (m, 2H), 3,28-3,27 (m, 1H), 2,03-2,02 (m, 2H), 1,89-1,88 (m, 1H); CLEM: 461 (MH<sup>+</sup>).

### [Ejemplo 38]

[Etapa 1]

N-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenil)-6-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

10 La síntesis de (N-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-6-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)

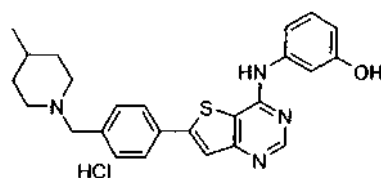


RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20-7,19 (m, 2H), 7,16-7,15 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,73 (s a, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,86-2,84 (m, 2H), 2,10-1,94 (m, 3H), 1,62-1,60 (m, 4H), 1,00 (s, 9H), 0,93 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,09 (s, 6H); CLEM 545 (MH<sup>+</sup>)

15 [Etapa 2]

Sal de HCl de 3-(6-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de (3-(6-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. HCl) (LCB03-0058)



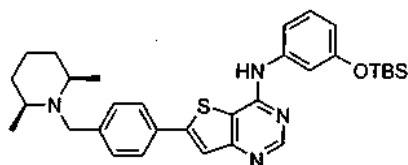
20 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 8,79 (s, 1H), 8,00-7,95 (m, 3H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,70-6,69 (m, 1H), 4,32 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,32-3,31 (m, 1H), 2,93-2,88 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,10-1,09 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,0 Hz, 3H); CLEM: 431 (MH<sup>+</sup>)

### [Ejemplo 39]

[Etapa 1]

N-(3-(terc-butildimetilsiloxi)fenil)-6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

25 La síntesis de (N-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)

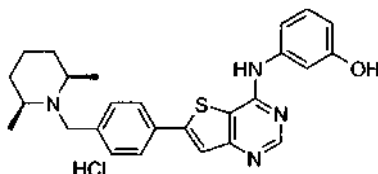


30 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,67 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,20-7,19 (m, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 6,76-6,75 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,04-2,02 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 1H), 1,60-1,58 (m, 2H), 1,35-1,32 (m, 2H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,00 (s, 9H), 0,23 (s, 6H); CLEM 559 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

Sal de HCl de 3-(6-(4-(((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de 3-(6-(4-(((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. HCl (LCB03-0059)



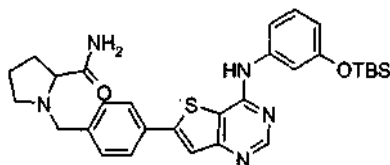
5 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 8,78 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 3H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,14-7,13 (m, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,38-3,36 (m, 2H), 3,09-3,08 (m, 1H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 3H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CLEM: 445 (MH<sup>+</sup>)

**[Ejemplo 40]**

[Etapa 1]

1-(4-(4-(3-(terc-butildimetilsiloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encil)pirolidin-2-carboxamida

La síntesis de 1-(4-(4-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encil)pirolidin-2-carboxamida)

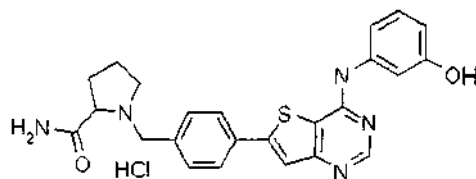


15 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,72 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,76 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,98 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 5,4, 10,2 Hz, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,25 (s, 6H); CLEM 560 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

20 Sal de HCl de 1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encil)pirolidin-2-carboxamida

La síntesis de 1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encil)pirolidin-2-carboxamida. HCl (LCB03-0068)



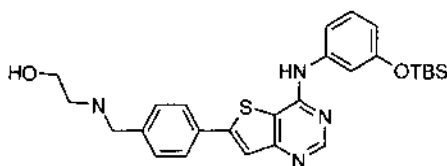
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,78 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,25-7,10 (m, 3H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,49-4,40 (m, 3H), 4,17 (a, 2H), 3,35-3,32 (m, 2H), 2,08-2,07 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H); CLEM: 446 (MH<sup>+</sup>)

**[Ejemplo 41]**

[Etapa 1]

2-(4-(4-(3-(terc-butildimetilsiloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encilamino)etanol

30 La síntesis de 2-(4-(4-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encilamino)etanol)

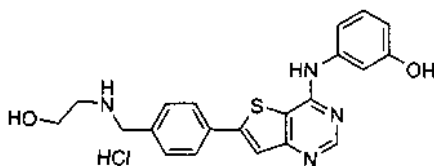


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,67 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,77-6,74 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,66-3,64 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,23 (s, 6H); CLEM 507 (MH<sup>+</sup>)

5 [Etapa 2]

Sal de HCl de 3-(6-(4-((2-hidroxiethylamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de 3-(6-(4-((2-hidroxiethylamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. HCl) (LCB03-0070)



10 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,23 (s a, 2H), 8,77 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,14-7,13 (m, 1H), 6,67 -6,66 (m, 1H), 4,23 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,72-3,67 (m, 2H), 2,99-2,98 (m, 2H); CLEM 393 (MH<sup>+</sup>)

**[Ejemplo 42]**

6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

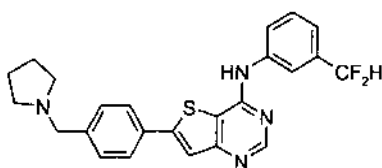
La síntesis de 6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina) (LCB03-0077)

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,76 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,66-7,63 (m, 3H), 7,53 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,05 (a, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,55 (s, 4H), 1,81 (s, 4H); CLEM 454 (MH<sup>+</sup>)

**[Ejemplo 43]**

N-(3-(difluorometil)fenil)-6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(difluorometil)fenil)-6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina) (LCB03-0078)

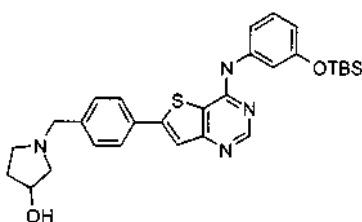


20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,75 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69-7,63 (m, 3H), 7,51 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (s a, 1H), 6,70 (t, J = 56,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,69 (s, 4H), 1,88 (s, 4H); CLEM 436 (MH<sup>+</sup>)

**[Ejemplo 44]**

25 [Etapa 1]

1-(4-(4-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)bencil)pirolidin-3-ol La síntesis de (1-(4-(4-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)bencil)pirolidin-3-ol)



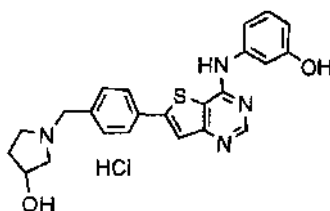


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,69 (s, 1H), 7,63 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,19 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,18 (a, 1H), 6,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,36-4,35 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,72 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 1H), 2,25-2,19 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,24 (s, 6H); CLEM 533,2 (MH<sup>+</sup>)

5 [Etapla 2]

Sal de HCl de 1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)bencil)pirrolidin-3-ol

La síntesis de (1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)bencil)pirrolidin-3-ol. HCl) (LCB03-0072)

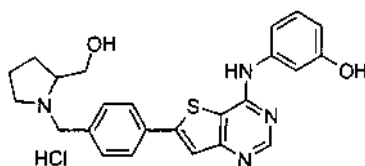


10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 10,82 (a, 1H), 9,71 (a, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,76 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 6,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,45 (m, 4H), 3,71-3,43 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,02 (m, 1H); CLEM 419,2 (MH<sup>+</sup>)

#### [Ejemplo 45]

Sal de HCl de 3-(6-(4-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

15 La síntesis de (3-(6-(4-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol, HCl) (LCB03-0057)

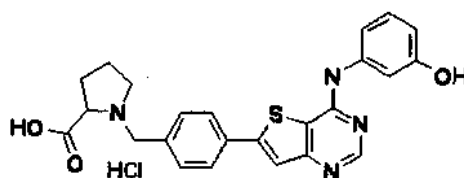


20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 8,89 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,17-7,98 (m, 2H), 7,77-7,76 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 4,4, 8,8 Hz, 1H), 3,75-3,64 (m, 3H), 3,32-3,31 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,18-2,13 (m, 1H), 2,02-2,00 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 2H); CLEM: 433 (MH<sup>+</sup>)

#### [Ejemplo 46]

Sal de HCl de ácido 1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)bencil)pirrolidin-2-carboxílico

La síntesis de ácido (1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)bencil)pirrolidin-2-carboxílico · HCl) (LCB03-0069)

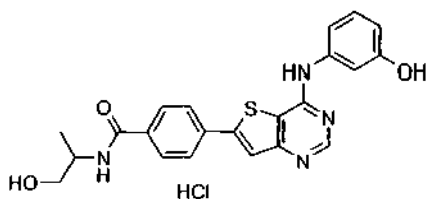


25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 8,65 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,18-7,17 (m, 2H), 6,59-6,58 (m, 1H), 4,55-4,39 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 3H), 2,51-2,49 (m, 2H); CLEM: 447 (MH<sup>+</sup>)

#### [Ejemplo 47]

30 Sal de HCl de 4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(1-hidroxipropano-2-il)benzamida

La síntesis de (4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(1-hidroxipropano-2-il)benzamida. HCl) (LCB03-0074)



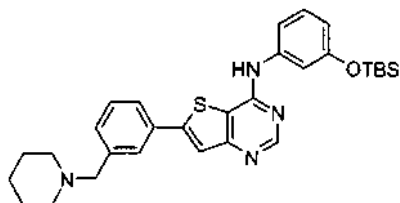
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  10,65 (s a, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04-7,95 (m, 4H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 2H), 1,10 (d, J = 8,0 Hz, 3H); CLEM 421 (MH $^+$ )

## 5 [Ejemplo 48]

[Etapa 1]

N-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenil)-6-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-6-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)

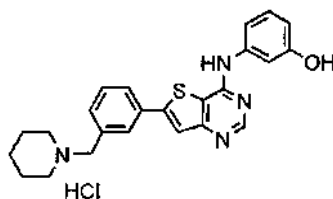


10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  8,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57-7,56 (m, 1H), 7,39-7,38 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 6,76-6,73 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,41-2,39 (m, 4H), 1,62-1,58 (m, 4H), 1,45-1,44 (m, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,24 (s, 6H); CLEM 531 (MH $^+$ )

[Etapa 2]

Sal de HCl de 3-(6-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

15 La síntesis de (3-(6-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. HCl) (LCB03-0060)



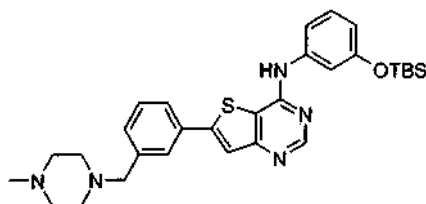
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  10,54 (a, 1H), 9,65 (a, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,66-7,63 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,40-3,32 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,37 (m, 2H); CLEM 417 (MH $^+$ )

## 20 [Ejemplo 49]

[Etapa 1]

N-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenil)-6-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-6-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)



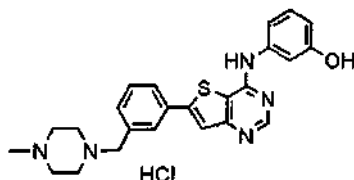
25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  8,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,22-7,21 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,78 (a, 1H), 6,76-6,73 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,65-2,64 (m, 4H), 2,44

(s, 3H), 1,47-1,45 (m, 4H), 1,00 (s, 9H), 0,24 (s, 6H); CLEM 546,2 (MH+)

[Etapa 2]

Sal de HCl de 3-(6-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de (3-(6-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. HCl) (LCB03-0061)



5

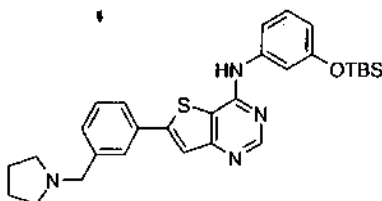
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 10,54 (a, 1H), 9,65 (s a, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,64 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,81-2,80 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,41 (m, 4H); CLEM 432 (MH+)

[Ejemplo 50]

10 [Etapa 1]

N-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenil)-6-(3-(pirolidin-1-ilmetil)fenilo) (사이에 토) [3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-6-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)



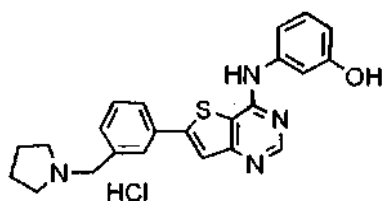
15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,70 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 6,88 (a, 1H), 6,75-6,73 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,68-2,65 (m, 4H), 1,87-1,85 (m, 4H), 1,00 (s, 9H), 0,24 (s, 6H); CLEM 518 (MH+)

[Etapa 2]

Sal de HCl de 3-(6-(3-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de (3-(6-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. HCl) (LCB03-0062)



20

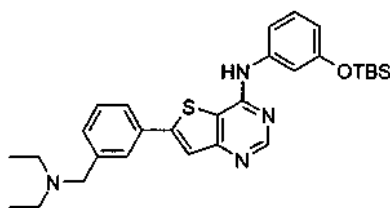
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 11,22 (a, 1H), 9,65 (a, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,64 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 4,45 (d J = 4,0 Hz, 2H), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,38-3,37 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,91 (m, 2H); CLEM 403 (MH+)

[Ejemplo 51]

25 [Etapa 1]

N-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenil)-6-(3-((dietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-6-(3-((dietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)

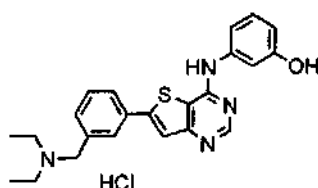


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,68 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 6,76-6,73 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,70-2,68 (m, 4H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 0,99 (s, 9H), 0,24 (s, 6H); CLEM 519,2 (MH<sup>+</sup>)

5 [Etapa 2]

Sal de HCl de 3-(6-(3-((dietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de 3-(6-(3-((dietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. HCl (LCB03-0063)



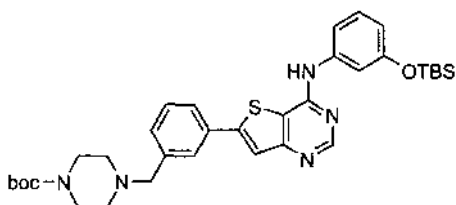
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 10,86 (s, 1H), 9,79 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,08 (m, 4H), 1,28 (s, 6H); CLEM 405 (MH<sup>+</sup>)

### [Ejemplo 52]

[Etapa 1]

4-(3-(4-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenilamino) 사이 에 토 [3,2-d]piperazin-1-carboxilato de t-butilo

15 La síntesis de 4-(3-(4-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo)

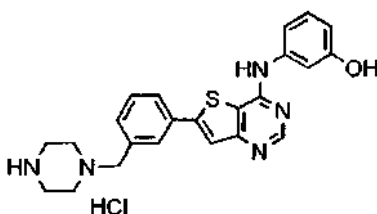


20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,70 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,84 (a, 1H), 6,76-6,73 (m, 1H), 3,56 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 3,45 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,00 (s, 9H), 0,24 (s, 6H); CLEM 632,5 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

Sal de HCl de 3-(6-(3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de 3-(6-(3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. HCl (LCB03-0064)



25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 10,75 (a, 1H), 9,44 (a, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,81-2,80 (m, 4H), 2,47 (m, 4H); CLEM 418 (MH<sup>+</sup>)

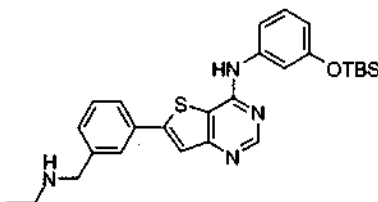
**[Ejemplo 53]**

[Etapa 1]

N-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenil)-6-(3-((etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-6-(3-((etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)

5

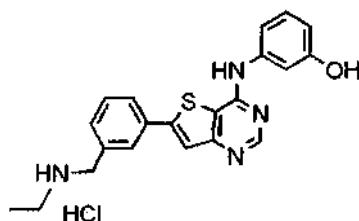


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,21 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,75-6,73 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,74 (c, J = 4,8 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 4,8 Hz, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,24 (s, 6H); CLEM 491,2 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

10 Sal de HCl de 3-(6-(3-((etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de (3-(6-(3-((etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. HCl) (LCB03-0065)



15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,68 (a, 1H), 9,24 (a, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 1,25 (t, J = 4,8 Hz, 3H); CLEM 377 (MH<sup>+</sup>)

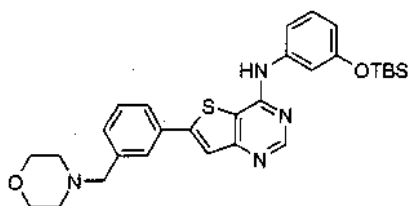
**[Ejemplo 54]**

[Etapa 1]

N-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenil)-6-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-6-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)

20

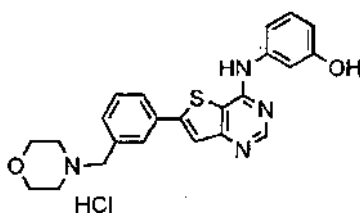


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,69 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,25-7,24 (m, 2H), 7,21-7,19 (m, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 3,73 (t, J = 2,8 Hz, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,48 (a, 4H), 0,99 (s, 9H), 0,24 (s, 6H); CLEM 533,5 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

25 Sal de HCl de 3-(6-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de (3-(6-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. HCl) (LCB03-0066)



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 10,86 (a, 1H), 9,80 (a, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,93-3,85 (m, 3H), 3,82 (t, J = 12 Hz, 1H), 2,48 (a, 4H); CLEM 419 (MH<sup>+</sup>)

## 5 [Ejemplo 55]

[Etapa 1]

N-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenil)-6-(3-((isobutilamino)metil)fenil)tiemo[3,2-d]pirimidin-4-amina

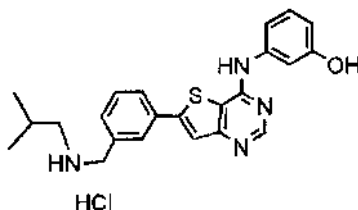
La síntesis de (N-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-6-(3-((isobutilamino)metil)fenil)tiemo[3,2-d]pirimidin-4-amina)

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,26 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,08 (a, 1H), 6,75 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,47 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 1,79 (m, 1H), 0,99 (s, 9H), 0,94 (d, J = 4,4 Hz, 6H), 0,24 (s, 6H); CLEM 519 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

Sal de HCl de 3-(6-(3-((isobutilamino)metil)fenil)tiemo[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de (3-(6-(3-((isobutilamino)metil)fenil)tiemo[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. HCl) (LCB03-0067)



15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 10,82 (a, 1H), 9,71 (a, 1H), 9,27 (a, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,77-2,75 (m, 2H), 2,06-2,05 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,4 Hz, 6H); CLEM 405 (MH<sup>+</sup>)

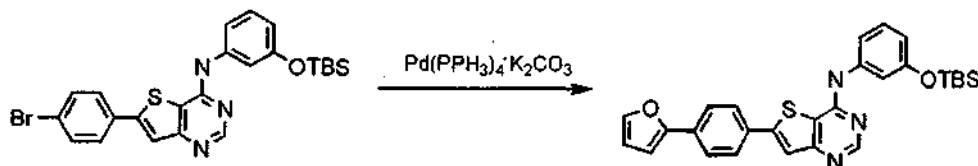
## 20 [Ejemplo 56]

[Etapa 1]

N-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenil)-6-(furan-2-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(terc-

butildimetilsililoxi)fenil)-6-(furan-2-il)tiemo[3,2-d]pirimidin-4-amina)



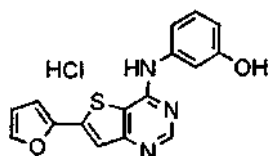
25 El compuesto (0,1 mg, 0,23 mmol) sintetizado en el ejemplo de la síntesis 5, ácido 2-furanbórico (ácido 2-furanborónico) (33 mg, 0,27 mmol), tetraquitrifenilfosfina paladio (53 mg, 0,04 mmol) y carbonato sódico 2 N (0,23 ml, 0,46 mmol) se añadieron en 2 ml de 1,4-dioxano 2 ml y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con 50 ml de bicarbonato sódico saturado y 50 ml de diclorometano y la fase orgánica se extrajo adicionalmente con 50 ml de bicarbonato sódico saturado dos veces, se secó usando sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La columna cromatografía (acetato de etilo/n-hexano, 1/3) se realizó, obteniendo el

30 compuesto del título (76,3 mg, 78,9 %) en forma de un sólido de color amarillento.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,68 (s, 1H), 7,51-7,50 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,61-7,12 (m, 2H), 6,81 (s a, 1H), 6,78-6,75 (m, 2H), 6,52-6,51 (m, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,23 (s, 6H); CLEM 422 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

Sal de HCl de 3-(6-(furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de (3-(6-(furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. HCl) (LCB03-0038)



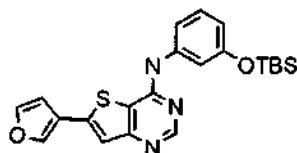
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 11,10 (s a, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,92 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 6,73 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H); CLEM 310 (MH<sup>+</sup>)

Los siguientes compuestos se sintetizaron por los procedimientos similares al descrito en la realización preferida 56 descrita anteriormente.

### [Ejemplo 57]

[Etapa 1] N-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenil)-6-(furan-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

10 La síntesis de (N-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-6-(furan-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)

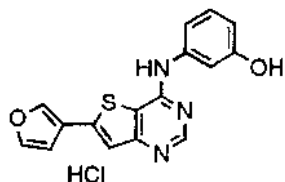


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,67 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,50 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,79 (s a, 1H), 6,77-6,74 (m, 1H), 6,69-6,68 (m, 1H); CLEM 422 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

15 Sal de HCl de 3-(6-(furan-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de (3-(6-(furan-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. HCl) (LCB03-0039)



20 El compuesto (63 mg, 0,15 mmol) sintetizado en la etapa 1 descrita anteriormente se disolvió en 1 ml de diclorometano 1 ml y se añadió 1 ml de c HCl 4 M/1,4-dioxano y 0,2 ml de metanol 0,2 ml, y después se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se sometió a concentración azeotrópica con 2 ml de diclorometano, 2 ml de metanol, 2 ml de diclorometano y 2 ml de éter dietílico seguido de secado al vacío. El compuesto del título (42 mg, 90 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento.

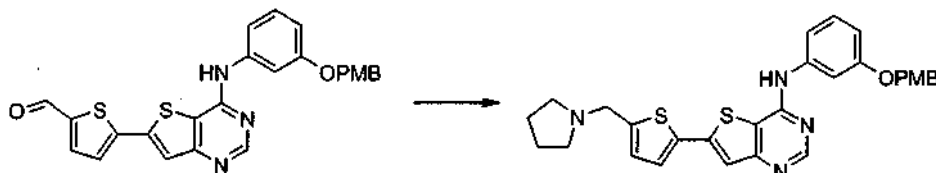
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 11,03 (s a, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,39 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78-6,74 (m, 2H); CLEM 310 (MH<sup>+</sup>)

### [Ejemplo 58]

[Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)



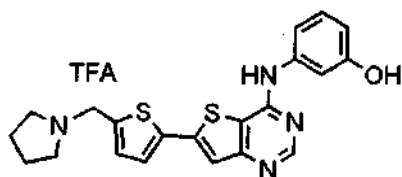
30

El compuesto (24 mg, 0,05 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis 18 y piperidina (6,3  $\mu$ l, 0,07 mmol) se añadieron secuencialmente en 1 ml de dicloroetano 1 ml y se agitó durante 20 minutos y después se agitó adicionalmente durante 7 horas a temperatura ambiente después de añadir acetato sódico (13 mg, 0,15 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (64 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se extrajo con 10 ml de diclorometano y 10 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío seguido de cromatografía en columna (diclorometano/metanol, 40/1). El compuesto del título (21 mg, 78,6 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  8,64 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 3H), 7,17 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,8 HZ, 2H), 6,84-6,83 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,78-2,70 (m, 4H), 1,87-1,85 (m, 4H); CLEM 529 (MH+)

10 [Etapa 2]

Ácido 3-(6-(5-(piperidino-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(6-(5-(piperidino-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0085)



15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Acetona- $d_6$ );  $\delta$  8,59 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 5H), 7,01 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,69-2,65 (m, 4H), 2,04-2,02 (m, 4H); CLEM 409 (MH+)

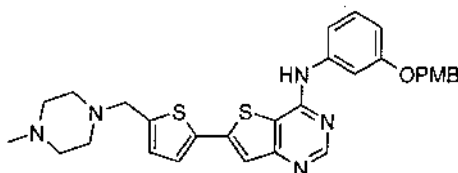
Los siguientes compuestos se sintetizaron por los procedimientos similares al descrito en la realización preferida 58 descrita anteriormente.

#### [Ejemplo 59]

20 [Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)

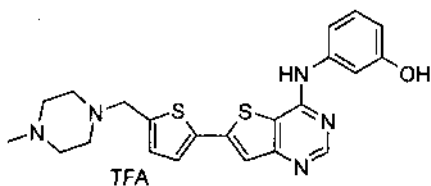


25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  8,67 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,18 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,73 (s a, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,62 (m, 4H); CLEM 558 (MH+)

[Etapa 2]

Ácido 3-(6-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético

30 La síntesis de (3-(6-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0092)



35 RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  9,90 (s a, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18-7,09 (m, 3H), 6,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,47-3,46 (m, 4H), 3,05-3,03 (m, 4H), 2,80 (s, 3H); CLEM 438 (MH+)

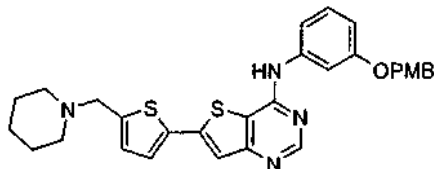


**[Ejemplo 60]**

[Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)



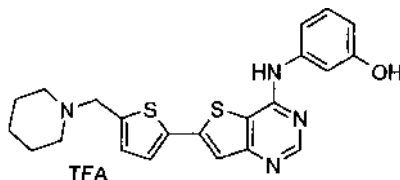
5

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,67 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,19 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88-6,86 (m, 2H), 6,77 (s a, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,46 (m, 4H), 1,62-1,60 (m, 4H), 1,47-1,45 (m, 2H); CLEM 543 (MH+)

[Etapa 2]

10 Ácido 3-(6-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(6-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0093)



15

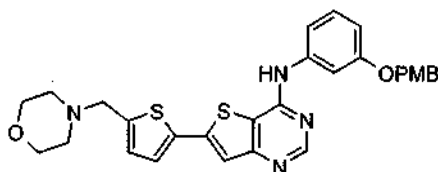
RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,97 (s a, 1H), 9,98 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 30 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,73-3,70 (m, 2H), 2,93-2,91 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 3H), 1,38-1,36 (m, 1H); CLEM 438 (MH+)

**[Ejemplo 61]**

[Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(5-(morfolinometil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(5-(morfolinometil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)



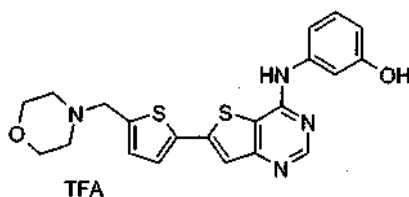
20

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,68 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,08 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 6,92 (s a, 1H), 6,90-6,85 (m, 3H), 6,70 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,74-3,72 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,56-2,53 (m, 4H); CLEM 545 (MH+)

[Etapa 2]

25 Ácido 3-(6-(5-(morfolinometil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(6-(5-(morfolinometil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0096)



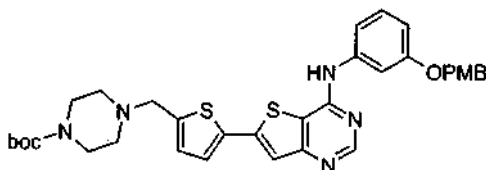
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,74 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,42-7,41 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 6,83-6,82 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,96-3,94 (m, 4H), 3,35-3,33 (m, 4H); CLEM 425 (MH+)

**[Ejemplo 62]**

5 [Etapa 1]

4-((5-(4-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiofeno-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de t-butilo

La síntesis de 4-((5-(4-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiofeno-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo)

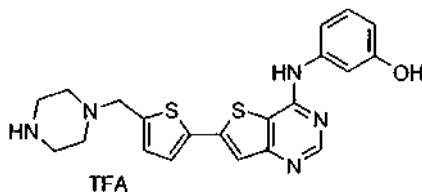


10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,68 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34-7,33 (m, 1H), 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88-6,86 (m, 3H), 6,77 (s a, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,44-3,42 (m, 4H), 2,47-2,46 (m, 4H), 1,48 (s, 9H); CLEM 644 (MH+)

[Etapa 2]

Ácido 3-(6-(5-(piperazin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético

15 La síntesis de 3-(6-(5-(piperazin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0094)



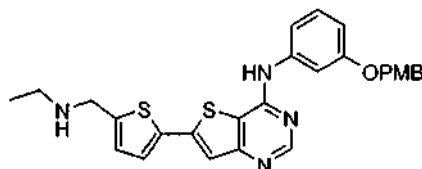
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,51-3,43 (m, 4H), 3,05-3,04 (m, 4H); CLEM 538 (MH+)

**[Ejemplo 63]**

20 [Etapa 1]

6-(5-((etilamino)metil)tiofeno-2-il)-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de 6-(5-((etilamino)metil)tiofeno-2-il)-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)

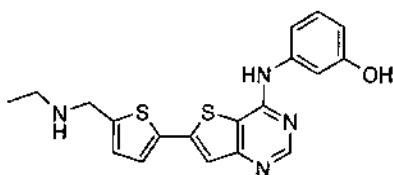


25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,67 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,20 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (s a, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,74 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H); CLEM 503 (MH+)

[Etapa 2]

Ácido 3-(6-(5-((etilamino)metil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de 3-(6-(5-((etilamino)metil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0095)



TFA

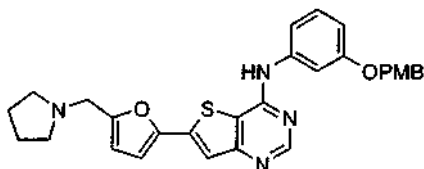
RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,65 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 3H), 6,74-6,73 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H), 1,39 (t, J = 6,4 Hz, 3H); CLEM 383 (MH+)

**[Ejemplo 64]**

5 [Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(5-(pirolidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(5-(pirolidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)

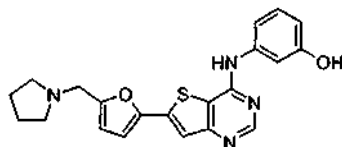


10 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,74 (s a, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,59-3,57 (m, 3H), 2,65 (m a, 5H); CLEM 513 (MH+)

[Etapa 2]

Ácido 3-(6-(5-(pirolidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(6-(5-(pirolidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0086)



TFA

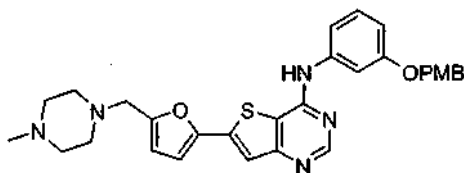
15 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,60 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (s a, 1H), 6,69 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,78-2,77 (m, 4H), 1,88-1,86 (m, 4H); CLEM 330 (MH+)

**[Ejemplo 65]**

20 [Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)

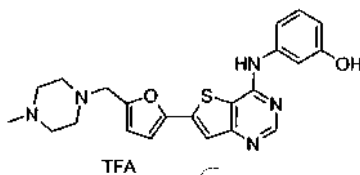


25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,72 (s a, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,74 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,51-2,21 (m, 8H), 2,20 (s, 3H); CLEM 542 (MH+)

[Etapa 2]

Ácido 3-(6-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(6-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0087)



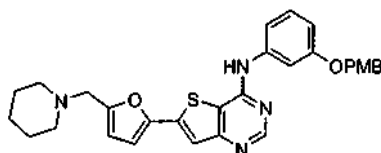
- 5 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,70 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,88-2,86 (m, 4H), 2,60-2,58 (m, 4H), 2,27 (s, 3H); CLEM 422 (MH<sup>+</sup>)

**[Ejemplo 66]**

[Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(5-(piperidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

- 10 La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(5-(piperidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)

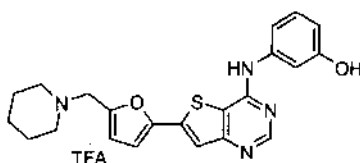


- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,71 (s a, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,74 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44-7,39 (m, 4H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,80-6,77 (m, 1H), 6,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,46-2,45 (m, 4H), 1,59-1,53 (m, 4H), 1,42-1,41 (m, 2H); CLEM 527 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

Ácido 3-(6-(5-(piperidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(6-(5-(piperidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0088)



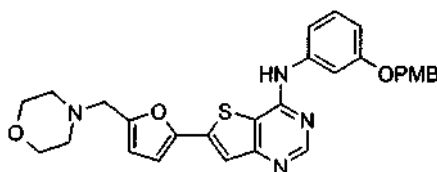
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,66 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,23-7,22 (m, 2H), 7,11 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,72-6,70 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,61 (m a, 6H), 1,93-1,91 (m, 4H); CLEM 407 (MH<sup>+</sup>)

**[Ejemplo 67]**

[Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(5-(morfolinometil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

- 25 La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(5-(morfolinometil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)

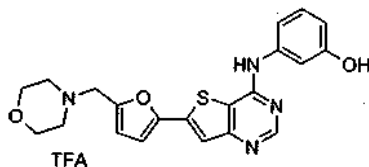


- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,68 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,08 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 6,92 (s a, 1H), 6,90-6,85 (m, 3H), 6,70 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,74-3,72 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,56-2,53 (m, 4H); CLEM 529 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

Ácido 3-(6-(5-(morfolinometil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(6-(5-(morfolinometil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0089)



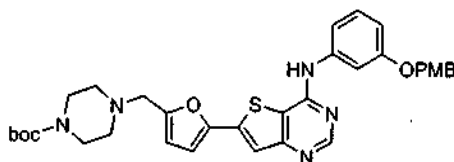
- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,69 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,94-3,93 (m, 4H), 3,34-3,31 (m, 4H); CLEM 409 (MH+)

**[Ejemplo 68]**

[Etapa 1]

4-((5-(4-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)furan-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de t-butilo

- 10 La síntesis de (4-((5-(4-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)furan-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo)

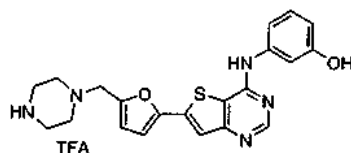


- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,67 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 4H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 6,91-6,85 (m, 3H), 6,90 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,48-3,44 (m, 4H), 2,49-2,47 (m, 4H), 1,45 (s, 9H); CLEM 628 (MH+)

[Etapa 2]

Ácido 3-(6-(5-(piperazin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(6-(5-(piperazin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0090)



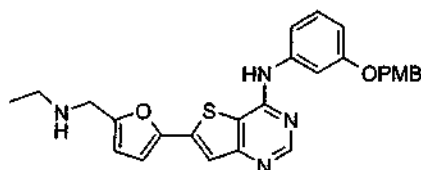
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,37-7,36 (m, 1H), 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,84-6,82 (m, 2H), 6,67 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,14 (m, 4H); CLEM 408 (MH+)

**[Ejemplo 69]**

[Etapa 1]

- 25 6-(5-((etilamino)metil)furan-2-il)-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (6-(5-((etilamino)metil)furan-2-il)-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)



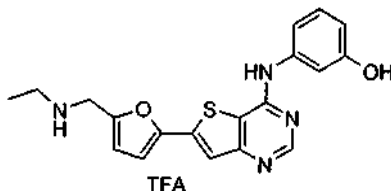
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,67 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 4H), 7,08 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,87 (s,

2H), 3,80 (s, 3H), 3,48 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,74 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H); CLEM 487 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

Ácido 3-(6-(5-((etilamino)metil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(6-(5-((etilamino)metil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0091)



5

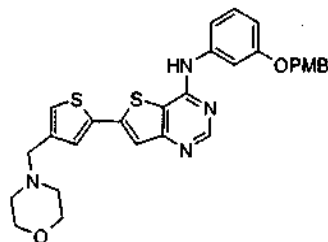
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,67 (s a, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,26-7,19 (m, 3H), 7,01 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,75-6,73 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,34 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H); CLEM 367 (MH<sup>+</sup>)

### [Ejemplo 70]

10 [Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(4-(morfolinometil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(4-(morfolinometil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)



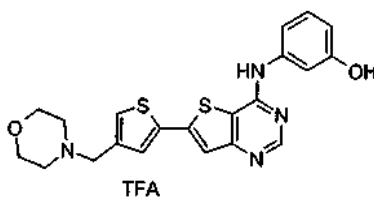
15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,68 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,83 (a, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 4H), 2,48 (m, 4H); CLEM 423 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

Ácido 3-(6-(4-(morfolinometil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(6-(4-(morfolinometil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0104)



20

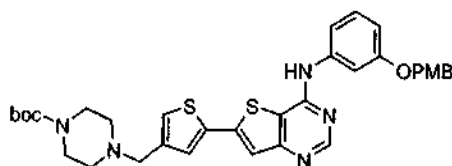
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,89 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,51 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 1,15 (m, 4H); CLEM 425 (MH<sup>+</sup>)

### [Ejemplo 71]

[Etapa 1]

25 4-((5-(4-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiofeno-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de t-butilo

La síntesis de (4-((5-(4-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiofeno-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo)

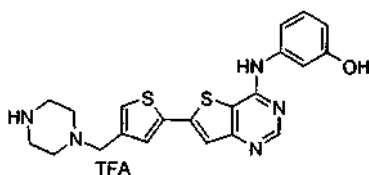


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,68 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,33-7,31 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,68-6,66 (m, 3H), 5,02 (s,s 2H), 3,70 (s, 3H), 3,47-3,44 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 2,44-2,42 (m, 4H), 1,46 (s, 9H); CLEM 524 (MH<sup>+</sup>)

5 [Etapa 2]

Ácido 3-(6-(4-(piperazin-1-ylmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(6-(4-(piperazin-1-ylmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0105)



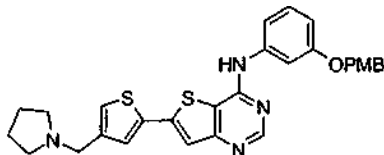
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 8,95 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,75 (m a, 4H), 1,98-1,97 (m, 4H); CLEM 422 (MH<sup>+</sup>)

### [Ejemplo 72]

[Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)



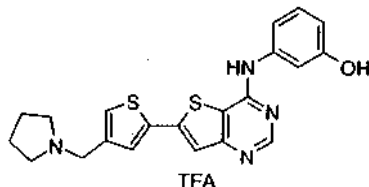
15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,66 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,66 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,10 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,64 (m, 4H), 1,85 (m, 4H); CLEM 409 (M+H<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

20 Ácido 3-(6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenoltrifluoroacético

La síntesis de (3-(6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0101)



25

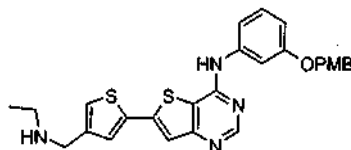
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,59 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 7,01 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,69 (m a, 4H), 2,04-2,02 (m, 4H); CLEM 409 (MH<sup>+</sup>)

### [Ejemplo 73]

[Etapa 1]

6-(4-((etilamino)metil)tiofeno-2-il)-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (6-(4-((etilamino)metil)tiofeno-2-il)-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)

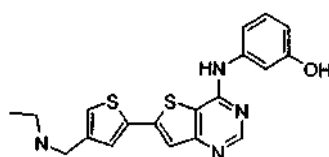


RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,68 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,68 (m, 3H), 3,80 (s, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,06 (m, 3H); CLEM 383 (MH+)

5 [Etapa 2]

Ácido 3-(6-(4-((etilaminometil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(6-(4-((etilamino)metil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0106)



TFA

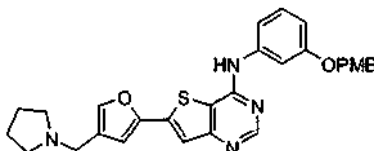
10 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,65 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 3H), 6,74-6,73 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H), 1,39 (t, J = 6,4 Hz, 3H); CLEM 383 (MH+)

#### [Ejemplo 74]

[Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)



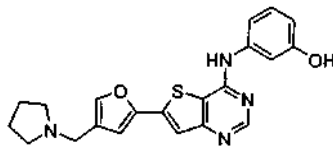
15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,96 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 1,95 (m, 4H); CLEM 393 (MH+)

[Etapa 2]

20 Ácido 3-(6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0113)



TFA

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 8,76 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,48 (m, 4H), 1,72 (m, 4H); CLEM 393 (MH+)

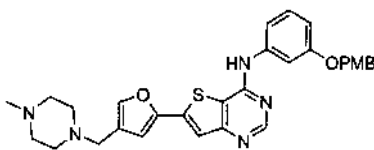
#### 25 [Ejemplo 75]

[Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)



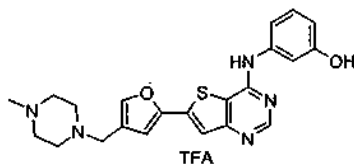


RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,95 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,37-7,29 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,92-6,86 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,57 (m, 4H), 1,95 (m, 4H), 2,27 (s, 3H); CLEM 542 (MH+)

5 [Etapa 2]

Ácido 3-(6-(4-((4-metilpiperazin-1-il) furan-2-il) tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) furan-2-il) tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0114)



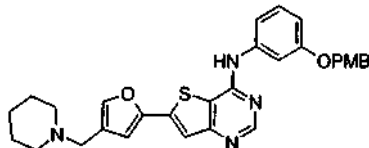
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 8,95 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,65-2,63 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,47-1,45 (m, 4H); CLEM 422 (MH+)

### [Ejemplo 76]

[Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(4-(piperidin-1-ilmetil) furan-2-il) tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

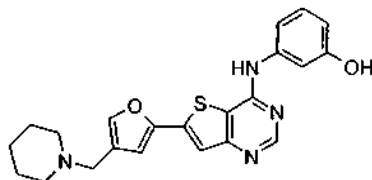
La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(4-(piperidin-1-ilmetil) furan-2-il) tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)



15 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,92 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 3H), 7,30 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,43 (m, 4H) 1,64 (m, 6H); CLEM 527 (MH+)

[Etapa 2]

20 3-(6-(4-(piperidin-1-ilmetil) furan-2-il) tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol La síntesis de (3-(6-(4-(piperidin-1-ilmetil) furan-2-il) tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol) (LCB03-0115)

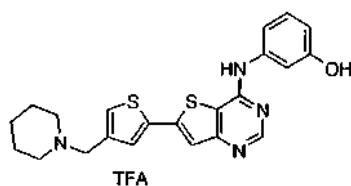


25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,79 (s a, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,37-7,36 (m, 1H), 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,84-6,82 (m, 2H), 6,67 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,48 (m, 4H), 1,72 (m, 4H), 1,37 (m, 2H); CLEM 407,0 (MH+)

### [Ejemplo 77]

Ácido 3-(6-(4-(piperidin-1-ilmetil) tiofeno-2-il) tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(6-(4-(piperidin-1-ilmetil) tiofeno-2-il) tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0103)

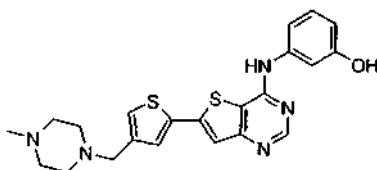


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 8,76 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,48 (m, 4H), 1,72 (m, 4H) 1,56-1,54 (m, 2H); CLEM 393 (MH<sup>+</sup>)

**[Ejemplo 78]**

5 3-(6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de (3-(6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol) (LCB03-0102)



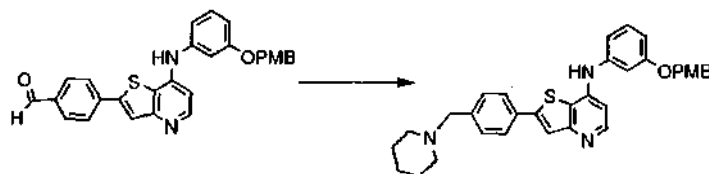
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 8,95 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 2H), 6,93-6,92 (m, 1H), 6,86-6,85 (m, 1H), 2,81-2,80 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,41-1,39 (m, 4H); CLEM 438 (MH<sup>+</sup>)

10 **[Ejemplo 79]**

[Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-2-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-2-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina)



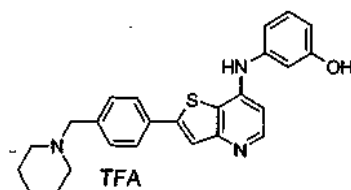
15 El compuesto (50 mg, 0,10 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis 24 y piperidina (92 mg, 1,07 mmol) se añadieron secuencialmente en 1 ml de dicloroetano y se agitó durante 20 minutos, y después se agitó adicionalmente durante 5 horas a temperatura ambiente después de añadir acetato sódico (26 mg, 0,32 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (136 mg, 0,64 mmol). La mezcla de reacción resultante se extrajo con 30 ml de diclorometano y 30 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. Después de la cromatografía en columna (diclorometano/metanol, 1/25), se obtuvo el compuesto del título (42 mg, 73 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,35 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 4H), 6,91-6,78 (m, 6H), 6,16 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,12 (m, 2H), 1,61 (m, 4H); CLEM: 536 (MH<sup>+</sup>)

25 [Etapa 2]

Ácido 3-(2-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(2-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0097)



30 El compuesto (15 mg, 0,03 mmol) sintetizado en la etapa 1 que se ha descrito anteriormente se disolvió en 1 ml de diclorometano. Se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 horas después de añadir 1 ml de ácido

trifluoroacético y anisol (40 mg, 0,38 mmol) y se concentró al vacío. La mezcla de reacción resultante se sometió a concentración azeotrópica usando diclorometano, metanol, y éter dietílico y se secó al vacío, obteniendo el compuesto del título (14 mg, 99 %) en forma de un sólido de color amarillento.

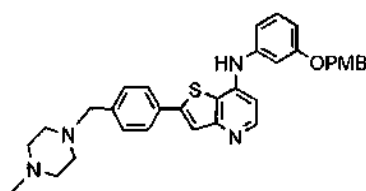
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,41-8,40 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 2H), 6,96-6,90 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,83-3,80 (m, 4H), 2,95-2,93 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 4H); CLEM 416 (MH<sup>+</sup>)

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el procedimiento similar al descrito en la realización preferida 79 descrita anteriormente.

### [Ejemplo 80]

10 [Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-2-(4-((4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-La síntesis de 2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina)

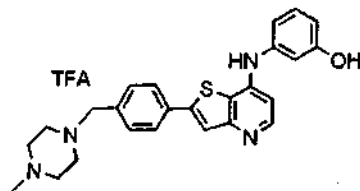


15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,70-7,68 (m, 3H), 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,89-6,84 (m, 3H), 6,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,76 (m, 4H); CLEM: 538 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

Ácido 3-(2-(4-((4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0084)



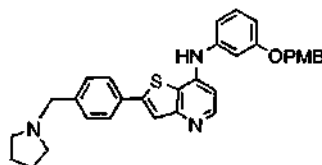
20 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 9,98 (s a, 1H), 8,41 (s a, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,92-6,91 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,75-3,74 (m, 4H), 3,66-3,65 (m, 4H), 3,00 (s, 3H); CLEM: 431 (MH<sup>+</sup>)

### [Ejemplo 81]

25 [Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-2-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-2-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina)

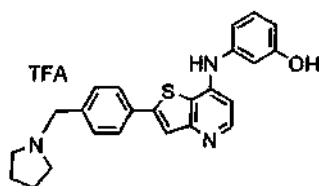


30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,36 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,66-7,65 (m, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 6,93-6,79 (m, 6H), 6,14 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 2,62 (m, 4H), 1,83 (m, 4H); CLEM: 523 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

Ácido 3-(2-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(2-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0080)



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,41-8,40 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 2H), 6,96-6,90 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,83-3,80 (m, 4H), 1,90-1,88 (m, 4H); CLEM 402 (MH<sup>+</sup>)

## 5 [Ejemplo 82]

[Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-2-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-2-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina)

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,72-7,70 (m, 3H), 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,94 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,90-6,81 (m, 4H), 6,02 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,74-3,73 (m, 4H), 2,50-2,49 (m, 4H); CLEM: 551 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

Ácido 3-(2-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(2-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0083)

15 El compuesto (15 mg, 0,03 mmol) sintetizado en la etapa 1 descrita anteriormente se disolvió en 1 ml de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas después de añadir 1 ml de ácido trifluoroacético y anisol (40 mg, 0,38 mmol), seguido de concentración al vacío. Esta mezcla de reacción se sometió a concentración azeotrópica usando diclorometano, metanol, y éter dietílico y se secó al vacío. El compuesto del título (14 mg, 99 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento pálido.

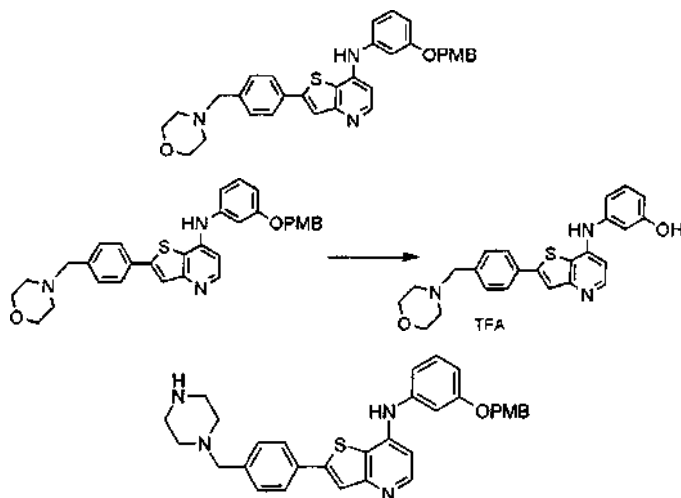
20 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 10,61 (s a, 1H), 8,34 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 3H), 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,96-3,93 (m, 4H), 3,28-3,26 (m, 4H); CLEM: 418 (MH<sup>+</sup>)

## [Ejemplo 83]

[Etapa 1]

25 N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-2-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-2-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina)

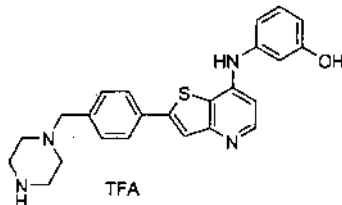


30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,44 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,54-3,52 (m, 4H), 3,12-3,10 (m, 4H); CLEM 537 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

Ácido 3-(2-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(2-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0098)



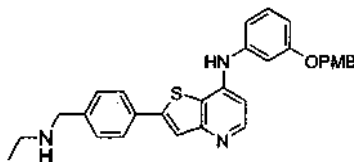
- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,44 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,54-3,52 (m, 4H), 3,12-3,10 (m, 4H); CLEM 418 (MH<sup>+</sup>)

**[Ejemplo 84]**

[Etapa 1]

- 10 2-(4-((etilamino)metil)fenil)-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

La síntesis de (2-(4-((etilamino)metil)fenil)-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina)

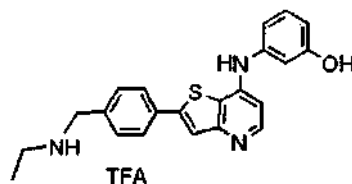


- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 9,99 (s a, 1H), 8,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,86-6,83 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,28 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 6,8 Hz, 3H); CLEM 496 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

Ácido 3-(2-(4-((etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(2-(4-((etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0099)



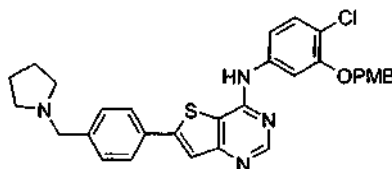
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,28 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 6,8 Hz, 3H); CLEM 376 (MH<sup>+</sup>)

**[Ejemplo 85]**

25 [Etapa 1]

N-(4-cloro-3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(4-pirrolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(4-cloro-3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(4-pirrolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)

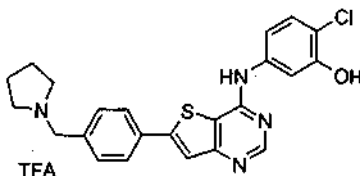


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,69 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 3H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 6H), 7,03 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz 1H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,55 (m, 4H), 1,80 (m, 4H); CLEM 558 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

5 Ácido 4-cloro-5-(6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (4-cloro-5-(6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0081)



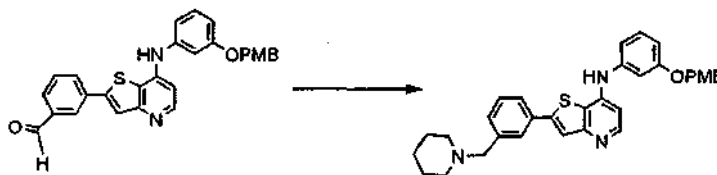
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,51 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,01 (s, 4H), 1,97 (s, 4H); CLEM 437 (MH<sup>+</sup>)

[Ejemplo 86]

[Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-2-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-2-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina)



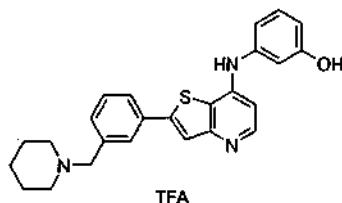
15 El compuesto (30 mg, 0,06 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis 25 y piperidina (64 μl, 0,61 mmol) se añadieron secuencialmente en 1 ml de DCE y se agitaron durante 20 minutos. Se agitó adicionalmente durante 5 horas a temperatura ambiente después de añadir acetato sódico (16 mg, 0,19 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (82 mg, 0,38 mmol). La mezcla de reacción resultante se extrajo con 30 ml de diclorometano y 30 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó usando sulfato sódico y se concentró al vacío. La columna cromatografía (diclorometano/metanol, 1/25) se hizo, obteniendo el compuesto del título (17 mg, 48 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,35 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,40-7,29 (m, 5H), 6,93-6,78 (m, 6H), 6,16 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,12 (m, 2H), 1,61 (m, 4H); CLEM: 536 (MH<sup>+</sup>)

25 [Etapa 2]

Ácido 3-(2-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(2-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0109)



30 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,32 (s a, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,71 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,92-6,88 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,56-3,54 (m, 2H), 2,06-2,04 (m, 2H), 1,90-1,89 (m, 4H); CLEM 416 (MH<sup>+</sup>)

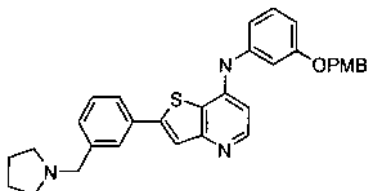
Los siguientes compuestos se sintetizaron por los procedimientos similares al descrito en la realización preferida 86 descrita anteriormente.

**[Ejemplo 87]**

[Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-2-(3-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-2-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina)



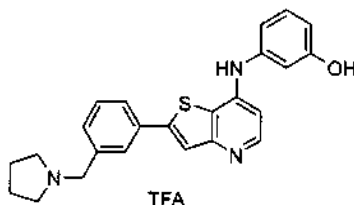
5

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,36 (s, 1H), 7,73-7,72 (m, 1H), 7,64-7,63 (m, 1H), 7,41-7,29 (m, 5H), 6,93-6,79 (m, 6H), 6,14 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 2,62 (m, 4H), 1,83 (m, 4H); CLEM: 523 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

Ácido 3-(2-(3-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol trifluoroacético

10 La síntesis de (3-(2-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0107)



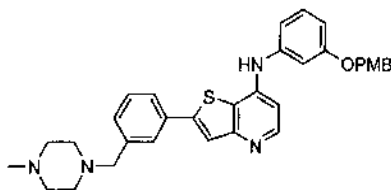
RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 10,07 (s, 1H), 8,35-8,33 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,01 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,92-6,89 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,29-3,28 (m, 2H), 2,16-2,14 (m, 4H); CLEM: 402 (MH<sup>+</sup>)

15 **[Ejemplo 88]**

[Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)

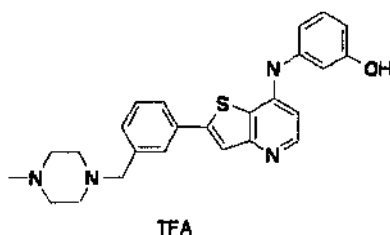


20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,35 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72-7,71 (m, 2H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 5H), 6,93-6,79 (m, 6H), 6,19 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,47-3,46 (m, 2H), 2,63 (m, 4H), 2,09 (m, 4H); CLEM: 523 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

Ácido 3-(2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol trifluoroacético

25 La síntesis de (3-(2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0108)

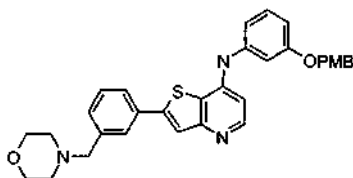


5 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 9,99 (s a, 1H), 8,39 (s a, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 2H), 6,83-6,82 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,86-3,85 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,62-3,61 (m, 3H), 3,19-3,18 (m, 3H), 2,09 (s, 3H); CLEM: 431 (MH<sup>+</sup>)

### [Ejemplo 89]

[Etapa 1] N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-6-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)

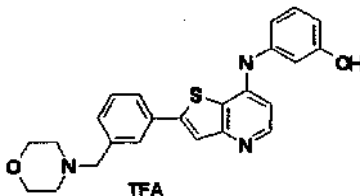


10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 4H), 6,94-6,83 (m, 6H), 6,19 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,74-3,73 (m, 3H), 3,52-3,50 (m, 4H), 2,49-2,48 (m, 3H); CLEM: 538 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

Ácido 3-(2-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol trifluoroacético

15 La síntesis de (3-(2-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0110)

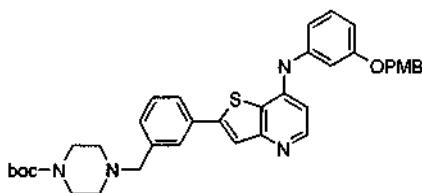


RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,37 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,57 t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,02-7,01 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 3H), 4,52 (s, 2H), 4,07-4,03 (m, 4H), 3,59-3,55 (m, 4H); CLEM: 418 (MH<sup>+</sup>)

### 20 [Ejemplo 90]

[Etapa 1] 4-(3-(7-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)encil)piperazin-1-carboxilato de t-butilo

La síntesis de (4-(3-(7-(3-(4-metoxibenciloxi)fenilamino)tieno[3,2-b]piridin-2-il)encil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo)



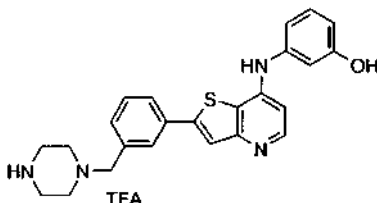
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72-7,63 (m, 3H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,41-7,27 (m, 4H), 6,93-6,85 (m, 4H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,40-3,38 (m, 2H), 2,47 (m, 4H), 2,20 (m, 4H), 1,49 (s, 9H); CLEM 637 (MH<sup>+</sup>)



[Etapa 2]

Ácido 3-(2-(3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(2-(3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol. TFA) ((LCB03-0111)



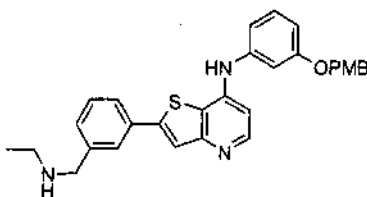
- 5 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,12 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,12 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,92-6,60 (m, 3H), 4,61 (s, 2H), 3,94-3,87 (m, 4H), 3,72-3,52 (m, 4H); CLEM: 417 (MH<sup>+</sup>)

**[Ejemplo 91]**

[Etapa 1]

- 10 2-(3-((etilamino)metil)fenil)-N-(3-(4-metoxibenciloxifenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina

La síntesis de (2-(3-((etilamino)metil)fenil)-N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-amina)

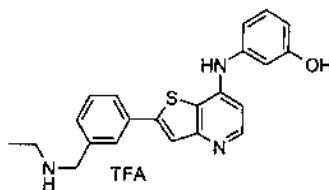


- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75-7,74 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,46-7,29 (m, 5H), 6,93-6,87 (m, 5H), 6,81-6,79 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,80 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 1,24-1,22 (m, 3H); CLEM 496 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

Ácido 3-(2-(3-((etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(2-(3-((etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol. TFA) (LCB03-0112)



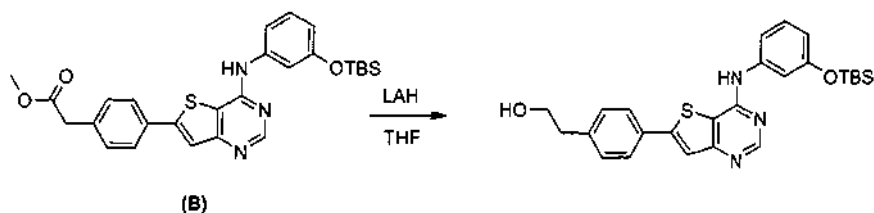
- 20 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,05-6,94 (m, 2H), 6,92-6,89 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 3,41-3,40 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H); CLEM 376 (MH<sup>+</sup>)

**[Ejemplo 92]**

[Etapa 1]

- 25 2-(4-(4-(3-(*tert*-butildimetilsililo)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)etanol

La síntesis de (2-(4-(4-(3-(*tert*-butildimetilsililo)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)etanol)



Se añadió hidruro de litio y aluminio (44 mg, 1,16 mmol) en 3 ml de dimetilformamida seca. La mezcla se añadió adicionalmente lentamente a 0 °C con el compuesto (0,49 mg, 0,96 mmol) sintetizado en el ejemplo de la síntesis 28 disuelto en 7 ml de tetrahidrofurano seco en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 2 horas. Se añadieron

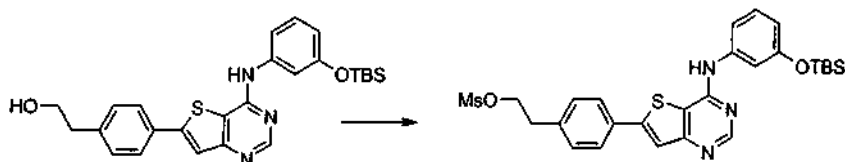
5 lentamente de manera secuencial 44  $\mu$ l de agua, 44  $\mu$ l de NaOH al 15 %, y 132  $\mu$ l de agua a la mezcla de reacción a 0 °C. Después, la mezcla se secó añadiendo una pequeña cantidad de sulfato sódico anhidro y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano y se concentró al vacío. Después de la trituración usando n-hexano, el compuesto del título (0,34 g, 76 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);  $\delta$  9,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,44 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,60-6,58 (m, 1H), 4,70 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,65 (c, J = 6,8 HZ, 2H), 2,79 (t, J = 7,2 HZ, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,22 (s, 6H); CLEM: 478 (MH+)

[Etapa 2]

Metanosulfonato de 4-(4-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenetilo

La síntesis de (metanosulfonato de 4-(4-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenetilo)



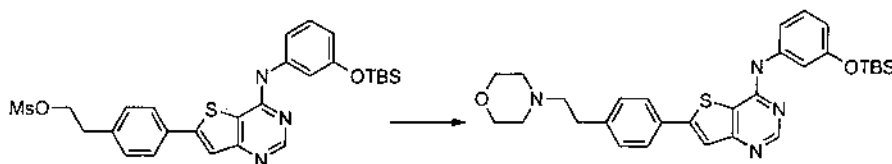
15 El compuesto (0,33 g, 0,69 mmol) sintetizado en la etapa 1 descrita anteriormente se disolvió en 5 ml de diclorometano y la mezcla se añadió lentamente con trietilamina (116  $\mu$ l, 0,83 mmol), y ácido clorometanosulfónico (56  $\mu$ l, 0,72 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C y después se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la mezcla de reacción se vertió en una solución 2 N de HCl (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2) y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml x 2) y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la concentración al vacío y la cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano, 1:2), el compuesto del título (0,22 g, 57 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  8,53 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,32-7,14 (m, 5H), 6,89 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,43 (m a, 2H), 3,08 (m a, 2H), 2,91 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); CLEM 556 (MH+)

25 [Etapa 3]

N-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenil)-6-(4-(2-morfolinoetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina

La síntesis de (N-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenil)-6-(4-(2-morfolinoetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina)



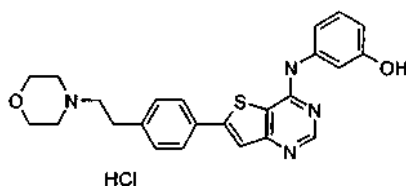
30 El compuesto (50 mg, 0,089 mmol) sintetizado en la etapa 2 descrita anteriormente se disolvió en 1 ml de tolueno y se mezcló con diisopropilamina (24  $\mu$ l, 0,13 mmol) y morfolina (12  $\mu$ l, 0,13 mmol) seguido de calentamiento a reflujo. Después de la concentración al vacío y la separación con la cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano, 1:1), el compuesto del título (15 mg, 31 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  8,69 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 3H), 7,30-7,24 (m, 3H), 7,19 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,84 (a, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 3,75 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,87-2,83 (m, 2H), 2,64-2,60 (m, 4H), 2,55-2,54 (m, 4H), 0,99 (s, 9H), 0,24 (s, 6H); CLEM: 547 (MH+)

[Etapa 4]

Sal de HCl de 3-(6-(4-(2-morfolinoetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

(3-(6-(4-(2-morfolinoetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. HCl)(LCB03-0046) 의 síntesis



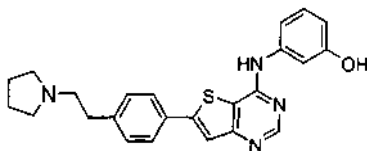
El compuesto del título (12 mg, 93 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento a partir del compuesto (15 mg, 0,02 mmol) sintetizado en la etapa 3 descrita anteriormente por el procedimiento similar a la realización preferida 9.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 11,25 (s a, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,25-7,11 (m, 3H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,01-3,99 (m, 2H), 3,83-3,78 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 4H); CLEM 433 (MH+)

Los siguientes compuestos se sintetizaron por los procedimientos similares al descrito en la realización preferida 92 descrita anteriormente.

10 **[Ejemplo 93]**

3-((6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol) (3-((6-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol)(LCB03-0043) <sup>21</sup> síntesis

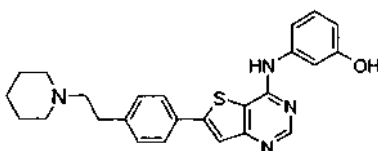


- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 7,87-7,85 (m, 3H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 4H), 6,66-6,65 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,17-3,11 (m, 4H), 2,34-2,32 (m, 2H), 2,01-1,89 (m, 4H); CLEM 417 (MH+)

**[Ejemplo 94]**

3-((6-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol)

La síntesis de 3-((6-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol) (LCB03-0044)

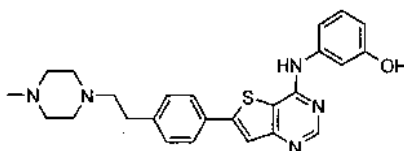


- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 10,44 (s a, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,89-7,84 (m, 3H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 3H), 6,70-6,69 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,37-3,27 (m, 2H), 3,20-3,18 (m, 2H), 2,90-2,89 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 3H), 1,38-1,35 (m, 3H); CLEM 431 (MH+)

**[Ejemplo 95]**

3-((6-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol)

- 25 La síntesis de 3-((6-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol) (LCB03-0045)

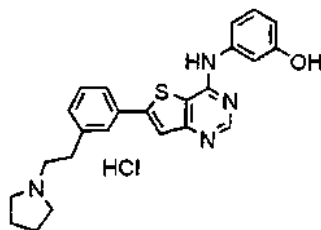


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 8,75 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,23-7,12 (m, 3H), 6,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 4H), 3,16-3,12 (m, 4H), 2,83 (s, 3H); CLEM 446 (MH+)

30 **[Ejemplo 96]**

Sal de HCl de 3-(6-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de (3-(6-(3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol. HCl) (LCB03-0076)

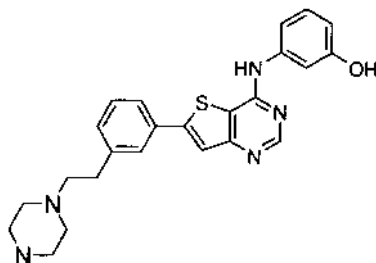


RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,53 (s, 1H), 7,72 (a, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 3H), 7,22-7,12 (m, 3H), 6,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,89-2,87 (m, 4H), 2,74-2,72 (m, 4H), 1,86 (s, 4H); CLEM 417,2 (MH<sup>+</sup>)

#### 5 [Ejemplo 97]

3-(6-(3-(2-(piperazin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de (3-(6-(3-(2-(piperazin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol) (LCB03-0079)



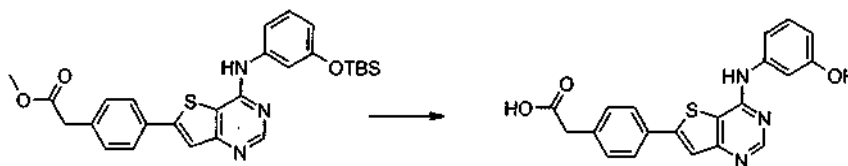
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,83 (s a, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83-7,73 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,23-7,13 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 3,75-3,71 (m, 2H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,33-3,31 (m, 4H), 3,17-3,15 (m, 4H); CLEM 432 (MH<sup>+</sup>)

#### [Ejemplo 98]

[Etapa 1]

Ácido 2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acético

15 La síntesis de (ácido 2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acético)



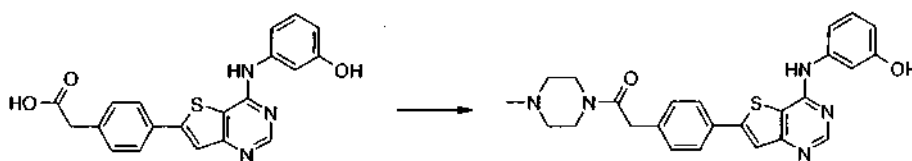
20 El compuesto (0,2 g, 0,39 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis 27 se disolvió en 1 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de metanol 1 ml y la mezcla se añadió lentamente con hidróxido de litio (166 mg, 3,95 mmol) disuelto en 1 ml de agua a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y su pH se ajustó a pH 4 usando c HCl 2 N antes de la concentración al vacío para retirar el disolvente de reacción. Después de la extracción con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml), y la eliminación de los disolventes orgánicos por evaporación al vacío, se obtuvo el compuesto del título (0,13 mg, 87,2 %).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 10,78 (s a, 1H), 9,69 (s a, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,71-6,68 (m, 1H), 3,68 (s, 2H); CLEM 378 (MH<sup>+</sup>)

[Etapa 2]

2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanon

La síntesis de (2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanon) (LCB03-0047)



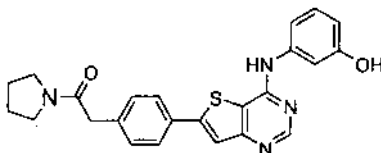
- 5 El compuesto (30 mg, 0,08 mmol) sintetizado en la etapa 1 descrito anteriormente se disolvió en 2 ml de dimetilformamida desgasificada y se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (62 mg, 0,12 mmol) y N-metilpiperazina (44  $\mu$ l, 0,40 mmol), y después la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo usando 50 ml de cloruro de amonio saturado y 50 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con 50 ml de agua dos veces antes de la destilación al vacío. El sólido sintetizado se solidificó usando n-hexano y el compuesto del título (20 mg, 54,8 %) se obtuvo en forma de un sólido de color beige. RMN  $^1$ H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,87 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,49-3,39 (m, 6H), 2,77-2,76 (m, 2H); CLEM: 460 (MH+)

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el procedimiento similar al descrito en la realización preferida 98 descrita anteriormente.

#### [Ejemplo 99]

2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-1-(pirrolidin-1-il)etanona

- 15 La síntesis de (2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-1-(pirrolidin-1-il)etanona)) (LCB03-0049)

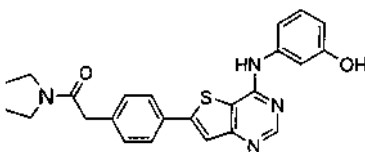


RMN  $^1$ H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,61 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 6,53-6,51 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,50 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,40-3,29 (m, 2H), 1,89 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 1,78 (p, J = 7,0 Hz, 2H); CLEM: 431 (MH+)

#### 20 [Ejemplo 100]

N,N-dietil-2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida

La síntesis de (N,N-dietil-2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida)) (LCB03-0050)



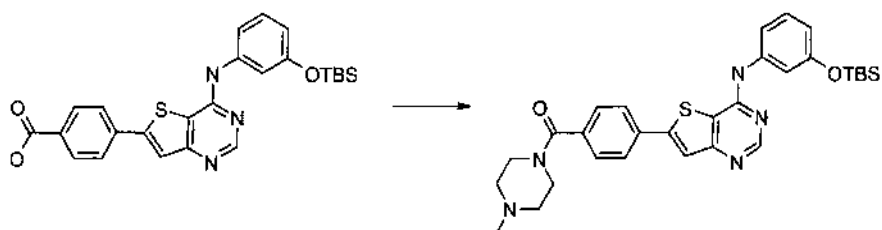
- 25 RMN  $^1$ H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,72 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,76 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,42 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,34 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,13-1,10 (m, 6H); CLEM 433 (MH+)

#### [Ejemplo 101]

[Etapa 1]

(4-(4-(3-(t-butildimetilsiloxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

- 30 La síntesis de ((4-(4-(3-(terc-butildimetilsililoxi)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona)

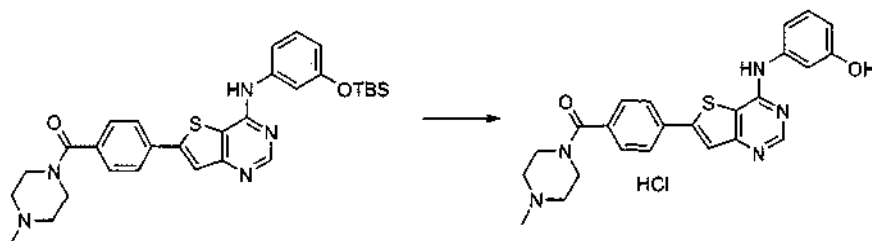


RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7,71 (s, 1H), 7,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,27 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,85 (s a, 1H), 6,77 (dd,  $J = 2,4, 8,0$  Hz, 1H), 3,82 (m a, 2H), 3,48 (m a, 2H), 3,44-3,33 (m, 1H), 2,50 (m a, 2H), 2,38-2,37 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,24 (s, 6H); CLEM 560 (MH $^+$ )

5 [Etapa 2]

Sal de HCl de (4-(4-(3-hidroxifenilamino)thieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

La síntesis de ((4-(4-(3-hidroxifenilamino)thieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona. HCl)) (LCB03-0052)

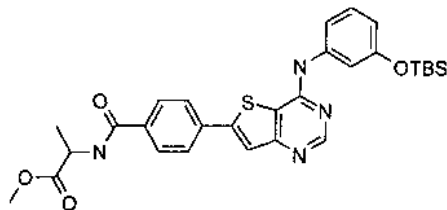


10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$  10,65 (s a, 1H), 9,68 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,64 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,24-7,13 (m, 4H), 6,68 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 3,50-3,39 (m, 4H), 3,33-3,32 (m, 2H), 3,11-3,08 (m, 2H), 2,78 (s, 3H); CLEM 446 (MH $^+$ )

### [Ejemplo 102]

[Etapa 1] 2-(4-(4-(3-(*t*-butildimetilsiloxi)fenilamino)thieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamido)propanoato de metilo

15 La síntesis de (2-(4-(4-(3-(*terc*-butildimetilsililoxi)fenilamino)thieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamido)propanoato de metilo)

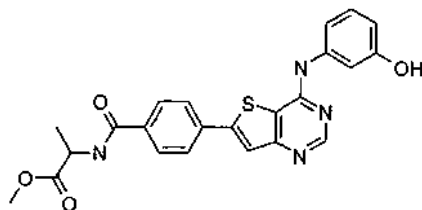


RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  8,69 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 3H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,92 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 6,77 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,55 (d,  $J = 5,2$  Hz, 3H), 0,99 (s, 9H), 0,23 (s, 6H); CLEM 563 (MH $^+$ )

20 [Etapa 2]

2-(3-(4-(3-hidroxifenilamino)thieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamido)propanoato de metilo

La síntesis de (2-(3-(4-(3-hidroxifenilamino)thieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamido)propanoato de metilo)) (LCB03-0071)



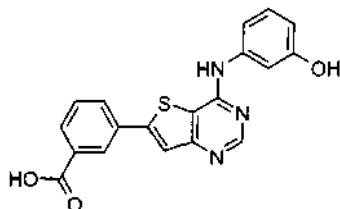
25 RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$  9,64 (s a, 1H), 8,91 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,00-7,99 (m, 3H), 7,95 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,29 (s a, 1H), 7,15 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,11 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,49 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,48-4,46 (1H),

3,61 (s, 3H), 1,38 (d, J = 7,2 Ha, 3H); CLEM 449 (MH+)

**[Ejemplo 103]**

3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico

La síntesis de (ácido 3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico)) (LCB03-0051)



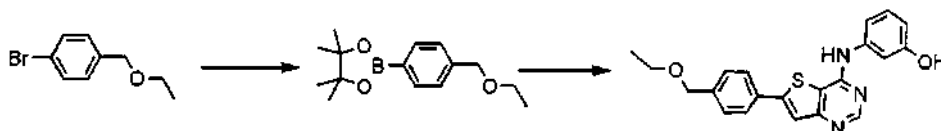
5

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,70 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,04-8,01 (m, 2H), 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H); CLEM 364 (MH+)

**[Ejemplo 104]**

10 3-(6-(4-(etoximetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol

La síntesis de (3-(6-(4-(etoximetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol)) (LCB03-0073)



15

Se mezclaron bis(pinacolato)diborano (0,16 g, 0,63 mmol), PdCl<sub>2</sub>dppf (13 mg, 0,015 mmol) y acetato potásico (0,15 g, 1,57 mmol) en un recipiente de reacción y se secaron al vacío. El compuesto (0,11 g, 0,52 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis 30 se disolvió en 3 ml de dimetilformamida desgasificada con N<sub>2</sub> y se añadió a la mezcla de reacción en el recipiente de reacción seguido de agitación durante 15 horas a 85 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de cloruro de amonio saturado 50 ml. La fase orgánica se lavó con 50 ml de cloruro de amonio dos veces, y después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, obteniendo 2-(4-(etoximetil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborano en forma de un tipo de aceite de color pardo. Este compuesto, el compuesto sintetizado en el ejemplo de síntesis 6 (50 mg, 0,11 mmol) y PdCl<sub>2</sub>dppf (3 mg, 0,003 mmol) se añadieron secuencialmente en 20 ml de dimetilformamida desgasificada, después se añadió adicionalmente una solución 2 N de carbonato sódico (0,12 ml, 0,23 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de cloruro de amonio saturado. La fase orgánica se lavó dos veces usando 100 ml de cloruro de amonio saturado, se secó usando sulfato sódico y se concentró al vacío. Después de realizar la cromatografía en columna (diclorometano/metanol, 20/1), se obtuvo el compuesto del título (20 mg, 64 %).

20

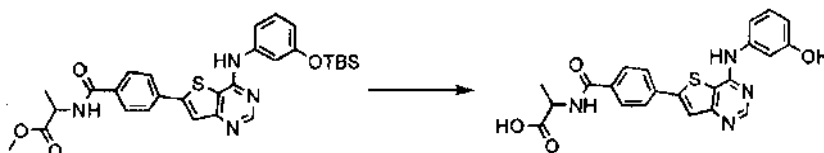
25

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,60 (s a, 1H), 9,44 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,52 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 6,8 Hz, 3H); CLEM 378 (MH+)

30

**[Ejemplo 105] Ácido 2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamido)propanoico**

La síntesis de (ácido 2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamido)propanoico)) (LCB03-0075)



El compuesto del título (18 mg, 60 %) se obtuvo a partir del compuesto (40 mg, 0,07 mmol) sintetizado en la etapa 1 de la realización preferida 102 por el procedimiento similar a la realización preferida 31.

35

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 10,07 (s a, 1H), 9,53 (s a, 1H), 8,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,05-7,97 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,59-6,58 (m, 1H), 4,44 (p, J = 10,8 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 10,8 Hz, 3H); CLEM 435 (MH+)

**[Ejemplo 106]**

## [Etapa 1]

N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol[4,5-d]pirimidin-7-amina

La síntesis de (N-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol[4,5-d]pirimidin-7-amina)

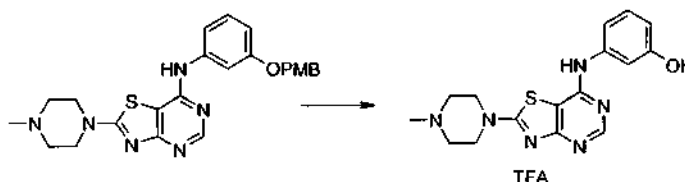
- 5 El compuesto (100 mg, 0,24 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis 33 se disolvió en 2 ml de N-metilpirolidina y se añadió N-metilpiperazina (0,57 ml, 4,87 mmol) antes del calentamiento a reflujo durante 18 horas. La mezcla se extrajo con 40 ml de agua y 40 ml de acetato de etilo, se secó usando sulfato sódico, se filtró, y después se concentró al vacío. Después de realizar la cromatografía en columna (diclorometano/metanol, 20/1 → 15/1), se obtuvo el compuesto del título (111 mg, 99 %).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,52 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00-6,99 (m, 1H), 6,91-6,86 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,66 (m, 4H), 2,50-2,47 (m, 4H), 2,33 (s, 3H); CLEM 463 (MH<sup>+</sup>)

## [Etapa 2]

Ácido 3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol[4,5-d]pirimidin-7-ilamino)fenol trifluoroacético

La síntesis de (3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol[4,5-d]pirimidin-7-ilamino)fenol. TFA)) (LCB03-0100)

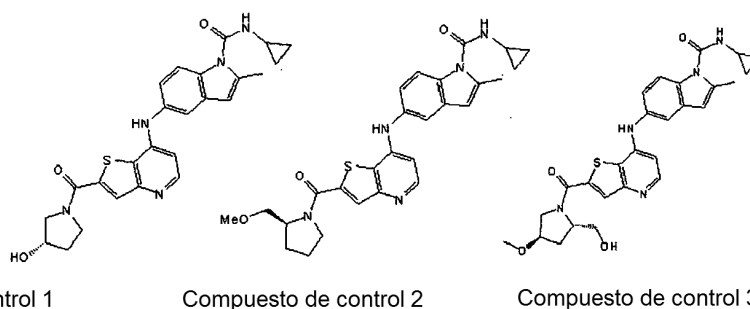


- 15 El compuesto (50 mg, 0,108 mmol) sintetizado en la etapa 1 descrita anteriormente se disolvió en 2 ml de diclorometano y se añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético y anisol (59 µl, 0,54 mmol) antes de la agitación a temperatura ambiente durante 10 horas. Después de que la mezcla de reacción se concentrase al vacío, se sometió a concentración azeotrópica usando diclorometano y metanol, éter dietílico, obteniendo el compuesto del título (48 mg, 99 %).

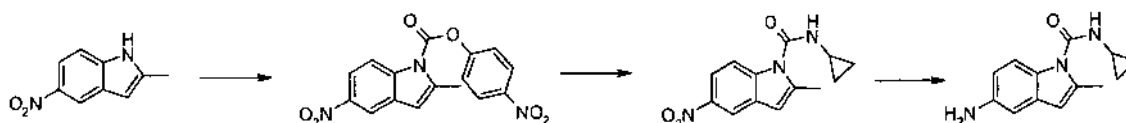
20 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>); δ 8,69 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 4H), 3,59-3,58 (m, 4H), 3,02 (s, 3H); CLEM 343 (MH<sup>+</sup>)

## [Ejemplo comparativo] La síntesis del compuesto de control 1~3

- 25 Para confirmar la excelente eficacia de los compuestos de la presente invención, los inventores sintetizaron los siguientes tres compuestos de control. Estos compuestos tienen el farmacóforo de tiemo piridina de forma similar a los compuestos de la presente invención, sin embargo, no se incluyeron en la fórmula química 1 definida en la presente invención. Las realizaciones preferidas para la síntesis de los compuestos de control se describieron en los siguientes ejemplos de síntesis.



- 30 [Ejemplo de preparación comparativo 1]



## [Ejemplo de preparación comparativo 1-1]

Se disolvió 2-metil-5-nitroindol (2 g, 8,78 mmol) en 80 ml de diclorometano, y después se añadieron secuencialmente hidróxido sódico (1,1 g, 26,36 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (32 mg, 0,87 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo



(1,86 g, 9,22 mmol) seguido de la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de retirar por filtración el sólido hecho en la reacción, la mezcla de reacción se lavó con diclorometano. La fase líquida resultante se concentró y se obtuvo 2-metil-5-nitro-1-(4-nitrofenoxycarbonil)indol (2,9 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 8,73(d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,69 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,08 (s a, 1H), 4,40~4,34(m, 1H), 4,02~3,95(m, 2H), 3,69~3,59(m, 2H), 2,05~1,94(m, 2H)  
CLEM 342(MH+)

[Ejemplo de preparación comparativo 1-2]

- 10 Después de disolver 2-metil-5-nitro-1-(4-nitrofenoxycarbonil)indol (1,9 g, 5,56 mmol) en 25 ml de tetrahidrofurano, se añadió ciclopropil amina (3,1 ml, 44,53 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la extracción con agua y acetato de etilo, el sólido hecho en la reacción se retiró por filtración. Luego, se realizó una cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano, 1/4), obteniendo ciclopropilamida del 2-metil-5-nitro indolo-1-carboxiacido (660 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,79 (s a, 1H), 2,98~2,82(m, 1H), 2,59 (s, 3H), 0,99~0,97(m, 2H), 0,79~0,74(m, 2H)  
CLEM 476 (MH+)

[Ejemplo de preparación comparativo 1-3]

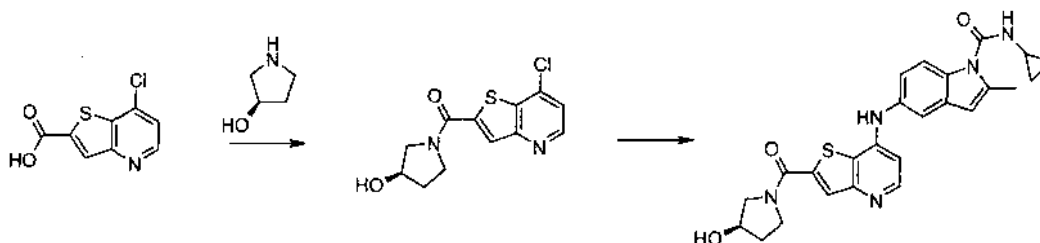
- 20 Después de disolver metilamida del 2-metil-5-nitro indolo-1-carboxiacido (860 mg, 3,32 mmol) en acetato de etilo/tetrahidrofurano (30 ml/24 ml), se añadió Pd al 10 %/C(354 mg, 0,33 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de eliminar el Pd con celite, se realizó la concentración al vacío. Después, se realizó la cromatografía en columna (diclorometano/metanol, 98/2), obteniendo ciclopropilamida del 5-amino-2-metil-indolo-1-carboxiacido (490 mg, 64 %) en forma de un sólido de color naranja.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,136 (s, 1H), 5,84 (s a, 1H), 3,55 (s a, 1H), 2,89~2,86(m, 1H), 2,53 (s, 3H), 0,92~0,88(m, 2H), 0,71~0,69(m, 2H)

- 25 CLEM 230 (MH+)

[Ejemplo de preparación comparativo 2]

La síntesis de ciclopropilamida del 5-[2-(3R-hidroxi-pirolidin-1-carbonil)-tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino]-2-metil-indolo-1-carboxiacido



- 30 [Ejemplo de preparación comparativo 2-1]

El material de partida (0,1 g, 0,46 mmol) sintetizado por el procedimiento similar al ejemplo de síntesis 6 se disolvió en 5 ml de diclorometano y cloruro de tionilo (0,05 ml, 0,70 mol) y se añadió 1 gota de dimetilformamida, seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. Después de eliminar el disolvente en el reactante por destilación al vacío, se añadió lentamente R-3-pirolidinol (45 mg, 0,51 mmol) disuelto en 1 ml de diclorometano a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de eliminar el disolvente en el reactante por destilación al vacío, se realizó la cromatografía en columna (diclorometano/metanol, 98/2), obteniendo el intermedio (98 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 8,73 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,69 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,08 (s a, 1H), 4,40~4,34(m, 1H), 4,02~3,95(m, 2H), 3,69~3,59(m, 2H), 2,05~1,94(m, 2H)  
40 CLEM 283(MH+)

[Ejemplo de preparación comparativo 2-2]

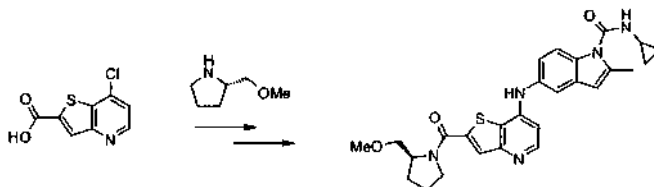
- 45 El intermedio obtenido (97 mg, 0,34 mmol) y el compuesto obtenido en el ejemplo de síntesis 1 para el compuesto de control (87 mg, 0,38 mmol) se disolvieron en 0,6 ml de diclorometano y 6 ml de etanol y se añadieron 0,08 ml de HCl 4 M/dioxano, seguido de calentamiento a reflujo durante 20 horas. Después de eliminar el disolvente en el reactante por destilación al vacío, se realizó la cromatografía en columna (diclorometano/metanol, 97/3), obteniendo el compuesto del título (100 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,11 (s a, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 39,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,10 (8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, 4,8 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35

(d, J = 33 Hz, 1H), 3,95~3,90(m, 2H), 3,64~3,55(m, 2H), 3,46~3,44(m, 1H), 2,88~2,82(m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,03~1,85(m, 2H), 0,77~0,76(m, 2H), 0,69~0,64(m, 2H)  
CLEM 476(MH+)

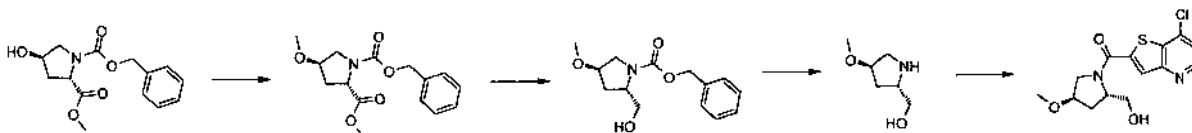
[Ejemplo de preparación comparativo 3]

- 5 La síntesis de ciclopropilamida del 5-(2-[(S)-2-(metoximetil)pirolidin-1-carbonil]tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)-2-metilindolo-1-carboxiácido



- 10 El compuesto del título se obtuvo por el procedimiento similar del ejemplo de síntesis 2 para el compuesto de control.  
RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,12 (s a, 1H), 4,49 (s a, 1H), 3,87~3,83(m, 2H), 3,65~3,61 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,96~2,92(m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,08~1,79(m, 5H), 0,98~0,92(m, 2H), 0,88~0,86(m, 2H) CLEM 504(MH+)

[Ejemplo de preparación comparativo 4]



- 15 Se disolvió 1-bencil éster 2-metil éster del (2S, 4R)-4-hidroxipirolidin-1,2-dicarboxiácido (1,6 g, 6,03 mmol) en 16 ml de acetona y después se añadieron óxido de plata (4,7 g, 20,50 mol) y yodometano (1,3 ml, 21,10 mmol) seguido de agitación a 57 °C durante 8 horas. Después de eliminar óxido de plata usando celite, la mezcla de reacción se lavó con metanol y se concentró al vacío. Se realizó la cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano, 1/9), obteniendo 1-bencil éster 2-metil éster del (2S, 4R)-4-metoxipirolidin-1,2-dicarboxiácido (1,53 g, 87 %) en forma de un aceite.

20 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,31~7,23(m, 5H), 5,22~5,00(m, 2H), 4,44~4,40(m, 1H), 4,10~4,02(m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,29 (s a, 3H), 2,42~2,30 (m, 1H)

- 25 Se disolvió 1-bencil éster 2-metil éster del (2S, 4R)-4-metoxipirolidin-1,2-dicarboxiácido (1,53 g, 5,25 mmol) en 7 ml de tetrahidrofurano y se añadieron lentamente 3,15 ml de borohidruro de litio (2,0 M/THF) a 0 °C, seguido de agitación durante 4 horas.

Después de la terminación de la reacción añadiendo 1 ml de bicarbonato sódico saturado, la mezcla de reacción se extrajo usando acetato de etilo y bicarbonato sódico y después se concentró al vacío. Se realizó la cromatografía en columna (acetato de etilo/n-hexano, 1/9), obteniendo éster bencílico (2S, 4R)-2-hidroxi-4-metoxipirolidin-1-carboxiácido (1,3 g, 93 %) en forma de un aceite transparente.

30 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,51~7,38 (m, 5H), 5,24~5,00(m, 2H), 4,45~4,40(m, 1H), 4,23~4,18(m, 2H), 3,95~3,73(m, 3H), 3,51~3,42(m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,22~2,14 (m, 1H)

- 35 Se disolvió éster bencílico del (2S, 4R)-2-hidroxi-4-metoxipirolidin-1-carboxiácido (1,25 g, 4,71 mmol) en metanol y se añadió Pd al 10 %/C, seguido de agitación durante 15 horas. Después de eliminar el Pd usando celite y la concentración al vacío, se obtuvo ((2S, 4R)-4-metoxipirolidin-2-il)metanol (606 mg, 98 %). RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 4,11~4,08(m, 2H), 4,00~3,98(m, 1H), 3,82~3,79(m, 1H), 3,51~3,49(m, 1H), 3,41~3,88(m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,17~2,14(m, 1H), 2,03~1,99 (m, 1H)

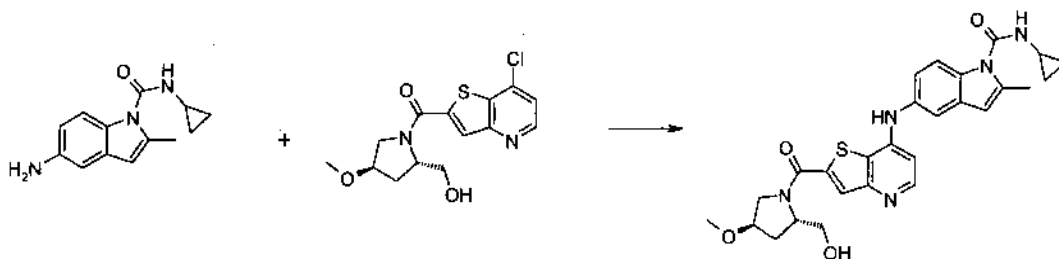
El compuesto del título se obtuvo a partir de ((2S, 4R)-4-metoxipirolidin-2-il) metanol usando el procedimiento similar al ejemplo de síntesis 2 para el compuesto de control.

40 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,61~4,57(m, 1H), 4,12~4,05(m, 2H), 4,01 (s a, 1H), 3,94~3,87(m, 2H), 3,77~3,74(s a, 1H) 3,28(s, 3H), 2,34~2,30(m, 1H), 1,87~1,82 (m, 1H)

CLEM 327 (MH+)

[Ejemplo de preparación comparativo 5]

- 45 La síntesis de ciclopropilamida del 5-[2-((2S, 4R)-2-hidroxi-4-metoxi-pirolidin-1-carbonil)-benzo[b]tiofeno-7-ilamino]-2-metil-indolo-1-carboxiácido



El compuesto del título mostrado anteriormente se obtuvo por los procedimientos similares al ejemplo de síntesis 2-2 para el compuesto de control a partir del compuesto (22 mg, 0,09 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis 1 para el compuesto de control y el compuesto (28 mg, 0,08 mmol) sintetizado en el ejemplo de síntesis 4 para el compuesto de control. RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,94 (s, 1H), 8,58 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,86 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,28 (s a, 1H), 4,09 (s a, 1H), 3,95~3,89(m, 2H), 3,78~3,75(m, 1H), 3,60~3,58(m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,94~2,89(m, 1H), 2,56 (m, 3H), 2,15 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 0,84~0,82(m, 2H), 0,74~0,71 (m, 2H) CLEM 520 (MH+)

10 **<Ejemplo experimental 1> Medición in vitro de la actividad inhibidora contra las tirosina cinasas de la familia c-Src y de la familia del receptor del dominio discoidina.**

Los compuestos representados como fórmula química 1 y los tres compuestos de control para comparación se ensayaron para determinar su actividad inhibidora in vitro contra c-Src, Hck, Fgr, Lyn tirosina cinasa de la tirosina cinasa de la familia de Src que desempeña un papel central en la activación de diversas células inflamatorias. Además, los compuestos representados como fórmula química 1 y los tres compuestos de control para la comparación se analizaron para determinar su actividad inhibidora in vitro frente a la actividad de tirosina cinasa de la familia de receptores del dominio discoidina, DDR1 y DDR2 que también se sabe que desempeñan un papel importante en la activación de algunas células inmunes y células alfa de músculo liso, y fibroblastos. Las proteínas de tirosina cinasa recombinantes humanas de c-Src, Hck, Fgr Lyn utilizadas en los experimentos se purificaron en células de insecto mediante un procedimiento convencional después de su expresión usando el sistema de expresión de baculovirus. Las proteínas del dominio DDR1 y DDR2 cinasa fusionadas con Glutación-S-transferasa (GST) se usaron después de su activación y purificación de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento anterior (Yang K. y col., J Biol Chem. ; 280(47): 39058-66, 2005). Más específicamente, el fragmento del dominio cinasa del sitio expuesto al citoplasma en la proteína DDR1 y DDR2 humana en su totalidad se fusionó con la proteína GST y la proteína c-Src se coexpresó en células de insecto usando un sistema de expresión de baculovirus convencional para activar el dominio tirosina cinasa DDR1 y DDR2 fusionado a GST y las proteínas cinasa activadas se purificaron mediante el procedimiento de cromatografía en columna usando perlas de glutatión-agarosa. La medición de la actividad inhibidora frente a las cinasas mencionadas anteriormente se midió en la mezcla de reacción de inhibición de cinasas que contenía 2 ul de proteína cinasa purificada (10-50 ng), Tris-HCl 20 mM, pH 8,0, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, ditiotretitol 0,5 mM, ATP 0,01 mM, 4 ug de sustrato de péptido poli(D<sub>4</sub>Y)<sub>n</sub> (Promega), 0,2 uCi de <sup>32</sup>P-ATP y cada compuesto mostrado en la tabla 1. La mezcla se incubó durante 15 min a 30 °C y después la reacción se terminó añadiendo medio volumen de solución al 30 % de ácido fosfórico. Posteriormente, la solución de la mezcla de reacción se manchó en una membrana recubierta con avidina (Promega). Esta membrana se lavó usando fosfato 50 mM, solución 0,1 N de tampón NaCl (pH 6,0) durante 10 min 5 veces y luego se cuantificó la radioactividad de cada mancha utilizando un analizador de imágenes BAS (Fuji).

La Tabla 1 muestra el % de inhibición de los compuestos descritos en la realización preferida y los tres compuestos de control usados para la comparación a la concentración de 1 uM contra c-Src, Hck, Fgr, Lyn, DDR1 y DDR2 tirosina cinasa.

[Tabla 1]

compuesto	c-Src	Hck	Fgr	Lyn	DDR1	DDR2
LCB 03-0008	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0013	>70 %	>70 %	>60 %	>70 %	>60 %	>60 %
LCB 03-0015	>60 %	>60 %	>60 %	>60 %	>20 %	>20 %
LCB 03-0016	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>20 %	>20 %
LCB 03-0017	>60 %	>60 %	>60 %	>60 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0018	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %

ES 2 647 586 T3

(continuación)

<b>compuesto</b>	<b>c-Src</b>	<b>Hck</b>	<b>Fgr</b>	<b>Lyn</b>	<b>DDR1</b>	<b>DDR2</b>
LCB 03-0019	>60 %	>60 %	>60 %	>60 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0020	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>60 %	>60 %
LCB 03-0021	>50 %	>60 %	>60 %	>60 %	>30 %	>30 %
LCB 03-0022	>60 %	>60 %	>60 %	>60 %	>10 %	>10 %
LCB 03-0023	>40 %	>40 %	>40 %	>40 %	>60 %	>60 %
LCB 03-0024	>30 %	>30 %	>30 %	>30 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0026	>60 %	>60 %	>60 %	>40 %	>20 %	>20 %
LCB 03-0027	>40 %	>40 %	>40 %	>40 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0028	>30 %	>30 %	>30 %	>30 %	>50 %	>50 %
LCB 03-0029	>60 %	>60 %	>60 %	>60 %	>20 %	>20 %
LCB 03-0030	>40 %	>30 %	>30 %	>40 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0031	>40 %	>40 %	>40 %	>30 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0032	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0033	>60 %	>60 %	>60 %	>60 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0034	>80 %	>70 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0035	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0036	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0037	>80 %	>80 %	>70 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0038	>60 %	>50 %	>50 %	>60 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0039	>50 %	>50 %	>50 %	>50 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0040	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0041	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0042	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0043	>30 %	>30 %	>30 %	>30 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0044	>30 %	>30 %	>30 %	>30 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0045	>30 %	>20 %	>20 %	>30 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0046	>30 %	>30 %	>30 %	>30 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0047	>30 %	>30 %	>30 %	>20 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0049	>40 %	>40 %	>40 %	>40 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0050	>40 %	>40 %	>40 %	>40 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0051	N/D	N/D	N/D	N/D	>80 %	>80 %
LCB 03-0052	>60 %	>60 %	>50 %	>60 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0053	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>80 %	>80 %

ES 2 647 586 T3

(continuación)

<b>compuesto</b>	<b>c-Src</b>	<b>Hck</b>	<b>Fgr</b>	<b>Lyn</b>	<b>DDR1</b>	<b>DDR2</b>
LCB 03-0054	>60 %	>60 %	>60 %	>50 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0055	>50 %	>50 %	>50 %	>50 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0056	>50 %	>50 %	>50 %	>50 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0057	>50 %	>50 %	>50 %	>50 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0058	>40 %	>40 %	>40 %	>40 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0059	>50 %	>50 %	>50 %	>50 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0060	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0061	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0062	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0063	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0064	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0065	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0066	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0067	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0068	N/D	N/D	N/D	N/D	>80 %	>80 %
LCB 03-0069	N/D	N/D	N/D	N/D	>50 %	>50 %
LCB 03-0070	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0071	N/D	N/D	N/D	N/D	>70 %	>70 %
LCB 03-0072	N/D	N/D	N/D	N/D	>80 %	>80 %
LCB 03-0073	>30 %	>30 %	>30 %	>30 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0074	>30 %	>30 %	>30 %	>30 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0075	>30 %	>30 %	>30 %	>30 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0076	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0079	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0080	>60 %	>60 %	>60 %	>60 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0082	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	N/D	N/D
LCB 03-0083	>60 %	>60 %	>60 %	>60 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0084	>60 %	>60 %	>60 %	>60 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0085	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0086	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0087	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0088	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>90 %	>90 %
LCB 03-0089	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %

(continuación)

compuesto	c-Src	Hck	Fgr	Lyn	DDR1	DDR2
LCB 03-0090	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0091	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0092	>60 %	>60 %	>50 %	>60 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0093	>60 %	>60 %	>60 %	>60 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0094	>60 %	>60 %	>60 %	>60 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0095	>60 %	>50 %	>60 %	>60 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0097	>30 %	>30 %	>30 %	>30 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0098	>30 %	>30 %	>30 %	>30 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0099	>30 %	>30 %	>30 %	>30 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0100	>30 %	>30 %	>30 %	>30 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0101	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0102	>60 %	>60 %	>60 %	>60 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0103	>50 %	>50 %	>50 %	>50 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0104	>50 %	>50 %	>50 %	>50 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0105	>50 %	>50 %	>50 %	>50 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0106	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0107	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0108	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0109	>70 %	>70 %	>70 %	>70 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0110	>90 %	>80 %	>80 %	>90 %	>90 %	>90 %
LCB 03-0111	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>90 %	>90 %
LCB 03-0112	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %	>80 %
LCB 03-0113	>50 %	>50 %	>50 %	>50 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0114	>50 %	>50 %	>50 %	>50 %	>70 %	>70 %
LCB 03-0115	>50 %	>50 %	>50 %	>50 %	>70 %	>70 %
Compuesto de control 1	<20 %	<20 %	<20 %	<20 %	<20 %	<20 %
Compuesto de control 2	<20 %	<20 %	<20 %	<20 %	<20 %	<20 %
Compuesto de control 3	<20 %	<20 %	<20 %	<20 %	<20 %	<20 %
(>; más de <; menos de, ND; no determinado)						

5 Se descubrió que los compuestos de la presente invención mostrados en la tabla 1 inhiben la actividad de la tirosina cinasa de la familia Src en promedio más del 65 % a la concentración de 1 uM. Especialmente, los compuestos de LCB 03-0032 ~ 37, LCB 03-0040 ~ 42, LCB 03-0060 ~ 67, LCB 03-0070, LCB 03-0076, LCB 03-0079 ~ 95, LCB 03-0107-112 que tienen caracteres estructurales comunes generalmente mostraron un alto efecto de inhibición en más del 70-80 % de inhibición. Por otro lado, los tres compuestos de control usados para la comparación mostraron una capacidad de inhibición de menos del 20 % frente a las tirosina cinasas de la familia Src en comparación con los compuestos de la realización preferida en la presente invención mostrados en la tabla 1. Además, los compuestos

mostrados en la tabla 1 en la presente invención inhibieron la actividad de las tirosina cinasas de la familia del receptor del dominio discoidina en un promedio de más del 70 % a la concentración de 1  $\mu$ M. Especialmente, los compuestos de LCB 03-0032~37, LCB 03-0040-68, LCB 03-0070, LCB 03-0072-80, LCB 03-0083-99, LCB 03-0107-112 que tienen caracteres estructurales comunes generalmente mostraron un alto efecto de inhibición en más del 70-80 % de inhibición. Por otro lado, los tres compuestos de control usados para comparación mostraron una baja capacidad de inhibición en menos del 20 % frente a las tirosina cinasas de la familia de receptores de dominio discoidina en comparación con los compuestos de la realización preferida en la presente invención mostrados en la tabla 1. Estos hechos mostraron que los compuestos de la presente invención que son derivados que tienen un farmacóforo común tal como hidroxianilino pirimidina o hidroxianilino piridina generalmente tienen una fuerte actividad inhibitoria contra las tirosina cinasas de la familia del receptor del dominio discoidina y las tirosina cinasas de la familia Src. Por el contrario, los compuestos de control usados para la comparación tienen un mecanismo de acción farmacéutico significativamente diferente de los compuestos de la presente invención, ya que estos compuestos de control tienen una actividad de inhibición débil contra las tirosina cinasas de la familia de Src o discoidina. A partir de estos hechos, se puede concluir que los compuestos de la presente invención son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias debido a su supresión eficaz de la actividad de tirosina cinasa de Src asociada con enfermedades inflamatorias, y particularmente estos compuestos pueden usarse eficazmente para la supresión de las enfermedades inflamatorias que acompañan a la fibrosis e hipertrofia del tejido por fibroblastos activados, células epiteliales y/o células del músculo liso alfa, ya que inhiben conjuntamente la actividad de la tirosina cinasa de la familia del receptor del dominio discoidina, que es importante para las activaciones de fibroblastos, células epiteliales o células alfa de músculo liso.

**<Ejemplo experimental 2> La medición de la actividad de inhibición contra la síntesis de óxido nítrico (NO) y TNF- $\alpha$  en macrófagos activados por tratamiento con LPS (lipo-poli-sacárido).**

Cuando se trata LPS en experimentos in vivo e in vitro, el aumento de citocinas inmunes tales como TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12 e iNOS (óxido nítrico sintasa inducible) que producen NO se inducen principalmente en células de macrófagos. Actualmente, se considera que los compuestos para suprimir la síntesis de dichos inmunomoduladores inflamatorios tienen una actividad antiinflamatoria. Los compuestos de la presente invención se trataron en macrófagos activados para medir la actividad inhibitoria frente a la síntesis de TNF- $\alpha$  y NO en el experimento in vitro. Específicamente, los macrófagos J744A.1 se cultivaron en placas de 24 pocillos usando medio DMEM que contenía FBS al 10 %. Después de reemplazar el medio de cultivo con DMEM complementado con FBS al 1 %, los compuestos de la realización preferida se trataron a la concentración de 10  $\mu$ M, después se trataron 100 ng/ml de LPS después de 30 minutos. Tomada con el medio de cultivo después de 6 horas, la cantidad de TNF- $\alpha$  sintetizado se cuantificó usando un kit de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (R & D Systems). En comparación con la cantidad de TNF- $\alpha$  sintetizado sin el tratamiento del compuesto, la cantidad reducida por el tratamiento de cada compuesto se describió como el % de inhibición en la tabla 2.

[Tabla 2]

compuesto	Inhibición (%)	compuesto	Inhibición (%)
LCB03-0008	67	LCB03-0070	77
LCB03-0015	71	LCB03-0072	59
LCB03-0018	68	LCB03-0076	90
LCB03-0030	80	LCB03-0079	67
LCB03-0032	77	LCB03-0080	59
LCB03-0033	59	LCB03-0082	77
LCB03-0034	75	LCB03-0083	62
LCB03-0035	65	LCB03-0084	64
LCB03-0036	61	LCB03-0085	74
LCB03-0037	73	LCB03-0086	68
LCB03-0038	85	LCB03-0087	68
LCB03-0039	80	LCB03-0088	73
LCB03-0040	84	LCB03-0089	71
LCB03-0041	87	LCB03-0090	63

(continuación)

compuesto	Inhibición (%)	compuesto	Inhibición (%)
LCB03-0042	98	LCB03-0091	68
LCB03-0048	42	LCB03-0092	64
LCB03-0049	57	LCB03-0093	53
LCB03-0053	83	LCB03-0094	56
LCB03-0054	77	LCB03-0101	71
LCB03-0057	64	LCB03-0106	63
LCB03-0058	58	LCB03-0107	45
LCB03-0059	74	LCB03-0108	53
LCB03-0060	78	LCB03-0109	56
LCB03-0061	91	LCB03-0110	64
LCB03-0062	82	LCB03-0111	57
LCB03-0063	85	LCB03-0112	46
LCB03-0064	73	Compuesto de control 1	16
LCB03-0065	79	Compuesto de control 2	39
LCB03-0066	93	Compuesto de control 3	19
LCB03-0067	83		

Los compuestos de la presente invención inhibieron la síntesis de TNF-alfa a la concentración de 10  $\mu$ M como se muestra en la Tabla 2. Especialmente, los compuestos de LCB 03-0032~37, LCB 03-0040~68, LCB 03-0070, LCB 03-0072~80, LCB 03-0083~99, LCB 03-0107-112 que tienen caracteres estructurales comunes mostraron alrededor del 70 % o un mayor efecto inhibitorio y el compuesto de LCB 03-0108~0111 que tiene una característica estructural común también mostró la actividad inhibitoria en más del 50 %. Sin embargo, los tres compuestos de control usados para la comparación mostraron significativamente menos actividades inhibitorias contra la síntesis de TNF-alfa en comparación con los compuestos de la presente invención como se muestra en la Tabla 2. A partir de estos hechos, se puede concluir que los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias debido a su supresión eficaz de la producción de TNF-alfa que está directamente asociada con las enfermedades inflamatorias. Asimismo, el macrófago J744A.1 activado por el mismo procedimiento que se ha mencionado anteriormente se cultivó durante 24 horas y se mezclaron 100  $\mu$ l del medio de cultivo con el mismo volumen de reactivo de Griess. La absorbancia a 540 nm de longitud de onda se estimó después de 15 minutos para medir la cantidad relativa de óxido nítrico sintetizado (NO) en el macrófago. En comparación con la cantidad de NO sin tratamiento del compuesto, la cantidad reducida de NO por cada tratamiento del compuesto se describió como el % de inhibición en la tabla 3.

[Tabla 3]

Compuesto	Inhibición (%)	Compuesto	Inhibición (%)
LCB03-0008	87	LCB03-0070	90
LCB03-0017	82	LCB03-0072	76
LCB03-0018	89	LCB03-0073	85
LCB03-0030	96	LCB03-0076	91
LCB03-0032	92	LCB03-0079	74
LCB03-0033	77	LCB03-0080	78
LCB03-0034	90	LCB03-0082	90



(continuación)

Compuesto	Inhibición (%)	Compuesto	Inhibición (%)
LCB03-0035	91	LCB03-0083	71
LCB03-0036	81	LCB03-0084	85
LCB03-0037	93	LCB03-0085	93
LCB03-0038	88	LCB03-0086	72
LCB03-0039	80	LCB03-0087	83
LCB03-0040	93	LCB03-0088	97
LCB03-0041	91	LCB03-0089	86
LCB03-0042	91	LCB03-0090	90
LCB03-0043	66	LCB03-0091	92
LCB03-0047	56	LCB03-0092	90
LCB03-0049	88	LCB03-0093	79
LCB03-0053	94	LCB03-0094	77
LCB03-0054	92	LCB03-0095	59
LCB03-0057	87	LCB03-0101	76
LCB03-0058	80	LCB03-0102	97
LCB03-0059	88	LCB03-0107	81
LCB03-0060	93	LCB03-0108	92
LCB03-0061	92	LCB03-0109	90
LCB03-0062	93	LCB03-0110	97
LCB03-0063	89	LCB03-0111	92
LCB03-0064	79	LCB03-0112	81
LCB03-0065	84	Compuesto de control 1	32
LCB03-0066	87	Compuesto de control 2	45
LCB03-0067	85	Compuesto de control 3	21

Los compuestos de la presente invención inhibieron la síntesis de NO a la concentración de 10  $\mu$ M como se muestra en la Tabla 3. Especialmente, los compuestos de LCB 03-0030, LCB 03-0031~38, LCB 03-0040~42, LCB 03-0053~54, LCB 03-0060-67, LCB 03-0070, LCB 03-0076, LCB 03-0082, LCB 03-0084~94, y LCB 03-0107-112 que tienen caracteres estructurales comunes mostraron en general alrededor del 80 % o mayores efectos inhibidores. Sin embargo, los tres compuestos de control usados para la comparación mostraron significativamente menos actividades inhibitorias contra la síntesis de NO en comparación con los compuestos de la presente invención como se muestra en la Tabla 3. Estos hechos demuestran que los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias debido a su supresión eficaz de TNF-alfa y/o NO que son moduladores inflamatorios importantes asociados con las enfermedades inflamatorias. Además, tal actividad de los compuestos en la presente invención es superior a los de los tres compuestos de control utilizados para la comparación.

**<Ejemplo experimental 3> La medición de la actividad de inhibición contra el aumento de la expresión de la proteína actina del músculo liso alfa o la migración celular en fibroblastos activados estimulados por colágeno tipo 1 y TGF- $\beta$ 1.**

Cuando los fibroblastos, las células epiteliales y las células del músculo liso alfa se convierten en miofibroblastos por activación, una de las características es que la expresión de la proteína de actina del músculo liso  $\alpha$  se aumenta.

Además, las células de mioblastos con la expresión aumentada de actina de músculo liso  $\alpha$  tienen el carácter de una migración aumentada. Estos fenómenos aparecen junto con la activación de células inflamatorias y se sabe que las células activadas de tipo mioblástico contribuyen directamente a la patología de las enfermedades inflamatorias. Los inventores confirman que la expresión de alfa actina del músculo liso aumenta mucho mediante transferencia western en el lisado celular usando su anticuerpo específico cuando las células fibroblásticas de la piel aisladas del ratón Balb/C se trataron con 10 ng/ml de TGF- $\beta$ 1 durante 48 horas después que se colocaran en placas en una placa de cultivo de 24 pocillos recubierta con 200  $\mu$ l de colágeno de tipo I 100  $\mu$ g/ml. En este experimento, el nivel de expresión de la actina de músculo liso alfa puede cuantificarse midiendo la densidad de la banda de proteína de actina del músculo liso  $\alpha$  con un densitómetro después de desarrollar la película de rayos X de la señal de quimioluminiscencia en el experimento de transferencia Western. En este experimento, el grado de inhibición frente al aumento de la actina del músculo liso  $\alpha$  en el tratamiento de 0,5  $\mu$ M de cada compuesto se mostró como el % de inhibición por comparación con el grado de inhibición sin tratamiento de los compuestos.

[Tabla 4]

compuesto	Inhibición (%)	compuesto	Inhibición (%)
LCB03-0032	56	LCB03-0084	57
LCB03-0033	60	LCB03-0085	51
LCB03-0034	67	LCB03-0086	33
LCB03-0035	55	LCB03-0087	29
LCB03-0036	63	LCB03-0088	52
LCB03-0037	55	LCB03-0089	25
LCB03-0040	55	LCB03-0090	44
LCB03-0041	66	LCB03-0091	39
LCB03-0042	69	LCB03-0092	37
LCB03-0059	56	LCB03-0093	43
LCB03-0060	65	LCB03-0094	41
LCB03-0061	68	LCB03-0095	37
LCB03-0062	64	LCB03-0097	45
LCB03-0063	61	LCB03-0098	51
LCB03-0064	66	LCB03-0099	39
LCB03-0065	58	LCB03-0107	71
LCB03-0066	75	LCB03-0108	75
LCB03-0067	49	LCB03-0109	67
LCB03-0070	42	LCB03-0110	82
LCB03-0072	39	LCB03-0111	79
LCB03-0076	57	LCB03-0112	71
LCB03-0079	61	Compuesto de control 1	16
LCB03-0080	62	Compuesto de control 2	22
LCB03-0083	55	Compuesto de control 3	8

Tal como se muestra en la Tabla 4, los compuestos de la presente invención inhiben la expresión de la proteína de actina del músculo liso  $\alpha$  a la concentración de 0,5  $\mu$ M y el promedio de inhibición fue del 55,3 %. Especialmente, los compuestos de LCB 03-0032 ~ 37, LCB 03-0040 ~ 42, LCB 03-0059 67, LCB 03-0070, 03-0076 LCB, LCB 03-0079 ~ 80, LCB 03-0083 ~ 85, LCB 03-0088, LCB 03-0107 ~ 112 que tienen caracteres estructurales comunes mostraron en

general alrededor del 60 % o mayores efectos inhibidores. Sin embargo, los tres compuestos de control usados para comparación mostraron actividades inhibitoras significativamente menores como se muestran en la tabla 4 en comparación con los compuestos de la presente invención en la misma condición experimental.

- 5 Dado que los fibroblastos activados por colágeno y TGF- $\beta$ 1 mostraron un aumento de la migración, se midió la actividad inhibitora contra la migración por los compuestos de la presente invención. El cultivo de alta densidad de fibroblastos de piel de ratón en una placa de cultivo de 6 pocillos recubiertos con colágeno usando medio DMEM que contenía FBS al 10 % se dejó crecer durante una noche hasta un cultivo monocapa de casi el 100 % de confluencia al día siguiente. La línea recta de ancho regular se hizo usando una punta de micropipeta para una herida por arañazo en el cultivo monocapa, y después el cultivo se intercambié a medio DMEM y se incubó con 10 ng/ml de TGF- $\beta$ 1 en una incubadora de cultivo celular a 37 °C durante 24 horas. Las células cultivadas se fijaron usando formalina y se tiñeron con cristal violeta. Se tomaron fotografías con una ampliación de 100x en cinco ubicaciones seleccionadas al azar en el sitio de la herida por arañazo de cada placa de cultivo teñida, y después se contó y se promedió el número de células movidas al área de la herida por arañazo. El número medio reducido de células migradas en el sitio de la herida tratando el compuesto de la presente invención mostrado en la tabla 5 se representó como el % de inhibición de cada compuesto en la tabla 5 cuando el número promedio de las células migradas sin tratamiento del compuesto fue asignado en un 100 %.
- 10
- 15

[Tabla 5]

compuesto	Inhibición (%)	compuesto	Inhibición (%)
LCB03-0032	35	LCB03-0084	36
LCB03-0033	30	LCB03-0085	35
LCB03-0034	32	LCB03-0086	21
LCB03-0035	31	LCB03-0087	24
LCB03-0036	39	LCB03-0088	27
LCB03-0037	37	LCB03-0089	19
LCB03-0040	43	LCB03-0090	26
LCB03-0041	39	LCB03-0091	39
LCB03-0042	46	LCB03-0092	28
LCB03-0059	29	LCB03-0093	31
LCB03-0060	42	LCB03-0094	29
LCB03-0061	44	LCB03-0095	23
LCB03-0062	41	LCB03-0097	34
LCB03-0063	36	LCB03-0098	34
LCB03-0064	41	LCB03-0099	29
LCB03-0065	35	LCB03-0107	58
LCB03-0066	54	LCB03-0108	56
LCB03-0067	33	LCB03-0109	48
LCB03-0070	30	LCB03-0110	65
LCB03-0072	27	LCB03-0111	58
LCB03-0076	45	LCB03-0112	38
LCB03-0079	41	Compuesto de control 1	17
LCB03-0080	41	Compuesto de control 2	14
LCB03-0083	33	Compuesto de control 3	11

Tal como se muestra en la Tabla 5, los compuestos de la presente invención inhiben la migración del fibroblasto activado a la concentración de 0,5 uM y el promedio de la inhibición fue del 36,9 %. Especialmente, los compuestos de LCB 03-0032, LCB 03-0036~37, LCB 03-0040~42, LCB 03-0060-67, LCB 03-0076, LCB 03-0079~80, LCB 03-0084~85, LCB 03-0091 y LCB 03-0107-112 que tienen caracteres estructurales comunes generalmente mostraron alrededor del valor de inhibición promedio o superior. Sin embargo, los tres compuestos de control usados para la comparación mostraron actividades inhibitoras significativamente disminuidas cuando se compararon con los compuestos de la presente invención como se muestra en la tabla 5 en la misma condición experimental. Estos resultados indican que los compuestos de la presente invención muestran una excelente eficacia para la supresión frente a la activación de fibroblastos en el tipo de células de mioblastos. Sin embargo, los tres compuestos de control para la comparación tienen una actividad de inhibición significativamente menor. Por lo tanto, se puede considerar que los compuestos de la presente invención muestran una eficacia preventiva y/o terapéutica para enfermedades inflamatorias, tratamiento de heridas o formación de cicatrices que están asociadas con células de mioblastos activadas.

**<Ejemplo experimental 4> Medición de la eficacia antiinflamatoria en un modelo inflamatorio de piel de ratón inducida por oxazolona.**

Los compuestos de la presente invención se evaluaron para determinar su actividad antiinflamatoria eficaz usando un modelo animal inflamatorio de la piel de orejas de ratón Balb/C de 8 semanas de edad inducida por oxazolona. Primero, se sensibilizaron ratones Balb/C de 8 semanas aplicando 50 ul de oxazolona al 3 % disuelta en acetona:aceite de oliva (4:1) en una zona dorsal afeitada durante dos días consecutivos. Después de 4 días, el espesor de la oreja se midió usando un calibre para determinar el valor de espesor de la oreja antes de la inducción de la inflamación. Posteriormente, se aplicaron 20 ul del 0,1 % de cada compuesto disuelto en etanol al lado interno y externo de la oreja. Después de 30 minutos, se aplicaron los 20 ul de oxazolona al 0,5 % disueltos en acetona:aceite de oliva (4:1) al lado interno y externo de la oreja del ratón. Después de 36 horas, se midió el espesor de la oreja para determinar el aumento del grosor inducido por inflamación. Dado que el aumento de la cantidad de espesor de la oreja en el grupo tratado con 20 ul de la solución de vehículo solamente se asignó como del 100 %, el aumento de la cantidad de espesor de la oreja en el grupo tratado con cada compuesto se representó también como el % de valor. El valor promedio se obtuvo en cada grupo (n = 4). A partir de este experimento, se obtuvo el % de supresión frente al aumento del espesor de la oreja que es proporcional al grado de inflamación y se muestra en la tabla 6 cuando se trataron respectivamente el 0,1 % de los compuestos de la presente invención y los tres compuestos de control.

[Tabla 6]

compuesto	Inhibición (%)	compuesto	Inhibición (%)
LCB03-0032	27	LCB03-0080	53
LCB03-0033	22	LCB03-0083	47
LCB03-0034	29	LCB03-0084	49
LCB03-0035	31	LCB03-0085	53
LCB03-0036	28	LCB03-0086	48
LCB03-0037	33	LCB03-0087	43
LCB03-0040	31	LCB03-0088	51
LCB03-0041	29	LCB03-0089	59
LCB03-0042	33	LCB03-0090	56
LCB03-0059	59	LCB03-0091	49
LCB03-0060	66	LCB03-0092	47
LCB03-0061	55	LCB03-0093	51
LCB03-0062	57	LCB03-0094	49
LCB03-0063	51	LCB03-0095	43
LCB03-0064	63	LCB03-0107	59
LCB03-0065	52	LCB03-0108	63

(continuación)

compuesto	Inhibición (%)	compuesto	Inhibición (%)
LCB03-0066	67	LCB03-0109	52
LCB03-0067	54	LCB03-0110	72
LCB03-0070	55	LCB03-0111	71
LCB03-0072	48	LCB03-0112	68
LCB03-0076	54	Compuesto de control 1	3
LCB03-0079	51	Compuesto de control 3	22

Tal como se muestra en la Tabla 6, los compuestos de la presente invención inhiben la inflamación en la oreja del ratón a la concentración del 0,1 % y el promedio de la inhibición fue del 49,4 %. Especialmente, los compuestos de LCB 03-0059~67, LCB 03-0070, LCB 03-0072, LCB 03-0076, LCB 03-0079-80, LCB 03-0093-94, LCB 03-0107-112 que tienen caracteres estructurales comunes generalmente mostraron una alta actividad inhibidora de aproximadamente el 50 % o más. Los compuestos de la presente invención mostraron generalmente una actividad antiinflamatoria significativamente mayor que los dos compuestos de control usados para la comparación en la misma condición experimental. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención tienen una excelente actividad antiinflamatoria que es superior a los dos compuestos de control utilizados para la comparación.

10 **<Ejemplo experimental 5> La estimación de las actividades inhibidoras de LCB 03-0110 contra diversas tirosina cinasas.**

Con el fin de determinar la actividad inhibidora de LCB 03-0110, el representativo de los compuestos proporcionados por esta invención, contra diversas cinasas, se realizaron experimentos in vitro. La medición del valor de  $CI_{50}$  de compuestos contra diversas cinasas puede realizarse usando el procedimiento para medir la actividad de cinasa in vitro como se ha descrito en la realización preferida 1 anterior o por una compañía de CRO, por ejemplo, Reaction Biology Corp. (Palo Alto, Estados Unidos). La siguiente tabla 7 muestra el valor de  $CI_{50}$  de LCB 03-0110 contra diversas tirosina cinasas implicadas en la activación de diversas células inmunes.

[Tabla 7]

Cinasa	$CI_{50}$ (nM)	Cinasa	$CI_{50}$ (nM)
c-Src	1,3	Blk	50,7
Lck	21,6	Btk1	17,7
Lyn	4,3	Syk1	25,2
Fyn	2,3	VEGFR2	4,6
Sí	2,1	EPHA3	5,1
Fgr	3,7	FLT3	26,1
Hck	4,4		

Tal como se muestra en la Tabla 7, El valor de  $CI_{50}$  del compuesto LCB 03-0110 contra tirosina cinasa de la familia Src que desempeña un papel importante en la activación de células inmunes es de 1,3~50,7 nM. Este compuesto también se inhibe en gran medida frente a Syk1, Btk1, EphA3, y FLT3 tirosina cinasa, que desempeña un papel clave en la señalización de células inmunes dando valores de  $CI_{50}$  de 4,6 nM a 26,1 nM. Por lo tanto, estos resultados sugieren que este compuesto puede inhibir de forma eficaz la actividad de las cinasas implicadas en la activación de las células inmunes. Por lo tanto, dado que LCB 03-0110 y los compuestos similares en estructura y actividad al mismo, proporcionados por la presente invención, pueden inhibir eficazmente la actividad de Syk1, Btk1, EphA3 y FLT3 tirosina cinasa, así como la familia Src, que desempeña un papel importante en reacciones inflamatorias e inmunes, pueden ser útiles en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias o trastornos autoinmunes. Además, dado que LCB 03-0110 y los compuestos similares en estructura y actividad al mismo, proporcionados por la presente invención, pueden inhibir eficazmente la actividad de la tirosina cinasa de VEGFR2 que desempeña un papel importante en la neovascularización, pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de la retinopatía diabética.

**<Ejemplo experimental 6> La estimación de las actividades inhibitorias de LCB 03-0110 contra la síntesis de citocinas y NO en macrófagos activados.**

Como se describe en la realización preferida 2, el macrófago J774A.1 se estimuló con LPS después de tratarse con diversas concentraciones del compuesto LCB 03-0110. Después de 6 horas, el medio de cultivo se recogió para cuantificar TNF-alfa, IL-6, e IL-12 mediante un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas y, después de 24 horas, se recogió el medio de cultivo para cuantificar la cantidad de síntesis de NO. Estos resultados se mostraron en la figura 1. Tal y como se muestra en la figura 1, la concentración del compuesto LCB 03-0110 requerida para inhibir la síntesis de TNF-alfa y NO en un 50 % fue de aproximadamente 2  $\mu\text{M}$  y su concentración para inhibir la síntesis de IL-6 en un 50 % fue de aproximadamente 7  $\mu\text{M}$ . En particular, en el caso de la síntesis de IL-12, el tratamiento del compuesto LCB 03-0110 a la concentración de 1  $\mu\text{M}$  inhibió su inducción de síntesis por LPS en casi el 100 %.

A partir de los datos, LCB 03-0110 y los compuestos similares en estructura y actividad al mismo, proporcionados por la presente invención, pueden suprimir eficazmente la expresión de las citocinas inmunes tales como TNF-alfa, IL-6 e IL-12 y mediadores inmunes inflamatorios tal como NO. Por lo tanto, pueden ser útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

**15 <Ejemplo experimental 7> La estimación de actividades inhibitorias de LCB 03-0110 frente a COX-2, y la síntesis de proteína iNOS en macrófagos activados por LPS.**

Se realizaron experimentos in vitro para estimar la inhibición frente a la expresión inducida de COX-2 e iNOS en macrófagos cuando se trataron diversas concentraciones de LCB 03-0110 de la presente invención. Como la realización preferida, el macrófago J744A.1 se trató con diversas concentraciones de LCB 03-0110. Después de 30 minutos, se añadieron 100 ng/ml de LPS y las células se incubaron adicionalmente durante 24 horas. El lisado celular se preparó a partir de las células cultivadas y se mezcló con el mismo volumen de tampón Laemmli 2X, seguido de ebullición durante dos minutos. Se sometió una cantidad igual de lisados celulares totales a electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida al 10 % y se transfirieron a membranas de difluoruro de polivinilideno (PVDF). Usando anticuerpos, se realizó transferencia de Western para estimar la cantidad de expresión de COX-2 e iNOS. Tal y como se muestra en la figura 2, el tratamiento con LPS aumentó la expresión de iNOS y COX-2, pero LCB 03-0110 inhibió la síntesis de iNOS en un 50 % a 1  $\mu\text{M}$  y se inhibió la síntesis de COX-2 en un 50 % a 2  $\mu\text{M}$ . A partir de los datos, LCB 03-0110 y los compuestos similares en estructura y actividad al mismo, proporcionados por la presente invención, pueden suprimir eficazmente la expresión de iNOS y COX-2. Por lo tanto, pueden ser útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

**30 <Ejemplo experimental 8> La estimación de la actividad inhibitoria de LCB 03-0110 contra la migración de macrófagos.**

En las reacciones inflamatorias, los macrófagos activados responden a las quimiocinas para migrar al sitio inflamatorio y luego pueden reclutar más macrófagos en el sitio inflamatorio para hacer que la reacción inflamatoria continúe y se vuelva más fuerte. El experimento se realizó para determinar si LCB 03-0110 de la presente invención puede suprimir la migración aumentada del macrófago Raw264.7 activado por MCP-1. Como una realización preferida, se pusieron en placas  $10^5$  de células de macrófagos Raw264.7 en medio DMEM que contenía FBS al 1 % en la cámara superior del sistema de ensayo de migración de células transpocillo de 24 pocillos (Corning, Co.) y se trataron con 100 ng/ml de LPS solamente o junto con diversas concentraciones de LCB 03-0110. En la cámara inferior, se añadieron 20 ng/ml de MCP-1 al medio DMEM que contenía FBS al 1 %. Después de 8 horas de incubación, las células en el lado superior de la membrana se eliminaron con un hisopo de algodón y luego las células de macrófagos migradas en el lado inferior de la membrana se tiñeron con cristal violeta. La cuantificación de los números de los macrófagos migrados se mostró en la figura 3. Tal y como se muestra en la figura 3, aunque MCP-1 aumentó la migración celular de macrófagos activados por LPS, el tratamiento con 2  $\mu\text{M}$  de LCB 03-0110 inhibió la migración de las celdas en más del 50 %. Por lo tanto, dado que LCB 03-0110 y los compuestos similares en estructura y actividad al mismo, proporcionados por la presente invención, inhiben eficazmente la migración de macrófagos activados al sitio inflamatorio, pueden ser útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

**<Ejemplo experimental 9> La estimación de la actividad inhibitoria de LCB 03-0110 contra la desgranulación en mastocitos.**

Los mastocitos se consideran como una de las células inmunes importantes que están involucradas en enfermedades inmunitarias alérgicas tales como el asma o la dermatitis atópica. En las reacciones inmunes alérgicas, el aumento de las moléculas de IgE forma un complejo con el receptor Fc $\epsilon$ RI en la superficie de los mastocitos. Cuando las moléculas de IgE se unen a un antígeno, la reticulación del receptor Fc $\epsilon$ RI a través de complejos IgE-antígeno induce activaciones de la tirosina cinasa de la familia Src, Syk tirosina cinasa y tirosina cinasa Btk1 dentro de las células, lo que conduce a la secreción de citocinas tales como TNF-alfa, IL-4, e IL-13, etc., así como la desgranulación de los mastocitos. La liberación extracelular de diversos inmunomoduladores tras la desgranulación de los mastocitos es la principal causa para inducir síntomas de enfermedades inflamatorias alérgicas graves. El experimento se realizó para examinar si los compuestos de la presente invención pueden suprimir la síntesis de citocinas inflamatorias y la desgranulación en mastocitos activados por señales celulares a

partir de la activación del receptor mediada por IgE. Como una realización preferida, los mastocitos RBL-2H3 se pusieron en placas a una densidad de  $2 \times 10^5$  células/pocillo en placas de 24 pocillos que contenían DMEM complementado con FBS al 10 %, se incubaron con 500 ng/ml de IgE anti-DNP durante 20 h y después se lavaron dos veces con tampón PIPES que contenía FBS al 10 % y  $\text{CaCl}_2$ . A cada pocillo se le añadieron 200  $\mu\text{l}$  de tampón PIPES y LCB 03-0110, seguido de incubación durante 30 min. A continuación, a cada pocillo se le añadió antígeno DNP-HSA a una concentración de 25 ng/ml y se incubó durante 10 minutos antes de colocar las placas en hielo. p-NAG, un sustrato de hexosaminidasa, se hizo reaccionar con 100  $\mu\text{l}$  del medio de cultivo celular tomado de cada pocillo a 37 °C durante 1 h, después de lo cual la reacción se detuvo con 250  $\mu\text{l}$  de  $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$ . La absorbancia se leyó a 405 nm, y los resultados se dan en el gráfico de la figura 4. Como se puede observar en la figura 4, el tratamiento con 0,3  $\mu\text{M}$  de LCB 03-0110 inhibió la liberación de hexosaminidasa desde los mastocitos a través de la desgranulación en un 80 % o más. Por lo tanto, dado que LCB 03-0110 y los compuestos similares en estructura y actividad al mismo, proporcionados por la presente invención, pueden inhibir eficazmente la desgranulación de mastocitos, que se asocia con la patogénesis del asma o la dermatitis atópica, pueden ser útiles para prevenir o tratar enfermedades inmunes alérgicas.

#### 15 **<Ejemplo experimental 10> La estimación de actividades inhibitoras de LCB 03-0110 contra la síntesis de TNF-alfa e IL-4 en mastocitos.**

El experimento se realizó para examinar la actividad inhibitora de los compuestos de la presente invención contra la síntesis de TNF-alfa o IL-4 en mastocitos. Como la realización preferida, los mastocitos RBL-2H3 se pusieron en placas a una densidad de  $2 \times 10^5$  células/pocillo en placas de 24 pocillos que contenían DMEM complementado con FBS al 10 %, se añadieron 500 ng/ml de IgE anti-DNP durante 20 h, y después se lavaron dos veces con tampón PIPES que contenía FBS al 10 % y  $\text{CaCl}_2$ . Cada uno de los 24 pocillos se trató con 200  $\mu\text{l}$  de tampón PIPES, LCB 03-0110, y 25 ng/ml de DNP-HAS secuencialmente con el intervalo de 30 min. Cuatro horas más tarde, los niveles de TNF-alfa e IL-4 en el medio de cultivo celular de cada pocillo se determinaron por ELISA, y los resultados se dan en la figura 5. Como se muestra en la figura 5, la síntesis de TNF-alfa e IL-4 se inhibió en un 50 % tras el tratamiento de los mastocitos con aproximadamente 2  $\mu\text{M}$  y 3  $\mu\text{M}$  de LCB 03-0110 respectivamente. Por lo tanto, dado que LCB 03-0110 y los compuestos similares en estructura y actividad al mismo, proporcionados por la presente invención, pueden inhibir eficazmente la expresión de TNF-alfa e IL-4 en mastocitos activados, pueden ser útiles para prevenir o tratar las enfermedades inflamatorias asociadas con la actividad de los mastocitos.

#### 30 **<Ejemplo experimental 11> La estimación de la eficacia de la dermatitis anti-atópica de LCB 03-0110 en un modelo animal**

Para examinar el efecto supresor de los compuestos de la presente invención sobre la dermatitis atópica, los ratones se trataron con el compuesto, LCB 03-0110 de la presente invención después de la inducción de dermatitis atópica, y se analizaron para determinar la pérdida de agua transepidérmica (TEWL), nivel de IgE, espesor de la piel, y recuento de mastocitos. Como una realización preferida, se aplicaron 150  $\mu\text{l}$  de una solución de TNCB al 5 % en una mezcla de acetona y aceite de oliva 3:1 dos veces a la semana durante dos semanas a la piel de ratones Nc/Nga hembra de 6 semanas de edad para inducir dermatitis atópica. Después, se formaron cuatro grupos con cinco ratones por cada grupo, incluyendo los ratones afectados (1) a (3)) y normales (4)) como se indica a continuación.

(1) administrados por vía transdérmica solamente con 150  $\mu\text{l}$  de una solución vehículo de etanol al 20 %: PEG400 al 80 % todos los días en los ratones atópicos durante dos semanas (grupo TNCB);

(2) administrados por vía transdérmica con LCB 03-0110 al 0,1 % en la solución de vehículo en los ratones atópicos todos los días durante dos semanas (grupo LCB 03-0110);

(3) administrados por vía transdérmica con tacrolimus al 0,1 % (FK506) en la solución de vehículo en los ratones atópicos todos los días durante dos semanas (grupo Tacrolimus) para su comparación; y y

(4) Los ratones normales se administraron por vía transdérmica con la solución de vehículo en solitario todos los días durante dos semanas (grupo normal).

En los cuatro grupos, TEWL del sitio epidérmico en el que se indujo la dermatitis atópica se midió antes y después de la administración transdérmica de cada compuesto durante dos semanas, y los resultados se dan en la figura 6. Además, se tomaron aproximadamente 100  $\mu\text{l}$  de sangre de cada ratón antes y después de la administración de cada compuesto y se analizaron cuantitativamente para determinar el nivel de IgE en suero usando ELISA, y el resultado se muestra en la figura 7. Además, el sitio inducido por dermatitis atópica en cada grupo se tomó para la biopsia y se incluyó en un bloque de parafina que luego se seccionó en rodajas de 4  $\mu\text{m}$  de espesor y se tiñó con H&E o azul de toluidina. Las láminas teñidas con H&E se usaron para medir el espesor de la epidermis y el resultado se da en la figura 8. Por otro lado, los mastocitos se cuantificaron a partir de las secciones teñidas con azul de toluidina y el resultado se da en la figura 9. Después de dos semanas, como se puede ver en la figura 6, la pérdida de agua transepidérmica (TEWL) del grupo TNCB fue tres veces mayor que la del grupo normal. Por otro lado, el grupo LCB 03-0110 experimentó una reducción significativa de TEWL en más del 30 % en comparación con el grupo de TNCB, y mostró un valor de TEWL menor que incluso el grupo de tacrolimus. Como se ve en la figura 7, el nivel de IgE en suero se aumentó notablemente en el grupo de TNCB en comparación con el grupo normal. El nivel de IgE en suero del grupo de LCB 03-0110 fue inferior al del grupo de TNCB en más del 20 % y también mejoró sobre el grupo de tacrolimus. Como se muestra en la figura 8, el espesor epidérmico del grupo TNCB aumentó cuatro veces más que el del grupo normal. Sin embargo, el del grupo LCB 03-0110 fue menor que el del grupo TNCB en

más del 60 % con significación y el grupo LCB 03-0110 mostró una mejor eficacia para la epidermis más delgada que el grupo de tacrolimus. Como se puede observar en la figura 9, el número de mastocitos se aumentó en aproximadamente dos veces en comparación con el del grupo normal. Sin embargo, el grupo de LCB 03-0110 tenía un recuento reducido de mastocitos en aproximadamente un 25 %, en comparación con el grupo de TNCB, y tenía un recuento de mastocitos menor incluso que el grupo de tacrolimus. Por lo tanto, dado que LCB 03-0110 y los compuestos similares en estructura y actividad al mismo, proporcionados por la presente invención, pueden suprimir eficazmente la dermatitis atópica in vivo, pueden ser útiles para prevenir o tratar la dermatitis atópica, con superioridad terapéutica sobre el fármaco utilizado actualmente, Tacrolimus.

#### **<Ejemplo experimental 12> La estimación de la eficacia de LCB 03-0110 para la promoción de la curación o la prevención de cicatrices en el procedimiento de cicatrización de heridas de la piel**

Después de la lesión del tejido in vivo, la curación de la herida generalmente comienza con una respuesta inflamatoria en el sitio de la herida. En este sentido, las células inflamatorias, tales como los macrófagos activados, llegan al sitio de la herida y activan las células de fibroblastos circundantes, las células epiteliales, y las células del músculo liso alfa en la proliferación, e inducen la síntesis excesiva de proteínas de la matriz extracelular, tal como colágeno. Como resultado, el colágeno fibrótico se acumula para formar una cicatriz y su acumulación excesiva causa la enfermedad de la fibrosis tisular. De hecho, la deposición de colágeno tiene lugar incluso en la dermatitis atópica. Asimismo, la acumulación de colágeno y la proliferación excesiva de células de tipo mioblástico activadas se producen en las vías respiratorias de los pacientes con asma y causan un problema grave de las vías respiratorias estrechas. La lesión de los tejidos vasculares induce la acumulación de colágeno en la pared de los vasos sanguíneos, lo que produce arteriosclerosis. En pacientes diabéticos, un nivel alto de glucosa en sangre puede dañar los tejidos vasculares y causar la formación incontrolada de vasos capilares. Por lo tanto, el alto nivel continuo de glucosa en sangre causa un daño continuo en los tejidos oculares y en los tejidos renales e induce respuestas inflamatorias en los mismos, dando como resultado efectos secundarios adversos tales como insuficiencia renal diabética, retinopatía diabética, o úlceras del pie diabético. Además, la acumulación de colágeno durante el procedimiento de cicatrización después de la lesión del tejido de la piel deja un fallo estético, una cicatriz. De hecho, se sabe que la formación de cicatrices de la piel se reduce en gran medida en ratones en los que la generación de macrófagos se ha suprimido mediante una manipulación genética. Por esta razón, se espera que los compuestos de la presente invención supriman la acumulación de sustancias fibróticas en el tejido evitando la formación de cicatrices en la fibrosis tisular porque no solo inhiben la actividad de las células inmunes como los macrófagos para suprimir las respuestas inflamatorias, sino que evitan simultáneamente la activación de fibroblastos con respecto a mioblastos. Por otra parte, se espera que los compuestos de la presente invención tengan efectos terapéuticos sobre la artritis o las enfermedades diabéticas, que están asociadas tanto con la angiogénesis como con la inflamación, ya que tienen una actividad inhibitoria frente a VEGFR2, que desempeña un papel importante en la angiogénesis. El experimento se realizó para examinar si el compuesto de la presente invención tiene la actividad de suprimir la formación de cicatrices y promover el cierre de heridas mediante la inhibición de la actividad de los macrófagos y las células de mioblastos en un modelo animal. Como una realización preferida, después de 8 semanas de edad, los conejos blancos de Nueva Zelanda se anestesiaron mediante inyección intramuscular de Zoletil 50® a una dosis de 15 mg/kg, el pelo en el lado interno de la oreja se eliminó de un sitio experimental predeterminado de cada conejo con ácido tioglicólico. Usando un punzón de biopsia desechable de 6 mm (STIEFEL®), se realizaron cuatro heridas de escisión completa en el lado interno de cada oreja. Para los conejos inducidos por heridas, se aplicó por vía tópica una solución de vehículo de etanol al 20 %: PEG400 al 80 % que contenía LCB 03-0110 al 0,1 % a las cuatro heridas en una oreja a una dosis de 150 µl por herida mientras que las otras cuatro heridas en la otra oreja se trataron por vía tópica con la solución de vehículo de etanol al 20 %: PEG400 al 80 % en solitario, después de lo cual las heridas se vendaron oclusivamente con DuoDerm (Convatec). Cada grupo consistió en 12 heridas en conejos (n = 12). El mismo tratamiento se repitió cada tres días durante 21 días y el diámetro más largo y el más corto de cada una de las heridas circulares se midió cada tres días durante 12 días usando un calibre. A partir de las mediciones, se calcularon las áreas de los sitios de herida que permanecían sin cerrar, y se muestran en la figura 10. El día 21 después de la herida, se tomaron muestras de tejido de cada herida con un punzón de biopsia de 8 mm, se fijaron en formalina al 10 %, se incluyeron en parafina, y se seccionaron en rodajas de 6 µm de espesor antes de la tinción con H&E. Se fotografiaron a 40 aumentos. Siguiendo el procedimiento de Saulis (Saulis AS y col., Plast Reconstr Surg. 2002. 110(1): 177-83), se midió un nuevo área epidérmica y dérmica correspondiente al área antes de la herida (Área A en la figura a continuación) y el área de una formación de cicatriz (Área B en la figura a continuación) usando el software ImagePro Plus®, y se usaron para calcular el índice de elevación de cicatriz (SEI) de acuerdo con la Ecuación 1. El resultado se muestra en la figura 11.



#### **[Ecuación 1]**

**SEI = [(Un nuevo área epidérmica y dérmica correspondiente al área antes de la herida) + (Área de una formación de cicatriz)]/(Un nuevo área epidérmica y dérmica correspondiente al área antes de la herida)**



Como se puede observar en la figura 11, la herida se cerró a una velocidad más alta por tratamiento con LCB 03-0110, en comparación con el tratamiento de solución de vehículo en solitario, lo que indica que LCB 03-0110 tiene la actividad de promover la curación de heridas. Después de la curación de la herida, el SEI del grupo tratado con LCB 03-0110 se redujo aproximadamente un 30 % más que el del control tratado con solución de vehículo con una significación estadística ( $p < 0,05$ , prueba t de Student), lo que demuestra la actividad inhibitoria de LCB 03-0110 contra la formación de cicatrices. El examen se realizó para determinar que la actividad inhibitoria de LCB 03-0110 contra la formación de cicatrices está asociada con la actividad supresora del compuesto contra la activación de macrófagos y células de mioblastos. Para esto, las heridas hechas de la misma manera que se ha descrito anteriormente se trataron con LCB 03-0110 al 0,1 % o la solución de vehículo y se cubrieron con DuoDerm. Tres días después, se tomaron los tejidos de la herida y se incluyeron en bloques de parafina que luego se seccionaron en cortes de 6  $\mu\text{m}$  de espesor, seguido de la inmunotinción de los macrófagos y las células de mioblastos activadas con un anticuerpo F4/80 y un anticuerpo específico de actina de músculo liso alfa, respectivamente. Se fotografió un nuevo sitio de tejido en la herida con 100 aumentos y las imágenes se muestran en la figura 12. En cada fotografía de las células inmunoteñidas, los macrófagos reconocidos por el anticuerpo F4/80 y las células de mioblastos activadas que expresan actina de músculo liso alfa se contaron y se representaron como media  $\pm$  desviación estándar. En este experimento, LCB 03-0110 suprimió la activación de los macrófagos y las células de mioblastos con una significación estadística ( $p < 0,05$ , prueba t de Student) durante la curación de los tejidos de la herida. En conjunto, dado que los datos obtenidos anteriormente demuestran que LCB 03-0110 y los compuestos similares en estructura y actividad al mismo, proporcionados por la presente invención, son inhibidores de las actividades de células inflamatorias tales como macrófagos y células de mioblastos durante la curación de heridas, y también contra una formación de cicatriz, pueden ser útiles para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias, especialmente enfermedades inflamatorias asociadas a fibrosis tisular o hipertrofia, y para promover la curación de heridas de la piel, y prevenir la formación de cicatrices en la piel.

#### <Ejemplo experimental 13> La estimación de la eficacia anti-asmática de LCB 03-0110

El asma es una respuesta inflamatoria alérgica en el tejido del tracto respiratorio. Para verificar la eficacia anti-asmática de LCB 03-0110, se utilizó el modelo murino de asma inducido por ovoalbúmina. En el primer experimento que utilizó el modelo animal de la enfermedad del asma, el ratón hembra Balb/c (8 semanas) se sensibilizó mediante inyecciones ip de 20 mg de OVA y 2,25 mg de  $\text{Al}(\text{OH})_3$  suspendido en 0,1 ml de solución salina los días 1 y 14. Los días 21, 22 y 23, respectivamente, los ratones se estimularon con aerosol de OVA al 1 % usando un nebulizador ultrasónico. En este experimento animal, el grupo de control positivo se administró con el antagonista de BLT2 LY255283 (5 mg/kg) por inyección i.v. en las colas, una hora antes de la inhalación de ovoalbúmina el día 21, 22, 23 respectivamente (el grupo de OVA/LY255283). Para el grupo administrado con LCB 03-0110, se inhaló LCB 03-0110 al 0,1 % disuelto en una solución salina que contenía DMSO al 30 % usando un nebulizador una hora antes de la inhalación de la solución de ovoalbúmina el día 21, 22 y 23, respectivamente. El grupo normal son animales no tratados (Normales). El grupo de control negativo se inhaló solamente con una solución salina que contenía DMSO al 30 % usando un nebulizador una hora antes de la inhalación de la solución de ovoalbúmina el día 21, 22 y 23, respectivamente. La resistencia del tracto respiratorio (AHR) se midió 24 horas después de la última administración de una solución de ovoalbúmina por el nebulizador el día 23. Después de 48 horas, se recogió BALF (fluido de lavado broncoalveolar) de ratón usando 1 ml de PBS. Cada grupo consistió en 4~8 ratones ( $n = 4\sim 8$ ). Tal y como se muestra en la figura 13, el grupo tratado con LCB03-0110 al 0,1 % por inhalación mostró una mejora notable en AHR. Cuando se midieron las cantidades relativas de especies reactivas de oxígeno (ROS) en BALF recogidas después de 48 horas, la cantidad de ROS disminuyó notablemente en el grupo tratado con LCB 03-0110 por inhalación (figura 14). Estos resultados demostraron que la inhalación de LCB 03-0110 mejoró notablemente los síntomas inflamatorios inducidos por ovoalbúmina en el tracto respiratorio. Se empleó otro experimento con un modelo animal para evaluar la eficacia anti-asmática de LCB 03-0110, en el que se realizó una inyección intratraqueal directa de 400 ng de sustancia alérgica de ácaro doméstico purificada el día 0, 14 y 21 días, respectivamente. Se disolvió LCB 03-0110 en una concentración del 0,1 % en una solución de etanol al 20 %/salina y se inyectaron 20  $\mu\text{l}$  de esta directamente por inyección intratraqueal una hora antes de la inyección de la sustancia alérgica del ácaro doméstico el día 21 (grupo LCB). El grupo de control negativo (grupo de vehículos) se inyectó con 20  $\mu\text{l}$  de una solución de etanol al 20 %/salina solamente. Se inyectaron al grupo de control positivo (grupo Bude) 20  $\mu\text{l}$  de budesonida al 0,03 % en una solución de etanol/salina al 20 %. Cada grupo consistió en 4~8 ratones ( $n = 4\sim 8$ ). Cuatro horas después de la última administración del alérgeno del ácaro doméstico, se recogieron muestras de BALF y tejido pulmonar para medir la cantidad de síntesis de mucina, mediadores inmunitarios y varias células inmunes inflamatorias. Tal y como se muestra en la figura 14, la administración de LCB 03-0110 suprimió la penetración de eosinófilos en el tejido pulmonar (izquierda de la figura 15), que se asoció con la supresión de eotaxina, un mediador inflamatorio, en BALF recogido de animales tratados con LCB 03-0110 (a la derecha de la figura 15). Además, se realizó una tinción periódica de Schiff para medir la cantidad de mucina en el tejido pulmonar, y el resultado se mostró en la figura 16. La administración de etanol al 20 %/solución salina mostró una fuerte tinción de mucina (figura 16-A). Sin embargo, la administración de LCB 03-0110 al 0,1 % (figura 16-B) y el tratamiento con budesonida al 0,03 % (figura 16-C) disminuyeron la extensión de la tinción. Después de puntuar el contenido de mucina de la tinción histológica, el valor de la media y la desviación estándar se mostró en la parte inferior de la figura 16. El grupo administrado con LCB 03-0110 al 0,1 % suprimió la síntesis de mucina de manera similar al control positivo del grupo tratado con Budesonida con significancia estadística ( $p < 0,05$ , prueba t de Student) en comparación con el grupo que se inyectó solamente con etanol al 20 %/solución salina (Vehículo). La mucina se

5 sintetiza principalmente en las células epiteliales del tracto respiratorio activado y una sustancia principal para provocar el cierre del tracto respiratorio en los síntomas asmáticos. Dado que LCB 03-0110 y los compuestos similares en estructura y actividad al mismo, proporcionados por la presente invención, son inhibidores contra las respuestas inflamatorias y la síntesis de mucina en el tracto respiratorio, pueden ser útiles para la prevención o el tratamiento de asma, EPOC o enfermedades relacionadas con la respuesta inflamatoria.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que el compuesto es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en

- 5 3-(6-(feniltieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
4-(4-(3-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzotriilo,  
4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzotriilo,  
3-(6-bromo-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-fenol,  
4-(4-(3-metoxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenol,  
3-[6-(4-metoxifenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino]-fenol,  
10 N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina,  
3-(6-(4-clorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-(6-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
N-(3-metoxifenil)-6-(4-fenetoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina,  
N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-(piridin-2-il)etoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina,  
15 (6-furan-2-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-metoxifenol)-amina,  
(6-furan-3-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-(3-metoxifenol)-amina,  
N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-(pirolidin-1-il)etoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina,  
N-(3-metoxifenil)-6-(tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina,  
(3-metoxifenil)-(6-tiofeno-3-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-amina,  
20 N-(3-metoxifenil)-6-(4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina,  
(3-metoxifenil)-(6-tiofeno-2-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-amina,  
3-(6-tiofeno-3-il-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-fenol,  
3-((6-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-((6-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
25 3-(6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-((6-(4-(piperidin-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-((6-(4-((4-metilpiperazin-1-il-metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-((6-(4-((dietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-(6-(furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
30 3-(6-(furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-(6-(4-((ciclopropilmetilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-((6-(4-((isobutilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-((6-(4-((etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-((6-(4-(2-(pirolidin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
35 3-((6-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-((6-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-(6-(4-(2-morfolinoetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona,  
2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-1-(pirolidin-1-il)etanona,  
40 N,N-dietil-2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida,  
ácido 3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico,  
(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona,  
(3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(pirolidin-1-il)metanona,  
N,N-dietil-3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamida,  
45 (3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona,  
1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encil)pirolidin-2-carboxilato de metilo,  
3-(6-(4-((2-(hidroximetil)pirolidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-(6-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-(6-(4-(((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
50 3-(6-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-(6-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-(6-(3-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-(6-(3-((dietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-(6-(3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
55 3-(6-(3-((etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-(6-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
3-(6-(3-((isobutilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
sal de HCl de 1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encil)pirolidin-2-carboxamida,  
sal de HCl de ácido 1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encil)pirolidin-2-carboxílico,  
60 3-(6-(4-(2-hidroxietilamino)metil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
2-(3-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamido)propanoato de metilo,  
sal de HCl de 1-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encil)pirolidin-3-ol,  
3-(6-(4-(etoximetil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(1-hidroxiopropano-2-il)benzamida,

- 2-(4-(4-(3-hidroxifenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamido)propano,  
 3-(6-(3-(2-(pirolidin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(3-(2-(piperazin-1-il)etil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(2-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 5 3-(6-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(2-(4-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 3-(2-(4-((4-metilpiperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 3-(6-(5-(pirolidin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(5-(pirolidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 10 3-(6-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(5-(piperidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(5-(morfolinometil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(5-(piperazin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(5-(etilaminometil)metil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 15 3-(6-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(5-(piperazin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(5-((etilamino)metil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 20 3-(2-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 3-(2-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 3-(2-(4-((etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)tiазolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino)fenol,  
 3-(6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(6-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 25 3-(6-(4-(piperidin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 ácido 3-(6-(4-(morfolinometil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético)  
 ácido 3-(6-(4-(piperazin-1-ilmetil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético  
 3-(6-(4-((etilaminometil)tiofeno-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 3-(2-(3-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 30 3-(2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 3-(2-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 3-(2-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 3-(2-(3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 3-(2-(3-((etilamino)metil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol,  
 35 3-(6-(4-(pirolidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol,  
 Ácido 3-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol trifluoroacético, o  
 3-(6-(4-(piperidin-1-ilmetil)furan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)fenol.

2. El compuesto, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 3-(2-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol.

- 40 3. El compuesto, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal inorgánica, una sal de ácido carboxílico orgánico o una sal de ácido sulfónico.

4. El compuesto, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la sal inorgánica es sal de HCl y la sal de ácido carboxílico orgánico es sal del ácido trifluoroacético.

- 45 5. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmune, o fibrosis tisular y formación de cicatrices en un proceso de cicatrización de heridas, que comprende el compuesto, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 4 como un principio activo.

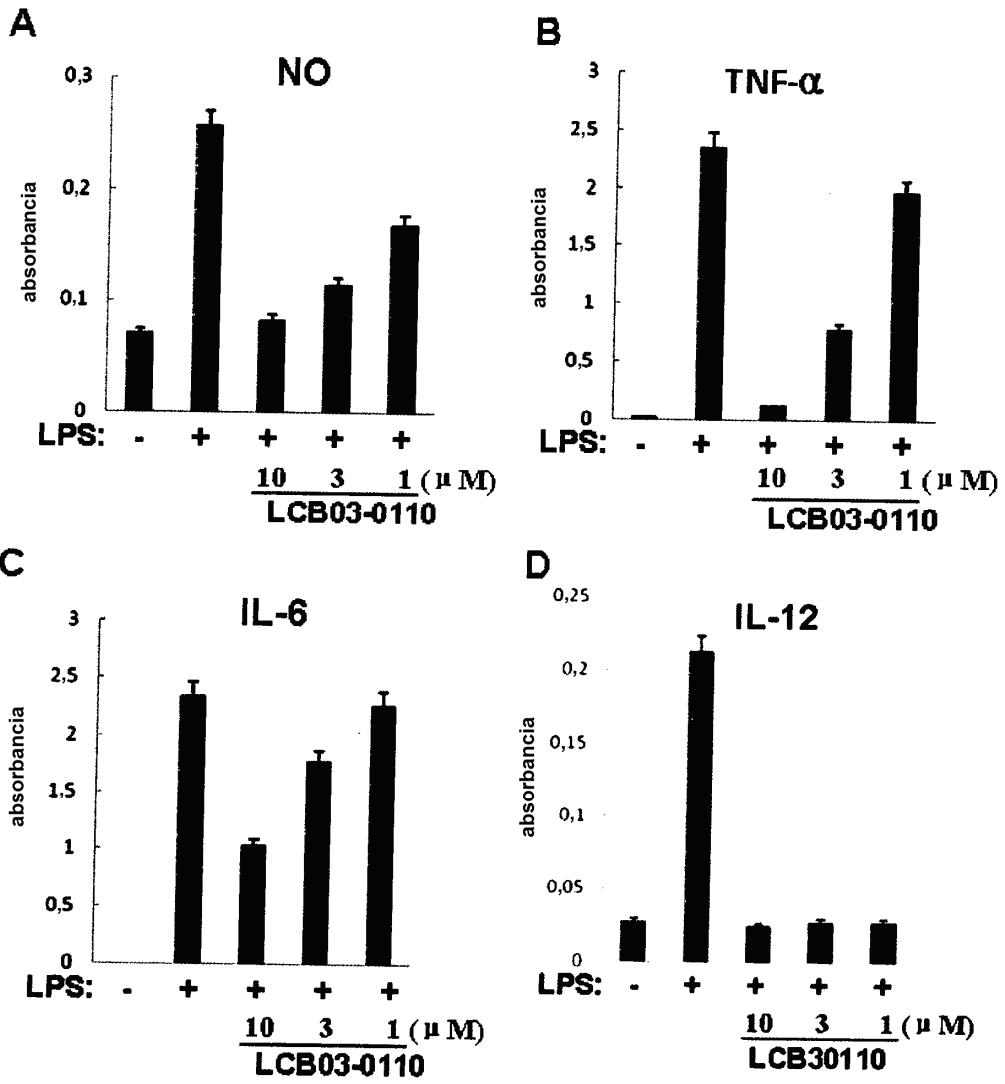
- 50 6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la enfermedad inflamatoria está **caracterizada por** una enfermedad inflamatoria aguda, una enfermedad inflamatoria crónica, o una enfermedad ocular no infecciosa.

7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la enfermedad inflamatoria aguda está **caracterizada por** una seleccionada del grupo que consiste en una lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, alergias, hipersensibilidad, septicemia, asma, y enfermedad de injerto contra huésped.

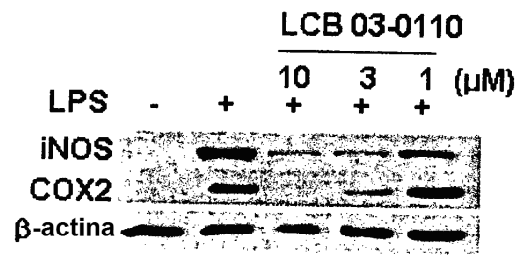
- 55 8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la enfermedad inflamatoria crónica está **caracterizada por** una seleccionada del grupo que consiste en dermatitis atópica, eccema, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, reumatismo, artrosis, gota, artritis psoriásica, cirrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, retinopatía diabética, enfermedad renal diabética, neuropatía diabética y esclerosis múltiple.

9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la enfermedad ocular no infecciosa está **caracterizada por** una seleccionada del grupo que consiste en conjuntivitis alérgica, uveítis, iritis, queratitis, escleritis, epiescleritis, inflamación ocular, palpebritis, y queratoconjuntivitis seca.
- 5 10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el trastorno inmune está **caracterizado por** uno seleccionado del grupo que consiste en gastritis autoinmune, enfermedad de Addison autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, urticaria idiopática crónica, nefropatía membranosa inmune crónica, miastenia grave, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, cirrosis biliar primaria, lupus eritematoso sistémico, orbitopatía de la glándula tiroidea, y rechazo al trasplante de órgano.
- 10 11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la herida está **caracterizada por** trauma, quemaduras, úlceras por presión, o una causada por úlceras del pie diabético.
12. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la composición farmacéutica se administra a una dosis de 0,1 a 500 mg/kg de peso corporal.
13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la composición farmacéutica es para administración dérmica.
- 15 14. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la composición farmacéutica se formula como una pomada, crema o tipo parche.

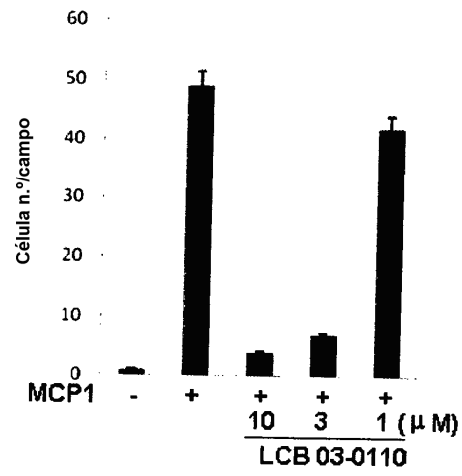
【Fig. 1】



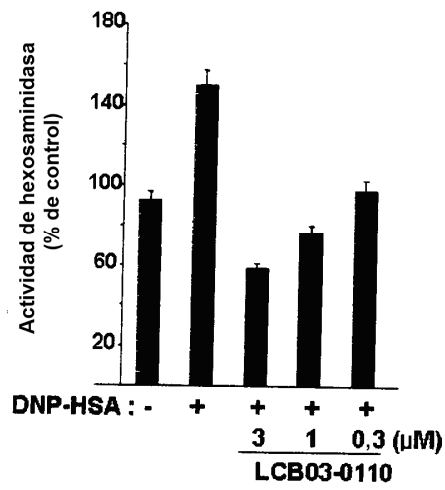
【Fig. 2】



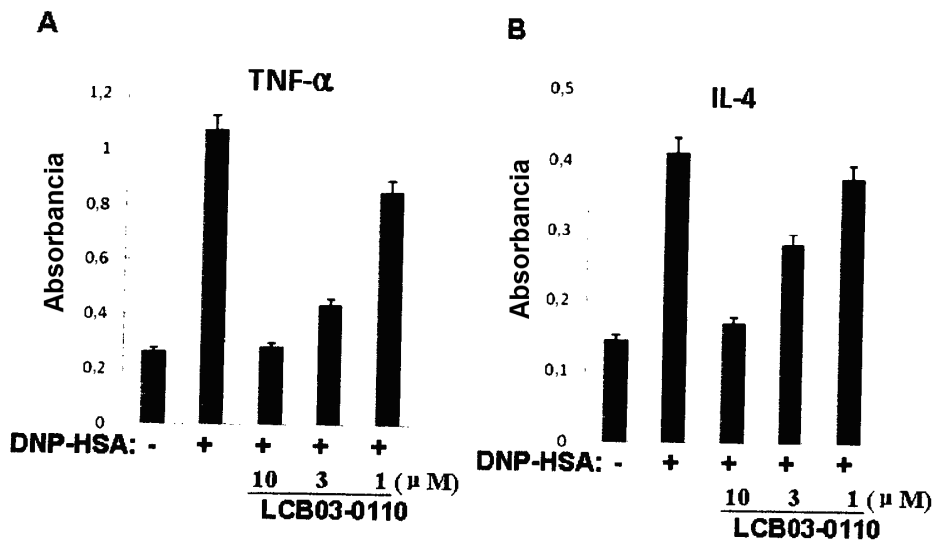
【Fig. 3】



【Fig. 4】

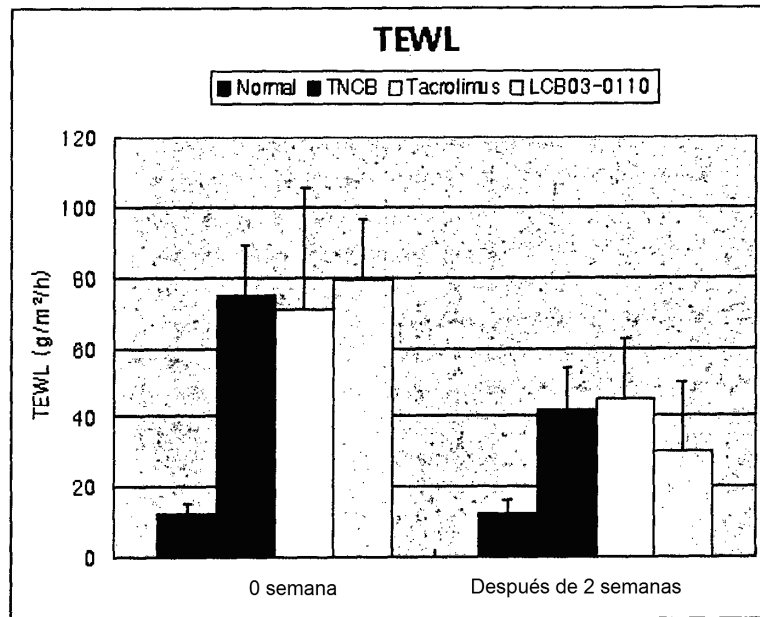


【Fig. 5】

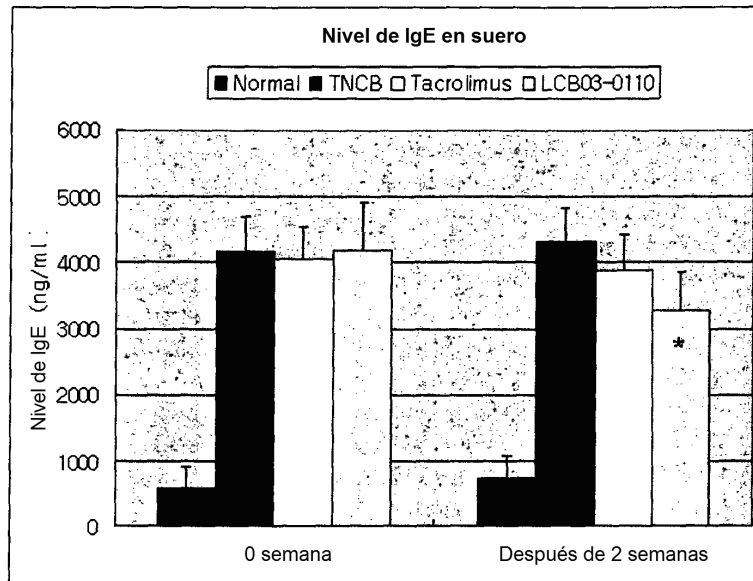




【Fig. 6】

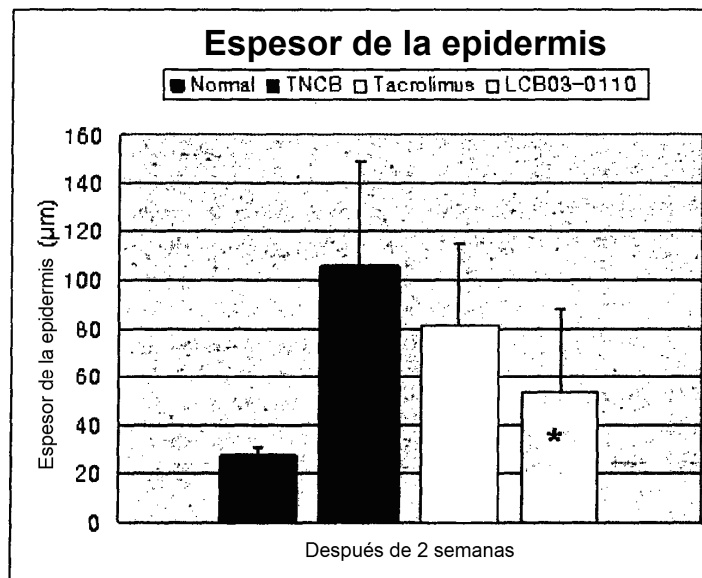


【Fig. 7】



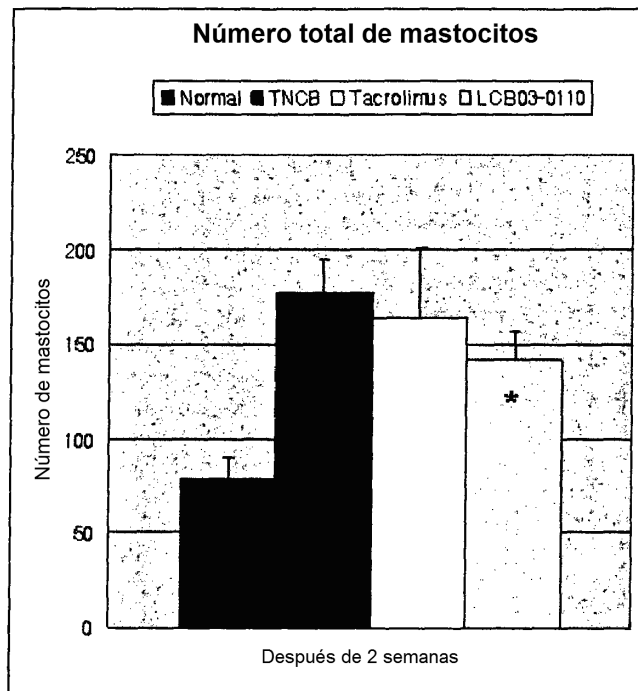
\*Significativamente diferente del grupo TNCB por ensayo de t ( $p < 0,05$ )

【Fig. 8】



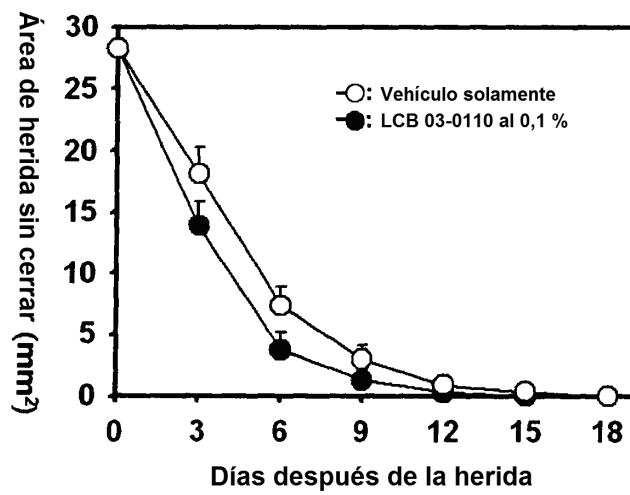
\*Significativamente diferente del grupo TNCB por ensayo de t ( $p < 0,05$ )

【Fig. 9】

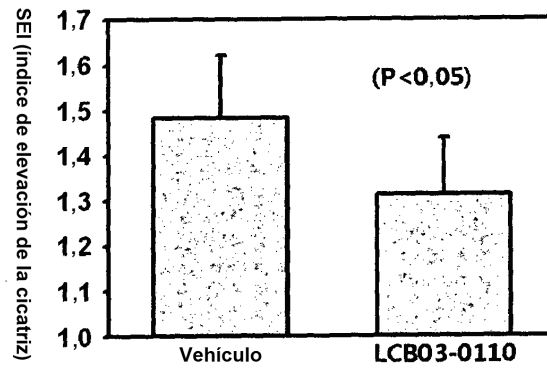


\*Significativamente diferente del grupo TNCB por la prueba t ( $p < 0,05$ )

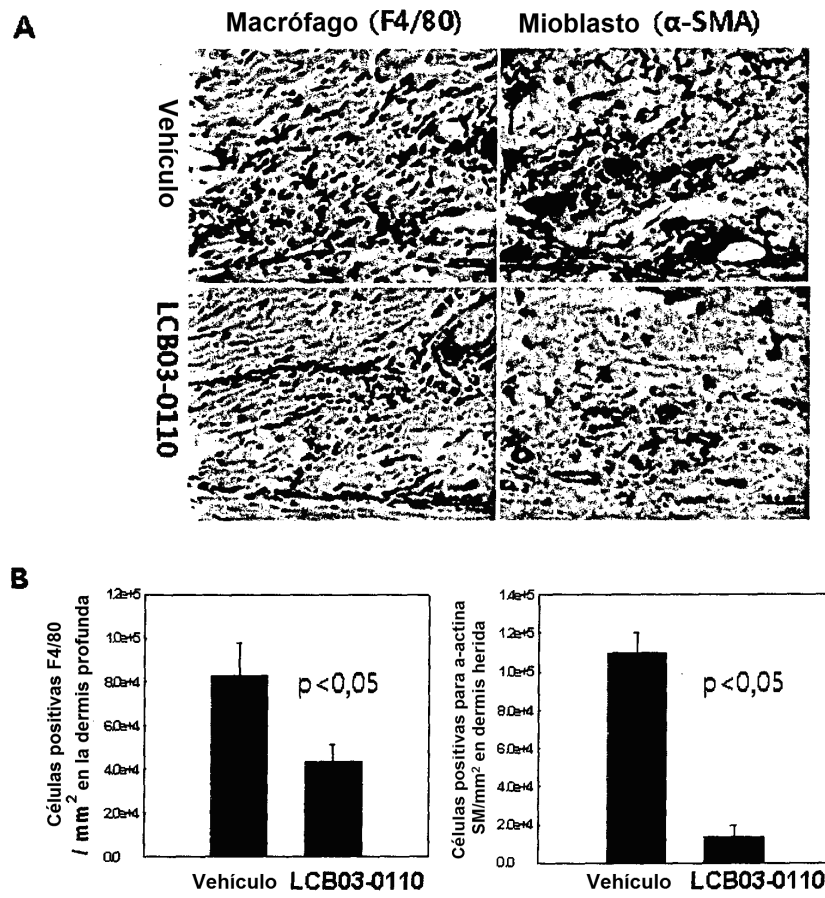
【Fig. 10】



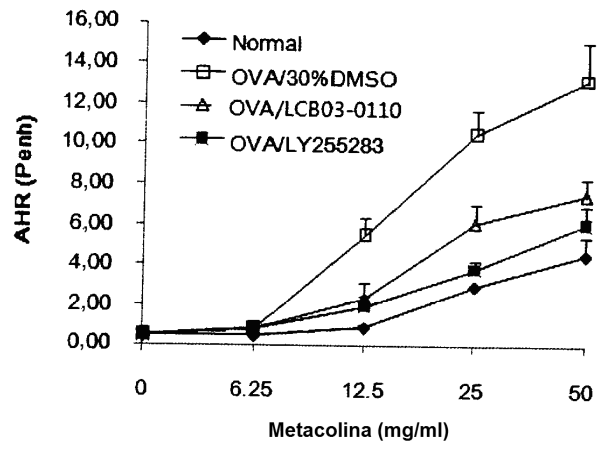
【Fig. 11】



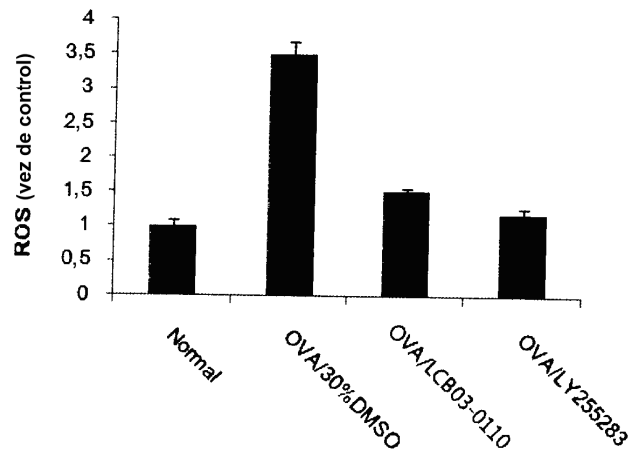
【Fig. 12】



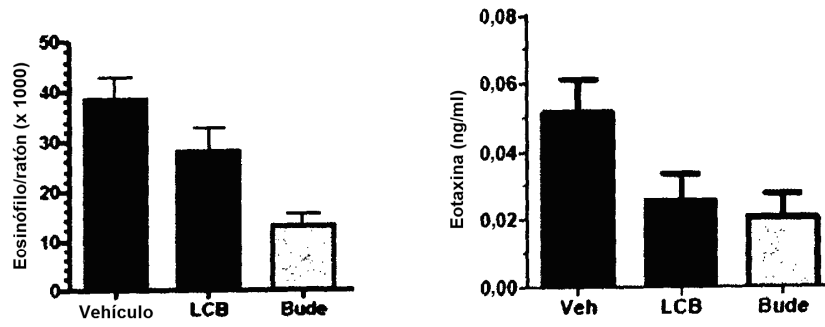
【Fig. 13】



【Fig. 14】



【Fig. 15】



【Fig. 16】

