

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 552**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2011 E 15181011 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 2975042**

54 Título: **Nuevos derivados de pirimidina fusionados para la inhibición de la actividad de tirosina quinasa**

30 Prioridad:

23.06.2010 KR 20100059686

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

11.03.2019

73 Titular/es:

**HANMI SCIENCE CO., LTD. (100.0%)
550, Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon
Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813, KR**

72 Inventor/es:

**CHA, MI YOUNG;
KANG, SEOK JONG;
KIM, MI RA;
LEE, JU YEON;
JEON, JI YOUNG;
JO, MYOUNG GI;
KWAK, EUN JOO;
LEE, KWANG OK;
HA, TAE HEE;
SUH, KWEE HYUN y
KIM, MAENG SUP**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 2 703 552 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de pirimidina fusionados para la inhibición de la actividad de tirosina quinasa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un derivado de pirimidina fusionado novedoso que tiene una actividad inhibitoria de tirosina quinasas y una composición farmacéutica que comprende el mismo como principio activo.

10 **Antecedentes de la invención**

Existen muchos sistemas de transducción de señal en células que están funcionalmente unidos entre sí para controlar la proliferación, crecimiento, metástasis y apoptosis de células (William G. Kaelin Jr., *Nature Reviews Cancer* 5, 689, 2005). La descomposición del sistema de control intracelular por factores genéticos y medioambientales provoca la amplificación o destrucción anómala del sistema de transducción de señales llevando a la generación de células tumorales (Douglas Hanahan and Robert A. Weinberg, *Cell* 100, 57, 2000).

Las proteínas tirosina quinasas desempeñan importantes papeles en dicha regulación celular (Irena Melnikova y James Golden, *Nature Reviews Drug Discovery* 3, 993, 2004), y se ha observado su expresión anómala o mutación en células cancerosas o enfermedades autoinmunitarias. La proteína tirosina quinasa es una enzima que cataliza el transporte de grupos fosfato desde el ATP a las tirosinas situadas sobre sustratos proteicos. Muchas proteínas de receptores de factores de crecimiento funcionan como tirosina quinasas para transportar señales celulares. La interacción entre factores de crecimiento y sus receptores controla normalmente el crecimiento celular, pero la transducción de señal anómala causada por la mutación o la expresión en exceso de cualquiera de los receptores induce frecuentemente diversos cánceres o enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide.

Con respecto a los papeles de estas tirosina quinasas, se han investigado varios factores de crecimiento y receptores de los mismos, y, entre ellas, las tirosina quinasas de los factores de crecimiento epidérmico (EGF) y el receptor de EGF (EGFR) se han estudiado intensamente (Nancy E. Hynes y Heidi A. Lane, *Nature Reviews Cancer* 5, 341, 2005). Una tirosina quinasa EGFR se compone de un receptor y una tirosina quinasa, y suministra señales extracelulares al núcleo celular a través de la membrana celular. Las diversas tirosina quinasas EGFR se clasifican dependiendo de sus diferencias estructurales en cuatro subtipos, es decir, EGFR (Erb-B1), Erb-B2, ErbB3 y Erb-B4, y es sabido que las mutaciones activadoras de EGFR, como la mutación puntual L858R en el exón 21 y las deleciones en marco en el exón 19 del dominio tirosina quinasa del EGFR, son la causa principal del cáncer de pulmón no microcítico.

Gefitinib (AstraZeneca) se desarrolló inicialmente como una molécula pequeña para la inhibición de las tirosina quinasas EGFR, que inhiben EGFR (Erb-B1) de forma selectiva y reversible. Erlotinib (Roche) tiene también características similares. Estos fármacos dirigidos a EGFR son eficaces en el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) y proporcionan comodidad terapéutica para pacientes con mutaciones activadoras de EGFR.

Sin embargo, se ha dado a conocer que el desarrollo de resistencia disminuye la actividad de un fármaco concreto utilizado en terapias dirigidas contra el EGFR. También se ha dado a conocer que aproximadamente la mitad de los pacientes que reciben Gefitinib o Erlotinib muestran la resistencia a los fármacos debido a la inducción de la mutación secundaria T790M del EGFR (William Pao et al., *Public Library of Science Medicine*, 2(3), 225, 2005, *Cancer Res*, 67(24), 11924, 2007). Además, se ha descubierto recientemente que los inhibidores irreversibles dirigidos contra EGFR son más beneficiosos para garantizar una eficacia excelente y superar el desarrollo de resistencia, en comparación con los inhibidores reversibles convencionales tales como Gefitinib y Erlotinib (Danan Li et al., *Cancer Cell* 12, 81, 2007; y Anja Michalczyk et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16, 3482, 2008). Por lo tanto, los inhibidores irreversibles tales como BIBW-2992 (Afatinib, Boeringer Ingelheim) (C H Mom et al., *British Journal of Cancer* 98, 80, 2007), PF00299804 (Dacomitinib, Pfizer) (Engelman JA, et al., *Cancer Res*. 67, 11924, 2007), y AV-412 (AVEO Pharmaceuticals) (Tsuyoshi Suzuki et al., *Cancer Sci.* 98(12), 1977, 2007) se han desarrollado y se encuentran actualmente en la fase de ensayo clínico. Se sabe que los compuestos forman un enlace covalente con la cisteína 773 (Cys773) situada en un dominio ATP del EGFR, bloqueando así de forma irreversible la autofosforilación del EGFR e inhibiendo eficazmente de esta forma la transducción de la señal en células cancerosas (David W. Fry et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 12022, 1998), y muestra mayores actividades inhibitorias en comparación con los inhibidores reversibles comercialmente disponibles como inhibidores dobles EGFR/HER-2, o inhibidores pan-HER en actividades *in vitro* y en diferentes modelos *in vivo* de carcinomas (Jeff B. Smaill et al., *J. Med. Chem.* 42, 1803, 1999). Sin embargo, los compuestos pueden ocasionar graves efectos secundarios como erupciones cutáneas, diarrea y pérdida de peso debido a la elevada actividad del EGFR WT (natural) presente en células normales, cuando se administran en una dosis suficiente para superar la resistencia inducida por las mutaciones T790M en EGFR, y esto ha limitado su aplicación clínica, (Martin L. Sos, et al., *Cancer Res. Chem.* 70, 868, 2010).

Como se ha puesto en evidencia en los ensayos clínicos de inhibidores irreversibles realizados en cáncer de pulmón no microcítico, los compuestos han mostrado actividades mejoradas, pero siguen teniendo efectos terapéuticos

débiles en el desarrollo de la resistencia en pacientes de cáncer, en comparación con los inhibidores reversibles convencionales. Por consiguiente, existe una necesidad continuada de desarrollar un fármaco novedoso que sea eficaz en cánceres resistentes a fármacos y que no tenga efectos secundarios adversos.

- 5 Paralelamente, existen varias evidencias de que las células B (linfocitos B) y las células T (linfocitos T) desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y/o enfermedades mediadas por el sistema inmunitario.

10 Por ejemplo, la señalización anómala puede inducir la proliferación y diferenciación de linfocitos B no regulada, y esto produce todo tipo de linfoma entre los que se incluyen diversas leucemias linfoides agudas o crónicas y puede causar la formación de autoanticuerpos que da lugar a múltiples enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y/o enfermedades mediadas por el sistema inmunitario.

15 La tirosina quinasa de Bruton (BTK) es miembro de la familia TEC de tirosina quinasas, y desempeña un importante papel en la activación linfocitos B y en la transducción de la señal. BTK desempeña un papel fundamental en la ruta de señalización de linfocitos B que vincula la estimulación del receptor de linfocitos B (BCR) situado en la superficie de los linfocitos B con la respuesta de las células corriente abajo. Además, se sabe que BTK es un regulador fundamental del desarrollo de linfocitos B y de la activación y supervivencia de los linfocitos B maduros (Khan et al., *Immunity* 3, 283, 1995; Ellmeier et al., *J. Exp. Med.* 192, 1611, 2000; Kurosaki, *Current Opinion in Immunology* 12, 276, 2000; Schaeffer y Schwartzberg, *Current Opinion in Immunology* 12, 282, 2000). Por tanto, la inhibición de BTK podría ser un enfoque terapéutico para bloquear los procedimientos patológicos mediados por linfocitos B.

25 Por ejemplo, se ha conocido que los ratones deficientes en BTK son resistentes a la artritis inducida por colágeno, y se ha demostrado que los inhibidores de BTK tienen eficacias dependientes de la dosis en un modelo de artritis en ratón (Jansson y Holmdahl, *Clin. Exp. Immunol.* 94, 459, 1993; Pan et al., *Chem. Med Chem. Chem.* 2, 58, 2007). Por tanto, inhibidores de BTK eficaces pueden ser de utilidad en el tratamiento de la artritis reumatoide.

30 Además, otras células diferentes a los linfocitos B también expresan BTK, que pueden estar implicadas en otros procedimientos patológicos, es decir, mastocitos derivados de la médula ósea. Se ha notificado que la degranulación inducida por antígenos se suprime en mastocitos derivados de la médula ósea deficiente en BTK (Iwaki et al., *J. Biol. Chem. Chem.* 280, 40261, 2005). Esto muestra que BTK podría ser útil para tratar respuestas patológicas de mastocitos tales como alergia y asma.

35 También, monocitos, cuya actividad BTK es ausente, mostraron una disminución en la producción de TNF- α tras el estímulo (Horwood et al. *J Exp Med. Chem.* 197, 1603, 2003). Por lo tanto, la inflamación mediada por TNF- α se podría modular mediante inhibidores de BTK.

40 Además, se ha notificado que BTK desempeña un papel en la apoptosis, como algunos reguladores (Islam y Smith, *Immunol. Rev.* 178, 49, 2000). Por tanto, los inhibidores de BTK serían útiles para el tratamiento de determinados linfomas y leucemias de linfocitos B (Feldhahn et al., *J. Exp. Med. Med. Chem.* 201, 1837, 2005).

45 Paralelamente, los linfocitos T desempeñan un papel en la transmisión de señales suministradas a través del receptor de linfocitos T (TCR) situado en la superficie celular de las células presentadoras de antígenos a los efectores corriente abajo mediante la activación de diferentes quinasas intercelulares, como las quinasas janus. En este momento, secretan diferentes interleuquina (IL) o interferón- γ para activar varios leucocitos, así como los linfocitos B. Las proteínas quinasa implicadas en la transducción de la señal en los linfocitos T son las quinasas janus (JAK) como JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, quinasas de linfocitos T inducibles por IL-2 (ITK), y la familia TEC de quinasas, tales como las quinasas de linfocitos en reposo (RLK).

50 Las quinasas janus que implican JAK3 se han investigado ampliamente como diana para enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Entre ellos, a diferencia de JAK2 implicada en la hematosi y la homeostasia de eritrocitos, y de JAK1 expresada en varios tejidos, JAK3 se expresa en linfocitos, y desempeña un papel muy importante en la transducción de la señal mediante varias citoquinas, es decir, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 y IL-15, por lo que es más atractiva (Flanagan y col, *Journal of medicinal Chemistry*, Chem. 53, 8468, 2010). De acuerdo con estudios con animales, JAK3 desempeña un papel en la maduración de linfocitos B y linfocitos T, así como en el mantenimiento de las funciones de los linfocitos T.

60 Por lo tanto, los inhibidores de JAK3 pueden ser de utilidad en el tratamiento de la artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis atópica, lupus, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I y complicaciones de la diabetes, cáncer, asma, trastornos autoinmunitarios de la tiroides, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Alzheimer, leucemia, y otras indicaciones en las que la inmunosupresión sería deseable, tal como el trasplante de órganos o el xenotrasplante (Pesu M, Laurence A, Kishore N, et al., *Immunol Rev* 223, 132, 2008; Kawahara A, Minami Y, Miyazaki T, et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 92, 8724, 1995; Nosaka T, van Deursen JMA, Tripp RA, et al., *Science* 270, 800, 1995; Papageorgiou Ac, Wikman LEK., et al., *Trends Pharm Sci* 25, 558, 2004).

65 Paralelamente, otra familia de quinasas TEC también desempeña un papel importante en la activación de linfocitos T

(Pamela L. Schwartzberg, et al., *Nature Reviews Immunology* 5, 284, 2005). Por ejemplo, la delección de ITK que se expresa de forma característica en los linfocitos T de ratones lleva a una disminución de la proliferación celular que se induce mediante la estimulación realizada de los receptores de linfocitos T y una disminución en la secreción de varias citoquinas tales como IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 e IFN- γ (Schaeffer et al., *Science* 284, 638, 1999; Fowell et al., *Immunity* 11, 399, 1999; Schaeffer et al., *Nature Immunology* 2, 1183, 2001).

Además, en ratones deficientes en ITK, los síntomas inmunitarios del asma alérgica se atenuaron, y la inflamación pulmonar, infiltración de eosinófilos, y producción de moco en respuesta al estímulo con la ovoalbúmina alérgica se redujo de forma importante (Muller et al., *Journal of Immunology* 170, 5056, 2003). Esto muestra que los inhibidores de ITK podrían ser útiles en el tratamiento del asma.

Además, ITK también se ha implicado en la dermatitis atópica. Se ha notificado que este gen se expresa en mayor cantidad en los linfocitos T de sangre periférica procedentes de pacientes con dermatitis atópica severa, en comparación con los controles, o con pacientes con dermatitis atópica leve (Matsumoto et al., *International Archives of Allergy and Immunology* 129, 327, 2002).

Paralelamente, RLK funciona para activar la secreción de IL-2, que se produce mediante la transducción de la señal de los receptores de linfocitos T de los esplenocitos. Por tanto, la inhibición de RLK puede reducir varias respuestas de los linfocitos T (Schaeffer et al., *Nature Immunology* 2, 1183, 2001; Schaeffer et al., *Science* 284, 638, 1999).

Además, se sabe que la tirosina quinasa de la médula ósea (BMX) está implicada en la migración de células epiteliales y endoteliales (Pan et al., *Mol. Cell. Biol. Chem.* 2002, 22, 7512). Por lo tanto, los inhibidores de BMK se pueden desarrollar como agentes anticancerosos para inhibir la metástasis de células cancerosas y la angiogénesis.

Al igual que en el caso anterior, como las quinasas de la familia TEC tales como BTK, ITK, RLK, BMX y otros, y las quinasas Janus tales como JAK3 desempeñan un papel fundamental en la activación de linfocitos B y/o linfocitos T que están implicados en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, y enfermedades mediadas inmunológicamente, un compuesto para inhibir las quinasas de forma eficaz sería de utilidad como agente terapéutico para varias enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, y enfermedades mediadas inmunológicamente.

Además, un compuesto para inhibir la BTK implicada en la activación de linfocitos B que induce el linfoma de linfocitos B, y la BMX implicada en la metástasis de células cancerosas puede ser de utilidad como agente anticanceroso o agente antitumoral.

Por lo tanto, el desarrollo de un compuesto, que puede inhibir las quinasas anteriores e inhibir selectivamente EGFR variantes tales como mutaciones secundarias en T790M, así como la mutación puntual L858R en el exón 21 o la delección en marco en el exón 19, es un desafío muy importante.

Aunque se sugirió que los inhibidores de EGFR irreversibles, que forman un enlace covalente con la cisteína 773 (Cys773) situada en un dominio ATP del EGFR, puede mostrar efectos inhibidores sobre las actividades de la familia de quinasas TEC tales como BTK, ITK, RLK y BMX donde la cisteína está presente en la misma posición de la secuencia de aminoácidos, así como quinasas tales como JAK3 o BLK (Wooyoung Hur, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, 5916, 2008), no se ha desarrollado un compuesto que pueda inhibir de forma irreversible, selectiva y eficaz variantes de EGFR, BTK, JAK3, ITK, RLK, BMX y/o BLK.

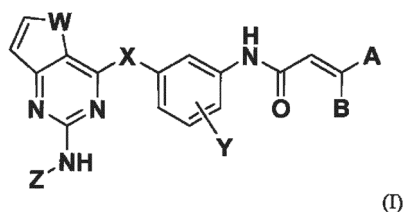
Sumario de la invención

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar un derivado de pirimidina fusionado novedoso que inhibe de forma selectiva y eficaz cánceres o tumores inducidos por una tirosina quinasa del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o un mutante del mismo con efectos secundarios adversos reducidos.

derivado de pirimidina fusionado novedoso que pueda tratar cánceres, tumores, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, o enfermedades mediadas inmunológicamente por linfocitos B, linfocitos T activados de forma anómala, o ambos, mediante la represión de tirosina quinasas no de receptor tales como quinasas de la familia TEC (por ejemplo, BTK, ITK, BMX o RLK) y quinasas janus (por ejemplo, JAK3).

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento o prevención de cánceres, tumores, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, o enfermedades mediadas inmunológicamente que comprende dicho derivado de pirimidina fusionado novedoso.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde,

- 5 W es S;
 X es O, NH, S, SO o SO₂;
 Y es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;
 A y B son cada uno de es independientemente un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno o di(alquilo C₁₋₆)aminometilo;
- 10 Z es arilo o heteroarilo que tiene uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminoalcoxycarbonilo C₂₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilcarbamoilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)carbamoilo, di(alquilo C₁₋₆)aminoalquilcarbamoilo C₂₋₆, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)sulfamoilo, di(alquilo C₁₋₆)aminoalquilsulfamoilo C₂₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)fosfonilo, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxycarbonilalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆alquilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)fosfonilalquilo C₁₋₆, hidroxialcoxi C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆alcoxi C₂₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆alquilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminoacetilo, aminoalcoxi C₂₋₆, alquilamino C₁₋₆alcoxi C₂₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminoalcoxi C₂₋₆, hidroxialquilamino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilamino C₂₋₆, aminoalquilamino C₂₋₆, alquilamino C₁₋₆alquilamino C₂₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminoalquilamino C₂₋₆, heteroarilo, heterociclo, oxi heterocíclico, tio heterocíclico, sulfonilo heterocíclico, sulfonilo heterocíclico, sulfamoilo heterocíclico, alquilo C₁₋₆ heterocíclico, alcoxi C₁₋₆ heterocíclico, amino heterocíclico, alquilamino C₁₋₆ heterocíclico, aminoalquilo C₁₋₆ heterocíclico, carbonilo heterocíclico, alquilcarbonilo C₁₋₆ heterocíclico, carbonilalquilo C₁₋₆ heterocíclico, alquiltio C₁₋₆ heterocíclico, alquilsulfonilo C₁₋₆ heterocíclico, alquilsulfonilo C₁₋₆ heterocíclico, aminocarbonilo heterocíclico, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ heterocíclico, aminocarbonilalquilo C₁₋₆ heterocíclico, carboxamido heterocíclico y alquilcarboxamido C₁₋₆ heterocíclico;
- 25 el arilo se refiere a un anillo aromático cíclico o bicíclico C₆₋₁₂;
 cada uno de los heteroarilos se refiere independientemente a un hetero anillo aromático cíclico o bicíclico de 5 a 12 miembros que tiene uno o más N, O o S;
 cada uno de los heterociclos se refieren independientemente a un anillo heterogéneo cíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene uno o más N, O, S, SO o SO₂, en los cuales un átomo de carbono que forma el heterociclo tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxycarbonilo, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, di(alquilo C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo, heterociclo, alquilo C₁₋₆ heterocíclico y heteroarilo, y en el que, siempre que el heterociclo comprenda opcionalmente un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, monohaloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, hidroxialquilcarbonilo C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, alquilcarbamoilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)carbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)sulfamoilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₂₋₆, alquilamino C₁₋₆alquilo C₂₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminoalquilo C₂₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminoalquilcarbonilo C₁₋₆, heterociclo, oxi heterocíclico, tio heterocíclico, sulfonilo heterocíclico, sulfonilo heterocíclico, alquilo C₁₋₆ heterocíclico, carbonilo heterocíclico, alquilcarbonilo C₁₋₆ heterocíclico, alquilsulfonilo C₁₋₆ heterocíclico y alquilsulfonilo C₁₋₆ heterocíclico (en donde, cuando el átomo de nitrógeno forma una amina terciaria, es opcionalmente de una forma N-óxido); y
 opcionalmente, el alquilo C₁₋₆ está parcialmente insaturado o tiene un resto cicloalquilo C₃₋₆, y un átomo de carbono en el heterociclo existe en una forma carbonilo.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar cánceres, tumores, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, o enfermedades mediadas inmunológicamente que comprenden el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Breve descripción de los dibujos

Los anteriores y otros objetivos y características de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de la invención, cuando se toma conjuntamente con los dibujos adjuntos, que muestran,

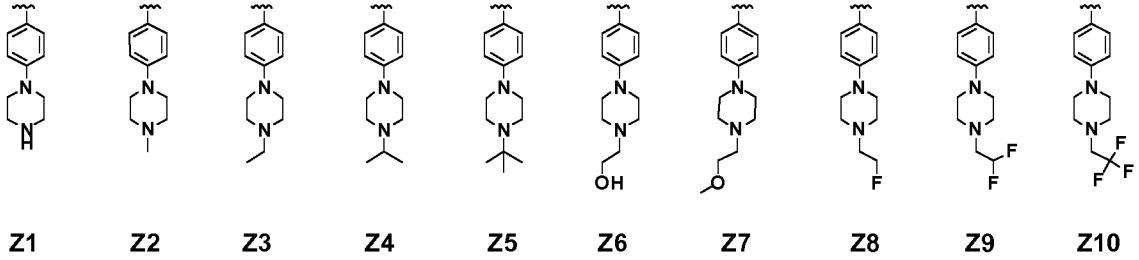
Fig. 1: cambio de tamaño de los tumores mediante administración por vía oral del compuesto obtenido en el Ejemplo 2 en ratones lampiños con un xenoinjerto de células cancerosas NCI-H1975;

Fig. 2: cambio en el peso corporal mediante administración por vía oral del compuesto obtenido en el Ejemplo 2 a ratones lampiños con un xenoinjerto de células cancerosas NCI-H1975; y

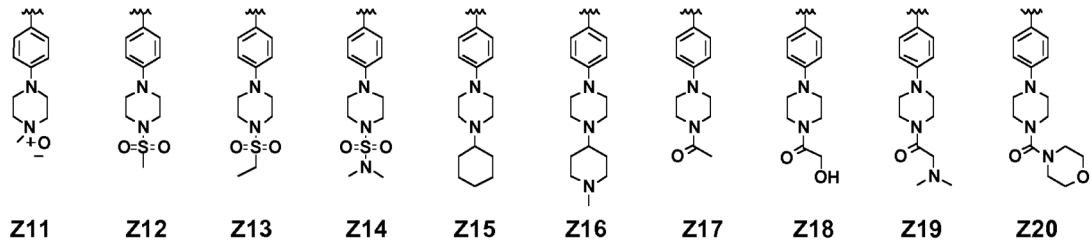
Fig. 3: cambio en la puntuación clínica de la artritis mediante la administración por vía oral del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 en un modelo de artritis inducida por colágeno (CIA).

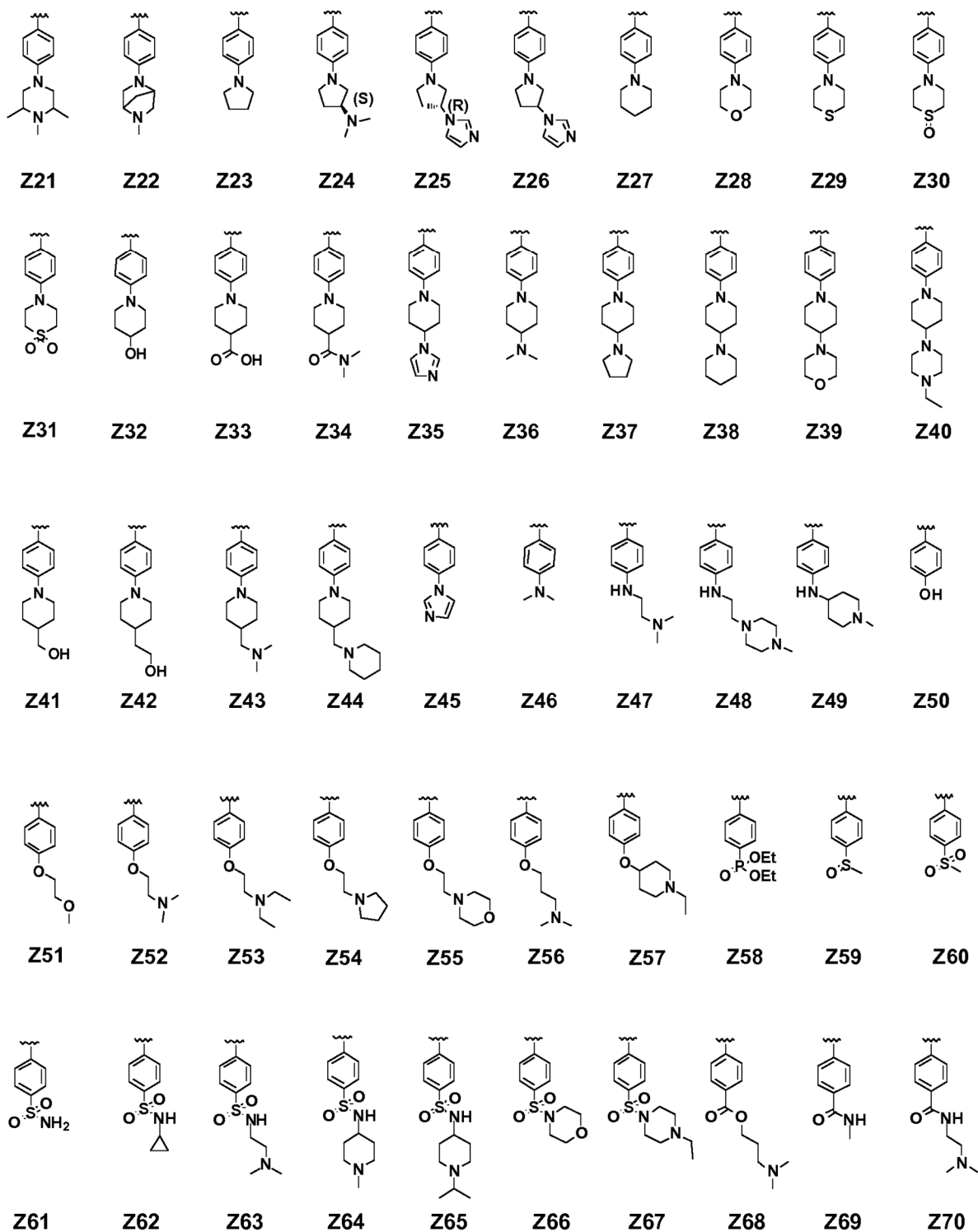
Descripción detallada de la invención

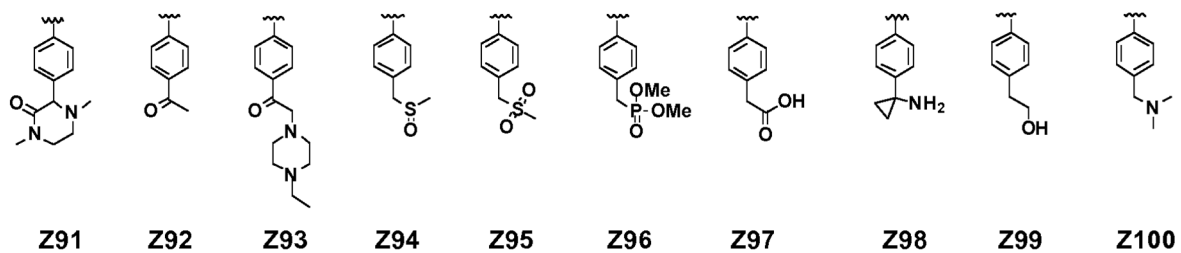
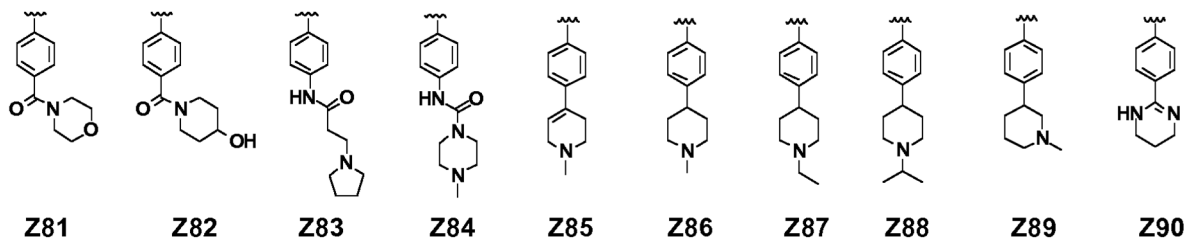
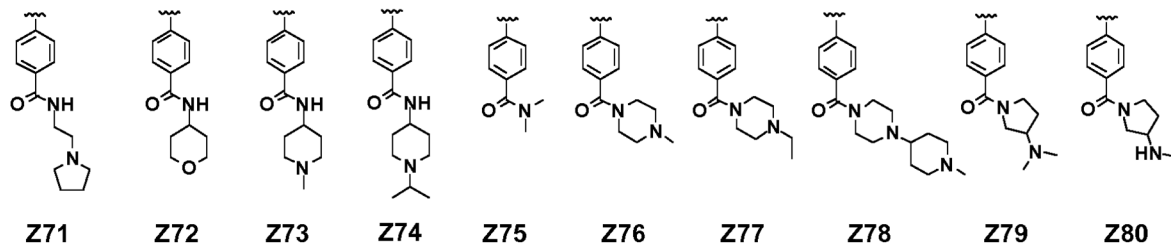
5 En el compuesto de fórmula (I), ejemplos preferidos de Z incluyen sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en las fórmulas Z1 a Z203, pero no se limita a los mismos:



10

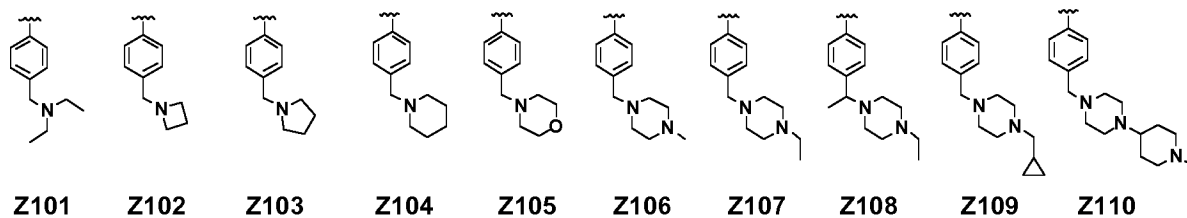




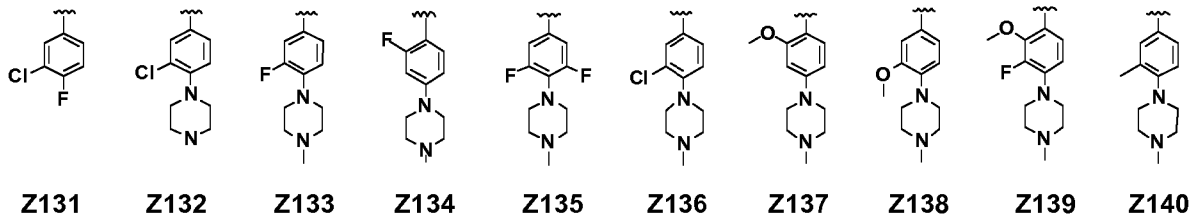
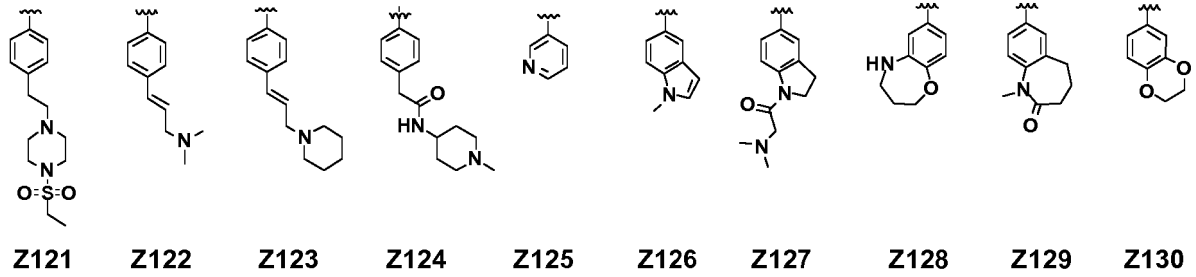
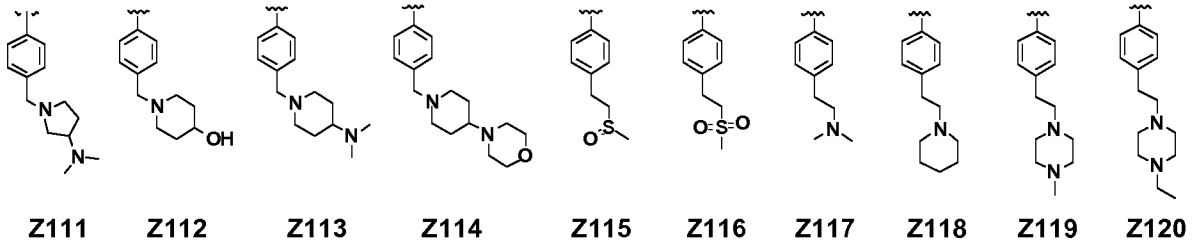


5

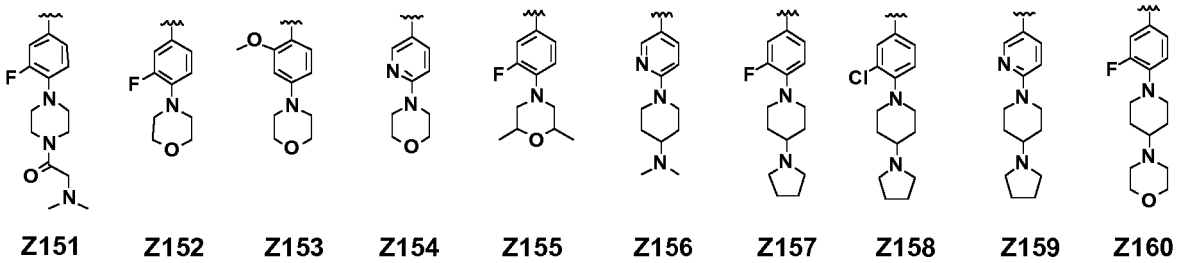
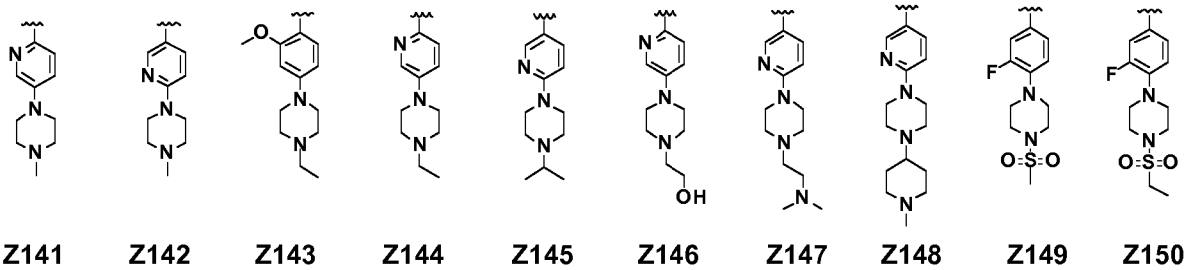
10



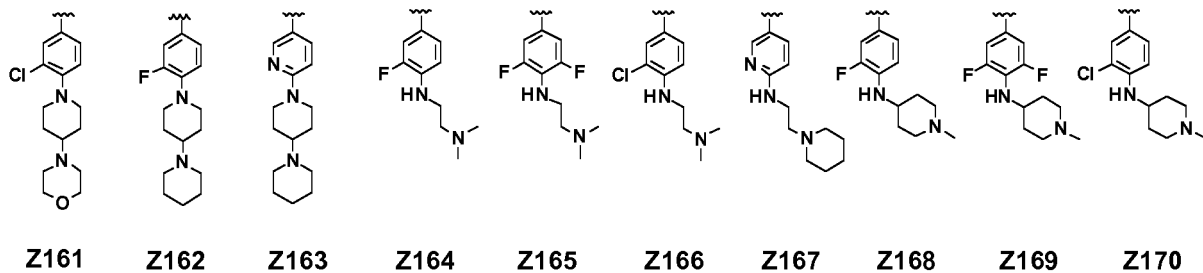
15

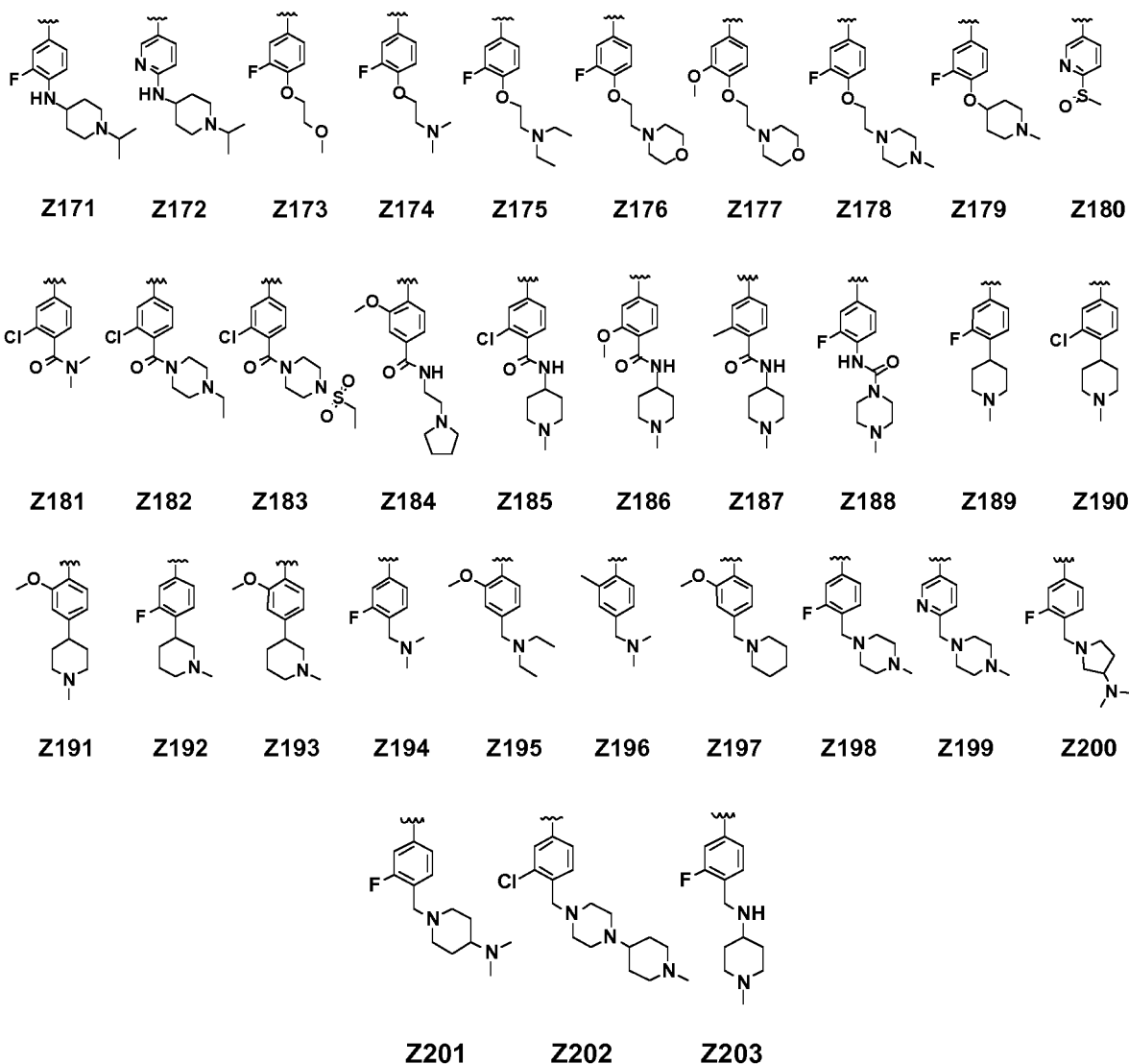


5



10





5

Ejemplos más preferidos del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención son los siguientes:

10

- N*-(3-(2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
- N*-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
- N*-(3-(2-(4-(4-*tert*-butil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
- N*-(3-(2-(4-(4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
- 15 *N*-(3-(2-(4-(4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
- N*-(3-(2-(4-(4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
- N*-(3-(2-(4-(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
- N*-(3-(2-(4-(4-hidroxi-4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
- 20 *N*-(3-(2-(4-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
- N*-(3-(2-(4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo [2.2.1]hept-2-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
- N*-(3-(2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-ilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
- N*-(3-(2-(2-metoxi-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
- N*-(3-(2-(2-metoxi-4-(1-metil-piperidin-3-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
- 25 *N*-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
- Dietil(4-(4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)fenil)fosfonato;
- N*-(3-(2-(4-[1,4']bipiperidinil-1'-il-3-fluoro-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
- N*-(3-((2-((3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
- N*-(3-(2-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-clorofenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
- 30 *N*-(3-(2-(2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
- N*-(3-(2-(3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
- 4-((4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)-2-metil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;

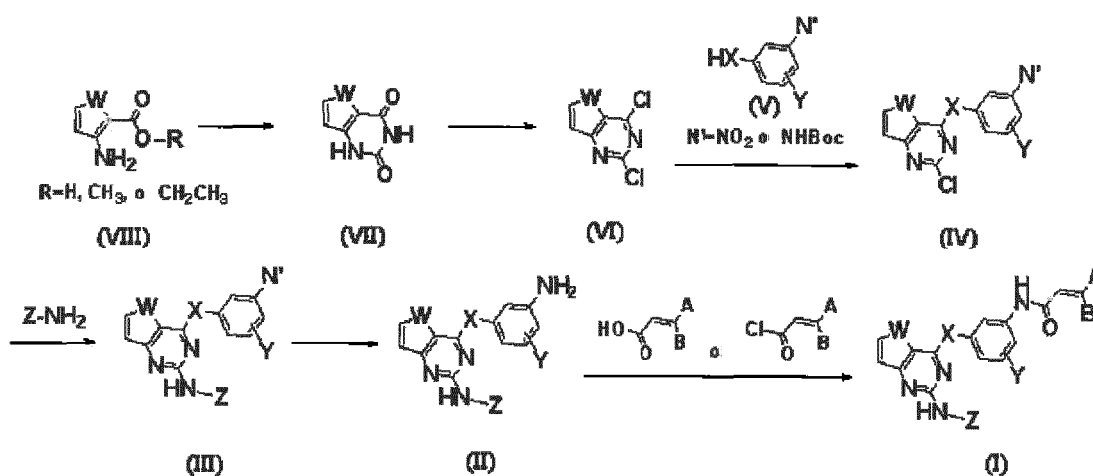
- N*-(4-metil-3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(4-fluoro-3-(2-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(4-metoxi-3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
5 *N*-(3-(2-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
(4-(4-(3-acriloilamino-fenoxi)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-fenil)-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico;
N-(4-((4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)-2-fluorofenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
N-(3-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
10 *N*-(3-(2-(4-(4-(2,2-difluoro-etil)-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-imidazol-1-il-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(2-dimetilamino-acetil)-piperazin-1-il)-3-fluoro-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-
acrilamida;
15 *N*-(3-(2-(3-cloro-4-(piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(morfolin-4-carbonil)-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(1,4-dimetil-3-oxo-piperazin-2-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
20 *N*-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-((2-dimetilamino)etil)amino)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(2-metilpiperazin-1-il)etil)amino)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-tiomorfolinofenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(1-oxo-1 λ^4 -tiomorfolin-4-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
25 (S)-*N*-(3-(2-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-[1,4']bipiperidinil-1'-il-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
dimetilamida del ácido 1-(4-(4-(3-acriloilamino-fenoxi)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-fenil)-piperidin-4-carboxílico;
N-(3-(2-(4-(dimetilamino)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
30 *N*-(3-(2-(4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2-dimetilamino-etil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(3-cloro-4-fluorofenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-hidroxi)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-acetil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
35 *N*-(3-((2-((4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxo)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(3*R*-imidazol-1-il-pirrolidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(3-imidazol-1-il-pirrolidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
40 *N*-(3-(2-(4-(4-imidazol-1-il-piperidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
45 *N*-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(3-cloro-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(3-cloro-4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
50 *N*-(3-((2-((4-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(etilsulfonyl)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)metil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-dietilaminometil-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)metil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
(E)-*N*-(3-((2-((4-(3-(dimetilamino)prop-1-en-1-il)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
55 *N*-(3-((2-((4-(1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-dietilaminometil-2-metoxi-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)metil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
60 *N*-(3-(2-(4-(piperidin-1-il)metil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-azetidín-1-il)metil-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-pirrolidin-1-il)metil-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(morfolinometil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
65 *N*-(3-((2-((4-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
Dimetil(4-((4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)amino)encilfosfonato;
N-(3-(2-(4-((dimetilamino)metil)-3-fluorofenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;

N-(3-(2-(4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)3-fluorofenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)3-fluorofenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-((1-metilpiperidin-4-ilamino)metil)-3-fluorofenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
5 *N*-(3-(2-(4-(dimetilaminometil-2-metil-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-((4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)metil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-((4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2-metanosulfonilmetil-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2-metanosulfonil-etil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
10 *N*-(3-(2-(3-cloro-4-(4-(1-metil-piperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-
acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
15 *N*-(3-(2-(5-(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(1-(4-etilpiperazin-1-il)etil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(2-hidroxi-acetil)-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(2-dimetilamino-acetil)-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
20 ácido 2-(4-(4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)fenil)acético;
N-(3-((2-((4-(metilsulfonil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(metilsulfonil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
4-((4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)-*N*-metilbenzamida;
4-((4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)-*N,N*-dimetilbenzamida;
25 *N*-(3-((2-((4-(morfolin-4-carbonil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carbonil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
30 *N*-(3-(2-(4-(3-metilamino-pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
4-(4-(3-acriloilamino-fenoxi)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-benzamida;
N-(3-(2-(3-cloro-4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((3-cloro-4-((2-(dimetilamino)etil)amino)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
4-(4-(3-acriloilamino-fenoxi)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2-cloro-*N,N*-dimetil-benzamida;
35 *N*-(3-(2-(3-cloro-4-(4-etanosulfonil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
4-((4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino-2-cloro-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;
N-(3-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-((metilsulfonil)metil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(2-(metilsulfonil)etil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
40 *N*-(3-((2-((4-sulfamoilfenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(morfolinosulfonil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(*N*-ciclopropilsulfamoil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(*N*-(2-dimetilamino)etil)sulfamoil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(*N*-(1-metilpiperidin-4-il)sulfamoil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
45 *N*-(3-((2-((4-(*N*-(1-isopropilpiperidin-4-il)sulfamoil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
3-(dimetilamino)propil-4-((4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)benzoato;
N-(3-(2-(4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2-piperidin-1-il-etil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
50 *N*-(3-(2-(4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)acetil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(1-etilpiperidin-4-iloxi)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
55 *N*-(3-((2-((4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi (fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(2-(diethylamino)etoxi)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi (fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi (fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4] oxazepin-7-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxin-6-ilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
60 *N*-(3-(2-(3-fluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2-dimetilamino-etoxi)-3-fluoro-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2-diethylamino-etoxi)-3-fluoro-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-4-(2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(3-metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
65 (*E*)-4-(dimetilamino)-*N*-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)but-2-enamida;
N-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida;

- N*-(3-(2-(3-fluoro-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-4-(1-metil-piperidin-3-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
 5 *N*-(3-(2-(4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-3-fluorofenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-((3,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-3,5-difluorofenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-((3,5-difluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(1-amino-ciclopropil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
 10 *N*-(3-(2-[1-(2-dimetilamino-acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino]-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(1-metil-1H-indol-5-ilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida.

El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención puede prepararse mediante el procedimiento mostrado, en el Esquema de reacción (I):

15 Esquema de reacción (I)



en donde,

- 20 A, B, W, X, Y y Z tienen los mismos significados como se ha definido anteriormente;
 R es hidrógeno, metilo o etilo; y
 N' es nitro o amina protegida con *tert*-butiloxicarbonilo (Boc).
- 25 Como se muestra en el Esquema de reacción (I), un compuesto de fórmula (VIII) se somete a una reacción de condensación con urea en un disolvente orgánico (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida o *N*-metilpirrolidona) a una temperatura que varía de la temperatura de reflujo a 200 °C; o con cianato potásico en una condición ácida, tal como ácido acético acuoso del 6 % al 50 % a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100 °C, para obtener un compuesto condensado de fórmula (VII).
- 30 El compuesto de fórmula (VII) obtenido de esa manera se calienta a reflujo con agitación en presencia de un agente de cloración (por ejemplo, oxiclورو de fósforo o cloruro de tionilo) para obtener un compuesto clorado de fórmula (VI), seguido de una reacción en un disolvente orgánico (por ejemplo, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno o benceno) en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato sódico o carbonato potásico) a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100 °C, que induce la sustitución en la posición C-4 del compuesto de fórmula (VI) con anilina, fenol o derivado de tiofenol de fórmula (V), para obtener un compuesto de fórmula (IV).
- 35 El compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con Z-NH₂ en una solución alcohólica (por ejemplo, 2-propanol o 2-butanol) en presencia de un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico) o un ácido orgánico (por ejemplo, ácido trifluoroacético) a una temperatura que varía de 70 °C a la temperatura de reflujo; o con Z-NH₂ en un disolvente orgánico (por ejemplo, 1,4-dioxano) en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, acetato de paladio (II) o tris(dibencilideno)acetato) dipaladio (0), y en presencia de un ligando (por ejemplo, bis(difenilfosfeno)(Xanteno)(Xantphos) o 2,2'-bis(difenilfosfeno)-1,1'-binaftilo (BINAP)) y una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de cesio o *t*-butóxido sódico) a una temperatura de aproximadamente 100 °C, para obtener un compuesto de fórmula (III) que tiene un grupo Z-NH₂.

El compuesto de fórmula (III) en el que N' es un grupo nitro se somete a una hidrogenación usando un catalizador de paladio/carbono o a una reacción de reducción mediada con Fe, para obtener un compuesto de anilina de fórmula

(II) cuyo grupo nitro está sustituido con un grupo amino. El compuesto de fórmula (III) en el que N' es un grupo amina protegido con *tert*-butiloxicarbonilo (Boc) se somete a una reacción con un ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloruro de metileno), para obtener un compuesto de anilina desprotegido de fórmula (II).

5 Posteriormente, el compuesto de anilina de fórmula (II) se somete a una reacción con un cloruro de acrilóilo sustituido con A y B, en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloruro de metileno o tetrahidrofurano) o un disolvente mezcla, tal como tetrahidrofurano acuoso al 50 % en presencia de una base inorgánica (por ejemplo, bicarbonato sódico) o una base orgánica (por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina) a una temperatura baja que varía de -
10 °C a 10 °C; o con ácido acrílico sustituido con A y B, en piridina usando un agente de acoplamiento (por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) o metanoamonio hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-
10 il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU)), para obtener el compuesto de la invención de fórmula (I) que tiene un grupo acrilamida.

15 El compuesto de fórmula (I) de la presente invención también puede prepararse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable formada con un ácido inorgánico u orgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico,
20 ácido fenilacético, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico.

La sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención puede prepararse mediante métodos convencionales, por ejemplo, disolviendo el compuesto de fórmula (I) en un disolvente orgánico miscible con agua, tal como la
25 acetona, metanol, etanol y acetonitrilo, añadiendo a la misma una cantidad en exceso de un ácido orgánico o una solución acuosa de ácido inorgánico, para inducir la precipitación de sales de la mezcla resultante, retirando el disolvente y el ácido libre restante del mismo, y aislando las sales precipitadas.

El compuesto de la invención de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede incluir un hidrato
30 y un solvato del mismo.

Por consiguiente, la presente proporciona un uso del compuesto inventivo para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar cánceres, tumores, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o
35 enfermedades mediadas inmunológicamente.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar cánceres, tumores, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades mediadas inmunológicamente que comprende el compuesto inventivo como principio activo.

40 Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso para prevenir o tratar cánceres, tumores, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades mediadas inmunológicamente.

El compuesto inventivo de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, inhibe de una forma selectiva y eficaz el crecimiento de células cancerosas inducidas mediante una tirosina quinasa de un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutante de la misma, así como la resistencia contra fármacos. Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de prevención o tratamiento de cánceres o tumores inducidos por una tirosina quinasa EGFR o un mutante de la misma, que comprende, como principio activo, el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente
50 aceptable.

Los ejemplos representativos de los cánceres o tumores pueden incluir, pero sin limitación, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de testículos, cáncer de hueso, cáncer oral, carcinoma de células basales, cáncer de ovarios, tumor cerebral, carcinoma de vesícula biliar, cáncer de las vías
55 biliares, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, carcinoma vesical, cáncer de lengua, cáncer de esófago, glioma, glioblastoma, cáncer renal, melanoma maligno, cáncer gástrico, cáncer de mama, sarcoma, carcinoma de faringe, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de piel, y otros cánceres sólidos.

60 El compuesto inventivo de fórmula (I) o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, puede proporcionar efectos anticancerosos mejorados cuando se administra junto con otro agente anticanceroso para tratar cánceres o tumores.

Los ejemplos representativos del agente anticanceroso para tratar cánceres o tumores pueden incluir, pero sin limitación, inhibidores de la transducción de la señal celular (por ejemplo, imatinib, gefitinib, bortezomib, erlotinib, sorafenib, sunitinib, dasatinib, vorinostat, lapatinib, temsirolimus, nilotinib, everolimus, pazopanib, trastuzumab, bevacizumab, cetuximab, ranibizumab, pegaptanib, panitumumab y similares), inhibidores de la mitosis (por ejemplo,
65

paclitaxel, vincristina, vinblastina y similares), agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, ciclofosfamida, cromabucilo, carmustina y similares), anti-metabolitos (por ejemplo, metotrexato, 5-FU y similares), agentes antineoplásicos intercalantes, (por ejemplo, actinomicina, antraciclina, bleomicina, mitomicina C y similares), inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, irinotecán, topotecán, tenipósido y similares), agentes
 5 inmunoterapéuticos (por ejemplo, interleuquina, interferón y similares) y agentes antihormonales (por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno y similares), y al menos un agente antineoplásico seleccionado entre los anteriores se puede incluir en la composición farmacéutica inventiva.

Además, el compuesto inventivo de fórmula (I) o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, inhibe de forma
 10 selectiva y eficaz la tirosina quinasa de Bruton (BTK), quinasa janus 3 (JAK3), quinasa de linfocitos T que induce interleuquina-2 (ITK), quinasa de linfocitos en reposo (RLK), y tirosina quinasa de la médula ósea (BMX), que se expresan principalmente en linfocitos B y/o linfocitos T activados de forma anómala. Concretamente, el compuesto inventivo de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable puede tratar o prevenir cánceres, tumores, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades mediadas inmunológicamente
 15 ocasionadas por linfocitos B, linfocitos T activados de forma anómala o ambos. Por lo tanto, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica para tratar o prevenir cánceres, tumores, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, o enfermedades mediadas inmunológicamente que comprende, como principio activo, el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos representativos de las enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades
 20 mediadas de forma autoinmunitaria pueden incluir, pero sin limitación, artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatía, artritis gotosa, artrosis, artritis juvenil, otras afecciones artríticas, lupus, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades relacionadas con la piel, psoriasis, eccema, dermatitis, dermatitis atópica, dolor, trastorno pulmonar, inflamación pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (SDRA), sarcoidosis pulmonar, enfermedad
 25 inflamatoria pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, lesión por reperfusión cardíaca, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de intestino irritable, asma, síndrome de Sjögren, enfermedad del tiroides autoinmunitaria, urticaria (cnidosis), esclerosis múltiple, esclerodermia, rechazo del trasplante órgano, injerto heteroplástico, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), enfermedad de Parkinson,
 30 enfermedad de Alzheimer, enfermedad asociada con diabetes, inflamación, enfermedad inflamatoria pélvica, rinitis alérgica, bronquitis alérgica, sinusitis alérgica, leucemia, linfoma, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, mieloma, leucemia linfoide aguda (LLA), leucemia linfoide crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia de células pilosas, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico (SMD), neoplasias mioproliferativas (NMP), linfoma difuso de linfocitos B grandes, y
 35 linfoma folicular.

El compuesto inventivo de fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, pueden proporcionar efectos terapéuticos mejorados cuando se administran junto con otro agente terapéutico para tratar enfermedades
 40 inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades mediadas inmunológicamente.

Los ejemplos representativos del agente terapéutico para tratar las enfermedades inflamatorias, enfermedades
 45 autoinmunitarias o enfermedades mediadas de forma autoinmunitaria pueden incluir, pero sin limitación, fármacos esteroides (por ejemplo, prednisona, prednisolona, metil prednisolona, cortisona, hidrocortisona, betametasona, dexametasona y similares), metotrexatos, leflunomidas, agentes anti-TNF α (por ejemplo, etanercept, infliximab, adalimumab y similares), inhibidores de calcineurina (por ejemplo, tacrolimus, pimecrolimus y similares) y fármacos antihistamínicos (por ejemplo, difenhidramina, hidroxizina, loratadina, ebastina, ketotifeno, cetirizina, levocetirizina, fexofenadina y similares), y al menos un agente terapéutico seleccionado entre los anteriores se puede incluir en la composición farmacéutica inventiva.

El compuesto inventivo de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, se pueden administrar por
 50 vía oral o parenteral, como principio activo, en una cantidad eficaz comprendida entre aproximadamente 0,1 a 2.000 mg/kg, preferentemente entre 1 y 1.000 mg/kg de peso corporal por día en el caso de los mamíferos incluido el ser humano (de aproximadamente 70 kg de peso corporal) en de una única a 4 dosis divididas al día, o pautas intermitentes. La dosificación del principio activo se puede ajustar dependiendo de varios factores relevantes, tales
 55 como la afección del sujeto a tratar, el tipo y la gravedad de la enfermedad, tasa de administración, y criterio del médico. En determinados casos, puede ser adecuada una cantidad inferior a la dosis anterior. Se puede usar una cantidad mayor a la dosis indicada anteriormente salvo que produzca efectos secundarios perjudiciales, y dicha cantidad se puede administrar en dosis divididas por día.

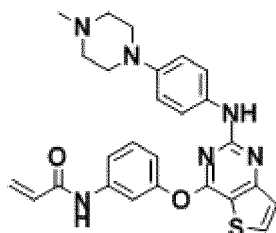
La composición farmacéutica inventiva se puede formular de acuerdo con cualquiera de los procedimientos
 60 convencionales en la forma de comprimido, gránulos, polvo, una cápsula, jarabe, emulsión o microemulsión para administración por vía oral, o para administración parenteral incluida la vía intramuscular, intravenosa y subcutánea.

La composición farmacéutica inventiva para la administración oral se puede preparar mezclando el principio activo
 65 con un transportador tal como celulosa, silicato cálcico, almidón de maíz, lactosa, sacarosa, dextrosa, fosfato de calcio, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, gelatina, talco, tensioactivo, agente de

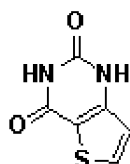
suspensión, emulsionante y diluyente. Los ejemplos del vehículo empleado en la composición inyectable de la presente invención son agua, una solución salina, una solución de glucosa, una solución de tipo glucosa, alcohol, glicol, éter (por ejemplo, polietilenglicol 400), aceite, ácido graso, éster de ácido graso, glicérido, un tensioactivo, un agente de suspensión y un emulsionante.

La presente invención se describirá e ilustrará adicionalmente en los ejemplos que se proporcionan a continuación, que, sin embargo, no están previstos para limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de N-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidina-4-iloxi)fenil)acrilamida



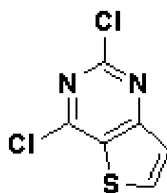
Etapa 1) Preparación de tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



Se disolvieron 3-aminotieno-2-carboxilato de metilo (4,9 g, 31,3 mmol) y urea (19 g, 187 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), la temperatura de reacción alcanzó 190 °C, seguido de agitación durante 12 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa 1 N de NaOH, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a una presión reducida para retirar el precipitado insoluble. El filtrado se acidificó (pH 2) con una solución acuosa 2 N de HCl y el sólido resultante se filtró a una presión reducida con lavado usando agua destilada. El sólido resultante se secó a una presión reducida para obtener el compuesto del título (rendimiento: 3,2 g, 61,5 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,59 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 6,90 (d, 1H).

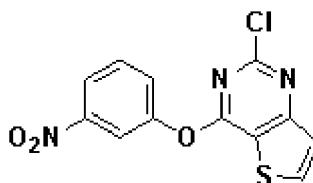
Etapa 2) Preparación de 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina



El compuesto (3,2 g, 19,4 mmol) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en oxiclورو de fósforo (12 ml) y se sometió a reflujo con agitación durante 3 horas a 200 °C. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a agua destilada a 4 °C con agitación vigorosamente. El sólido resultante se filtró a una presión reducida con lavado usando agua destilada, y el sólido resultante se secó a una presión reducida para obtener el compuesto del título (rendimiento: 2,9 g, 73,3 %).

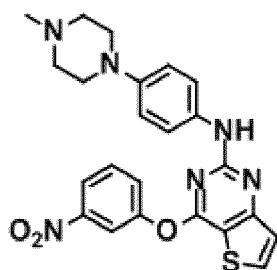
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

Etapa 3) Preparación de 2-cloro-4-(3-nitrofenoxi)tieno[3,2-d]pirimidina



El compuesto (2,9 g, 14,2 mmol) obtenido en la Etapa 2 se disolvió en *N,N*-dimetilsulfoneamida (70 ml), y se añadieron a la misma 3-nitrofenol (1,9 g, 14,2 mmol) y carbonato de cesio (9,2 g, 28,4 mmol), seguido de agitación temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, se añadió agua destilada a la mezcla de reacción, y el sólido resultante se filtró a una presión reducida con lavado con agua destilada. El sólido resultante se secó a una presión reducida para obtener el compuesto del título (rendimiento: 4,0 g, 91,8 %).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,25-8,17 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,57 (d, 1H).

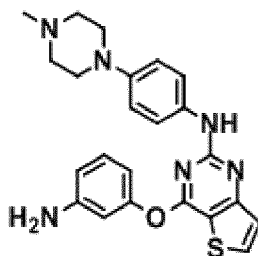
Etapa 4) Preparación de *N*-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(3-nitrofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidina-2-amina



El compuesto (4 g, 12,9 mmol) obtenido en la Etapa 3 se disolvió en 2-butanol (70 ml), y se añadieron a la misma 4-(4-metilpiperazin-1-il)bencenoamina (2,7 g, 12,9 mmol) y ácido trifluoroacético (1,5 ml, 12,9 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas hasta completar la reacción, se diluyó con diclorometano, y después se lavó con una solución acuosa sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y después se filtró y se destiló a una presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (diclorometano : metanol = 20 : 1 (relación de volumen)) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 2,67 g, 42 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,29 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,19 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).

Etapa 5) Preparación de 4-(3-aminofenoxi)-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-*d*]pirimidina-2-amina



Se diluyeron hierro (1,5 g, 27,1 mmol) y una solución acuosa 12 N de HCl (0,18 ml, 2,17 mmol) con una solución acuosa al 50 % de etanol (30 ml), seguido de agitación a 100 °C durante 10 min. El compuesto (2,67 g, 5,42 mmol) obtenido en la Etapa 4 se disolvió en una solución acuosa al 50 % de etanol (30 ml) y después se añadió al matraz de reacción en el que se activó el hierro, seguido de agitación a 100 °C durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se filtró con celite para retirar hierro y el filtrado se destiló a una presión reducida. El residuo se destiló con diclorometano y se lavó con una solución acuosa sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y después se filtró y se destiló a una presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (diclorometano : metanol = 10 : 1 (relación de volumen)) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 1,7 g, 67,8 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,29 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,19 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).

Etapa 6) Preparación de *N*-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidina-4-iloxi)fenil)acrilamida

El compuesto (1,7 g, 3,69 mmol) obtenido en la Etapa 5 y NaHCO₃ (930 mg, 11,07 mmol) se destilaron con tetrahidrofurano (40 ml) y agua destilada (6 ml), y se añadió lentamente a la misma cloruro de acrilóilo (0,36 ml, 3,69 mmol) a 0 °C con agitación durante 15 min. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se destiló con diclorometano y después se lavó con una solución acuosa sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y después se filtró y se destiló a una presión reducida, y el residuo se separó por cromatografía en columna (cloroformo : metanol = 20 : 1 (relación de volumen)) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 1,3 g, 68,2 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,35-6,32 (m, 3H), 5,71 (dd, 1H);

EM (IEN⁺): $m/z = 517,1$ [M+H]⁺.

- 5 El procedimiento del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso de diversos derivados de amina representados por Z-NH₂ (Z es el mismo como se ha definido anteriormente) en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)benconoamina en la Etapa 4 para preparar los compuestos de los Ejemplos 2 a 156 que se muestran en las Tablas 1a a 1v a continuación.

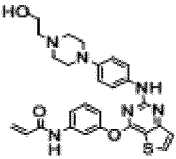
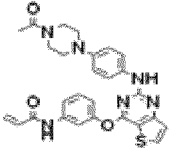
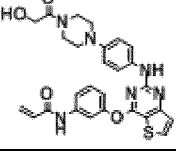
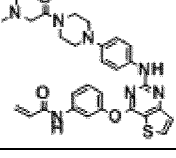
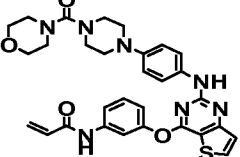
<Tabla 1a>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
2		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,35-6,32 (m, 3H), 5,71 (dd, 1H); EM (IEN ⁺): $m/z = 517,1$ [M+H] ⁺ .
3		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,83 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,60 (m, 4H), 2,36 (s, 3H); EM (IEN ⁺): $m/z = 505,10$ [M+H] ⁺ .
4		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,99 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,52 (t, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,26 (dd, 1H), 5,78 (dd, 1H), 2,86 (m, 4H), 2,57 (m, 4H), 2,35 (s, 3H); EM (IEN ⁺): $m/z = 505,10$ [M+H] ⁺ .
5		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,21 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 2,97 (s, 4H), 2,37 (s, 4H), 2,19 (s, 3H); EM (IEN ⁺): $m/z = 523,2$ [M+H] ⁺ .
6		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,34 (s, NH), 8,28 (d, 1H), 8,21 (s, NH), 7,71 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,51 (t, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,90 (a, 4H), 2,44 (a, 4H), 2,21 (s, 3H); EM (IEN ⁺): $m/z = 535,0$ [M+H] ⁺ .
7		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,33 (s a, 1H), 9,51 (s a, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,40-6,37 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 5,77-5,76 (m, 1H), 2,77 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,20 (s, 3H); EM (IEN ⁺): $m/z = 521,1$ [M+H] ⁺ .
8		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,82 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,45 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,65 (dd, 1H), 3,40 (m, 4H), 2,76 (m, 4H); EM (IEN ⁺): $m/z = 501,13$ [M+H] ⁺ .

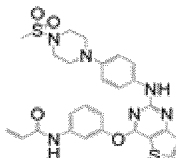
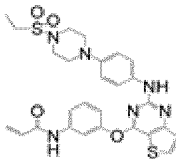
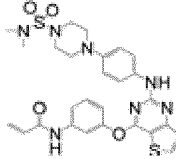
10

<Tabla 1b>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
9		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,83 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,60 (m, 4H), 2,36 (s, 3H); EM (IEN ⁺): $m/z = 505,10$ [M+H] ⁺ .

18		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s a, 1H), 9,22 (s a, 1H), 8,27-8,25 (d, 1H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,72-6,69 (m, 2H), 6,43-6,39 (m, 1H), 6,29-6,24 (m, 1H), 5,80-5,76 (m, 1H), 4,43-4,39 (t, 1H), 3,56-3,50 (c, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,51 (m, 4H), 2,44-2,40 (t, 2H); EM (IEN ⁺): m/z = 517,2 [M+H] ⁺ .
19		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,33 (s a, 1H), 9,41 (s a, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 7,68-7,67 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,74-6,71 (m, 2H), 6,41-6,38 (m, 1H), 6,28-6,27 (m, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 3,54-3,52 (m, 4H), 2,99-2,96 (m, 2H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,01 (s, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 515,3 [M+H] ⁺ .
20		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,45 (s a, 1H), 9,59 (s a, 1H), 8,31-8,30 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80-7,43 (m, 4H), 7,37 (d, 1H), 7,19-7,09 (m, 3H), 6,51-6,43 (m, 1H), 6,29-6,23 (m, 1H), 5,79-5,76 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,51-3,49 (m, 4H), 3,21-3,18 (m, 4H); EM (IEN ⁺): m/z = 531,1 [M+H] ⁺ .
21		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 (d, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 4H), 7,26 (d, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 6,41-6,41 (m, 1H), 6,35-6,32 (m, 1H), 5,77-5,74 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 4H), 3,19 (s, 2H), 3,15-3,06 (m, 4H), 2,32 (s, 6H); EM (IEN ⁺): m/z = 558,2 [M+H] ⁺ .
22		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,38 (s a, 1H), 9,28 (s a, 1H), 8,31-8,26 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,74-6,71 (m, 2H), 6,49-6,40 (m, 1H), 6,29-6,23 (m, 1H), 5,79-5,76 (m, 1H), 3,59-3,57 (m, 4H), 3,34-3,28 (m, 4H), 3,18-3,17 (m, 4H), 3,05-2,97 (m, 4H); EM (IEN ⁺): m/z = 586,2 [M+H] ⁺ .

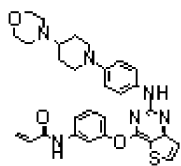
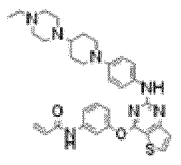
<Tabla 1d>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
23		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,34 (s a, 1H), 9,26 (s a, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,77-6,74 (m, 2H), 6,42-6,38 (m, 1H), 6,28-6,22 (m, 2H), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,22-3,20 (m, 4H), 3,10-3,08 (m, 4H), 2,91 (s, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 551,2 [M+H] ⁺ .
24		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,33 (s a, 1H), 9,25 (s a, 1H), 8,26-8,24 (d, 1H), 7,68-7,67 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 3H), 7,31-7,29 (d, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,75-6,72 (m, 2H), 6,43-6,38 (m, 1H), 6,28-6,27 (m, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 3,27-3,26 (m, 4H), 3,12-3,06 (c, 2H), 3,06-3,03 (m, 4H), 1,24-1,29 (1, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 565,09 [M+H] ⁺ .
25		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,33 (s a, 1H), 9,26 (s a, 1H), 8,26-8,24 (d, 1H), 7,68-7,67 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,31-7,30 (d, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,74-6,71 (m, 2H), 6,41-6,38 (m, 1H), 6,28-6,27 (m, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 4H), 3,04-3,01 (m, 4H), 2,78 (s, 6H); EM (IEN ⁺): m/z = 580,08 [M+H] ⁺ .

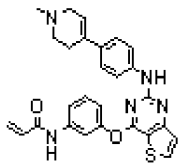
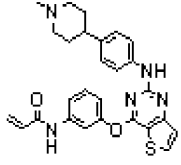
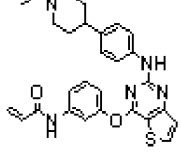
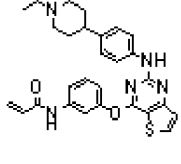
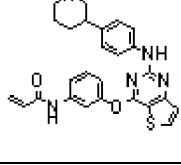
34		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,79 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,77 (d, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,11 (t, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,18 (m, 1H), 1,72 (m, 1H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 501,4 [M+H] ⁺ .
35		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,33 (s, NH), 9,17 (s, NH), 8,25 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,47 (m, 2H), 6,27 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,44 (m, 3H), 2,51 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 524,2 [M+H] ⁺ .
36		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,33 (s, NH), 9,13 (s, NH), 8,24 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,42 (m, 3H), 6,26 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 4,99 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,41 (m, 3H), 2,49 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 524,2 [M+H] ⁺ .

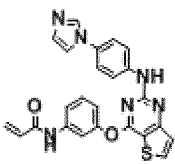
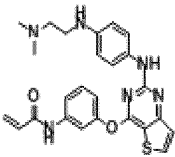
<Tabla 1f>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
37		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,71 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 2,96 (t, 4H), 1,59 (m, 4H), 1,50 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 472,10 [M+H] ⁺ .
38		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,37 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 3,72 (m, 4H), 2,98 (m, 4H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 515 [M+H] ⁺ .
39		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 6,47 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,81 (m, 1H), 4,67 (d, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,50 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 488,4 [M+H] ⁺ .
40		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 6,97 (d, 2H), 6,70 (s, 2H), 6,28 (m, 2H), 5,69 (d, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,01 (m, 4H), 1,58 (m, 1H), 1,34 (m, 4H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 501,1 [M+H] ⁺ .
41		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,80 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,82 (m, 3H), 6,45 (d, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 3,55 (d, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,20 (d, 2H), 1,82 (m, 3H), 1,37 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 529 [M+H] ⁺ .

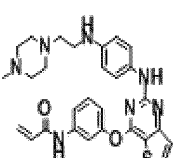
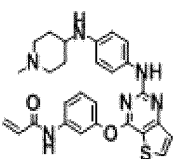
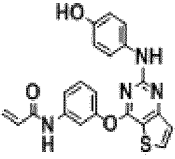
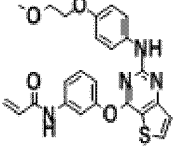
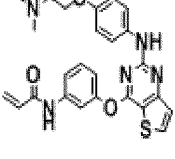
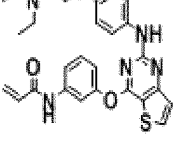
49		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,3 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,63 (d, 2H), 6,34 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,43 (m, 1H), 3,20 (s, 1H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 556,68 [M+H] ⁺ .
50		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,34 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,50 (m, 6H), 2,33 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,97 (t, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 584,3 [M+H] ⁺ .

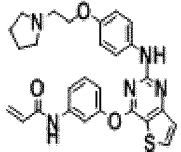
<Tabla 1h>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
51		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,42 (s, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 484,1 [M+H] ⁺ .
52		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (d, 3H), 6,36 (m, 2H), 5,74 (d, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,85 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 486,2 [M+H] ⁺ .
53		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,27 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,38 (m, 2H), 5,71 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,51 (c, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,16 (t, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 500,2 [M+H] ⁺ .
54		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,63 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,94 (m, 3H), 6,67 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,35 (d, 6H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 514,2 [M+H] ⁺ .
55		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,83 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,45 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,02 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,36 (m, 1H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 486,2 [M+H] ⁺ .

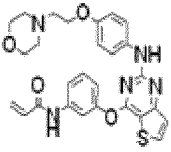
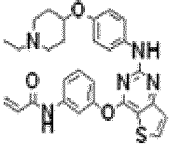
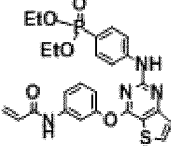
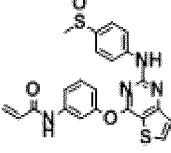
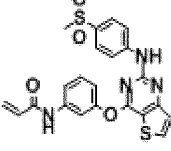
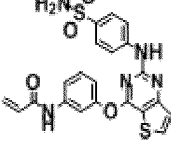
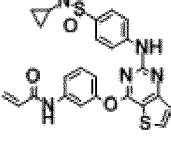
56		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s, NH), 9,67 (s, NH), 8,33 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,74 (m, 1H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 455,0 [M+H] ⁺ .
57		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,34 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,42 (m, 2H), 6,28 (m, 2H), 6,02 (d, 1H), 5,74 (dd, 1H), 2,67 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,97 (m, 6H) EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 475,2 [M+H] ⁺ .

<Tabla 1i>

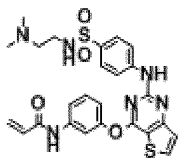
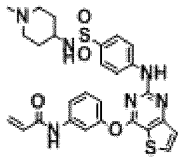
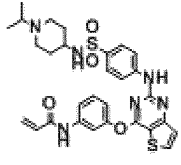
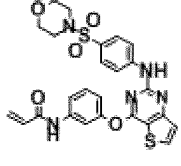
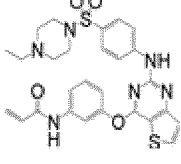
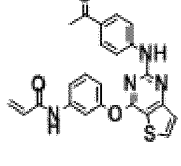
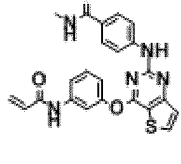
Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
58		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,34 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,42 (m, 3H), 6,24 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,49~2,32 (m, 10H), 2,15 (s, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 530,2 [M+H] ⁺ .
59		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,44 (m, 2H), 6,29 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,31 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 501,2 [M+H] ⁺ .
60		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s a, 1H), 9,12 (s a, 1H), 8,97 (s a, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,49-7,31 (m, 4H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,57-6,41 (m, 3H), 6,30-6,25 (m, 1H), 5,81-5,77 (m, 1H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 405,09 [M+H] ⁺ .
61		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,34 (s, NH), 9,30 (s, NH), 8,28 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,72 (d, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,27 (s, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 463,2 [M+H] ⁺ .
62		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,37 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,69 (d, 2H), 6,39 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 3,95 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,22 (s, 6H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 476,2 [M+H] ⁺ .
63		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,69 (d, 2H), 6,41 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,03 (s, 6H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 504,2 [M+H] ⁺ .

64	 <p>The chemical structure of compound 64 consists of a central benzimidazole ring system. One of the nitrogen atoms of the benzimidazole is linked via an oxygen atom to a benzene ring. This benzene ring is further substituted with a morpholine ring and a vinyl group. The other nitrogen atom of the benzimidazole is linked via an oxygen atom to another benzene ring, which is substituted with a vinyl group.</p>	<p>RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,44 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 3,95 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,67 (m, 4H); EM (IEN$^+$): m/z = 502,2 [M+H]$^+$.</p>
----	---	---

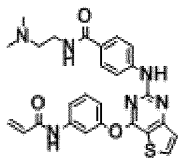
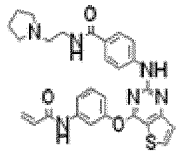
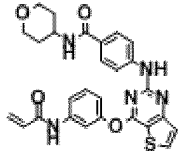
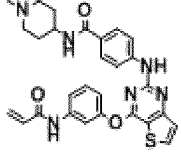
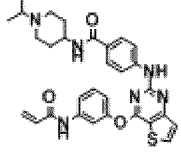
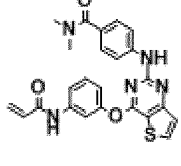
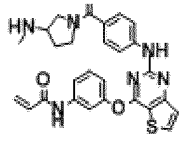
<Tabla 1j>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
65		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,72 (d, 2H), 6,39 (d, 1H), 6,25 (dd, 2H), 5,72 (d, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 2,56 (m, 4H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 518,4 [M+H] ⁺ .
66		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,82 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 (m, 6H), 7,04 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,26 (m, 1H), 5,74 (d, 1H), 4,23 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,47 (c, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,12 (t, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 516,3 [M+H] ⁺ .
67		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,38 (s a, 1H), 9,92 (s a, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,87-7,31 (m, 8H), 7,09 (d, 1H), 6,46-6,37 (m, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,91 (t, 4H), 1,20-1,12 (m, 6H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 525,13 [M+H] ⁺ .
68		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-D ₆) δ 10,39 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,11 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 2,65 (s, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 451,1 [M+H] ⁺ .
69		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-D ₆) δ 10,40 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,62 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 3,10 (s, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 467,5 [M+H] ⁺ .
70		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,32 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,54 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,12 (s, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,23 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 468,1 [M+H] ⁺ .
71		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,38 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,68 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,21 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 1,99 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,34 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 508,1 [M+H] ⁺ .

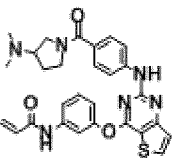
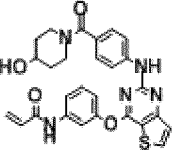
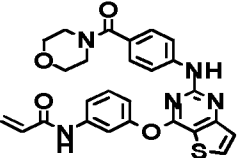
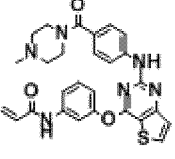
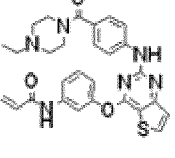
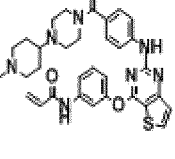
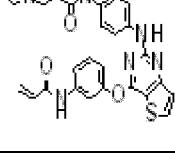
<Tabla 1k>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
72		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,37 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,73-7,21 (m, 6H), 7,09 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,21 (dd, 1H), 5,74 (dd, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,04 (s, 6H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 539,2 [M+H] ⁺ .
73		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,40 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,46 (m, 6H), 7,12 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,33 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 565,2 [M+H] ⁺ .
74		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,61-7,43 (m, 6H), 7,12 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,24 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,87 (m, 6H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 593,2 [M+H] ⁺ .
75		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,40 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,10 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,22 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,59 (s, 4H), 2,92 (s, 4H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 538,1 [M+H] ⁺ .
76		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,41 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,60 (m, 8H), 7,10 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 2,76 (m, 4H), 2,38 (m, 4H), 2,29 (c, 2H), 0,91 (t, 3H). EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 565,4 [M+H] ⁺ .
77		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s a, 1H), 9,81 (s a, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,78-7,71 (m, 4H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 1H), 6,48-6,39 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 2,46 (s, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 431,11 [M+H] ⁺ .
78		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (m, 4H), 7,46 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 2,74 (s, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 446,1 [M+H] ⁺ .

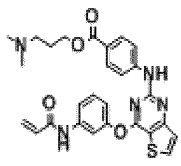
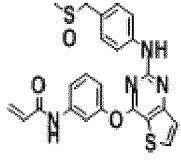
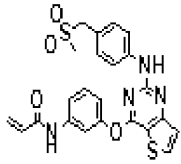
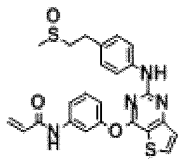
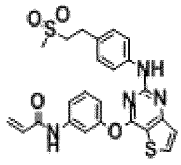
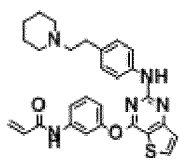
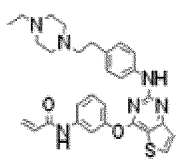
<Tabla 1>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
79		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,4 (s a, 1H), 9,80 (s a, 1H), 8,36-8,34 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64-7,43 (m, 5H), 7,41 (d, 2H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,46-6,41 (m, 1H), 6,28-6,23 (m, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,31-3,17 (m, 2H), 2,63-2,50 (m, 2H), 2,31 (s, 6H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 503,1 [M+H] ⁺ .
80		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,02 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,83 (d, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,26 (t, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,68 (dd, 1H), 3,70 (s a, 1H), 3,61 (d, 1H), 2,87 (s, 2H), 2,79 (s a, 4H), 1,89 (s a, 4H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 529,4 [M+H] ⁺ .
81		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,38 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,45 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,58 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 516,2 [M+H] ⁺ .
82		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,40 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,55 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 529,2 [M+H] ⁺ .
83		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,38 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (m, 5H), 7,41 (m, 2H), 6,41 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,94 (d, 6H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 557,2 [M+H] ⁺ .
84		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,34 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 2,92 (s, 6H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 460,1 [M+H] ⁺ .
85		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,42 (s a, 1H), 9,78 (s a, 1H), 8,36-8,34 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62-7,40 (m, 5H), 7,26 (d, 2H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,48-6,43 (m, 1H), 6,28-6,22 (m, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,17-2,90 (m, 3H), 2,30-2,17 (m, 3H), 1,93-1,73 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 515,2 [M+H] ⁺ .

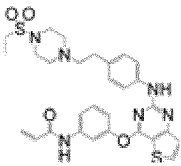
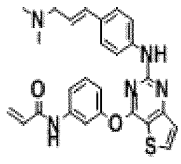
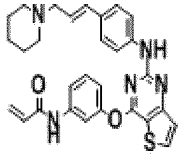
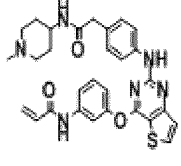
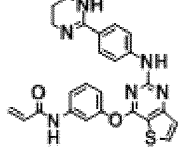
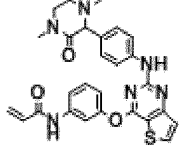
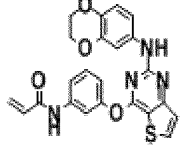
<Tabla 1m>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
86		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,5 (s a, 1H), 9,80 (s a, 1H), 8,30-8,20 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60-7,40 (m, 5H), 7,35 (d, 2H), 7,20 (m, 1H), 6,50-6,40 (m, 1H), 6,30-6,20 (m, 1H), 5,80-5,70 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 4H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,30-2,00 (m, 7H), 1,80-1,60 (m, 1H); EM (IEN ⁺): m/z= 529,1 [M+H] ⁺ .
87		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,50 (s a, 1H), 9,80 (s a, 1H), 8,40-8,35 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60-7,30 (m, 4H), 7,25 (d, 1H), 7,10-7,00 (m, 3H), 6,40-6,35 (m, 1H), 6,20-6,15 (m, 1H), 5,75-5,80 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,20-3,10 (m, 4H); EM (IEN ⁺): m/z= 516,2 [M+H] ⁺ .
88		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36-(s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,22 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,46 (m, 4H); EM (IEN ⁺): m/z = 502,2 [M+H] ⁺ .
89		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,34 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,57 (m, 4H), 7,46 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,78 (dd, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,28 (m, 4H), 2,10 (s, 3H); EM (IEN ⁺): m/z= 515,2 [M+H] ⁺ .
90		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,90 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,60 (d, 1H), 3,66-2,31 (m, 4H), 2,35 (t, 2H), 2,33-2,31 (m, 4H), 1,00 (t, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 528,63 [M+H] ⁺ .
91		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,27 (d, 1H), 7,79-7,77 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,34-7,09 (m, 5H), 6,99 (m, 1H), 6,37-6,31 (m, 1H), 6,20-6,15 (m, 1H), 5,68-5,67 (m, 1H), 5,77-5,74 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 4H), 2,86-2,82 (m, 2H), 2,47 (m, 4H), 2,19 (m, 3H), 1,95 (m, 4H), 1,88-1,39 (m, 5H); EM (IEN ⁺): m/z = 598,2 [M+H] ⁺ .
92		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,02 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,83 (d, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,26 (t, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,68 (dd, 1H), 3,70 (s a, 1H), 3,61 (d, 1H), 2,87 (s, 2H), 2,79 (s a, 4H), 1,89 (s a, 4H); EM (IEN ⁺): m/z = 529,4 [M+H] ⁺ .

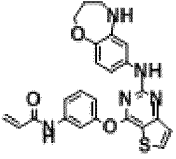
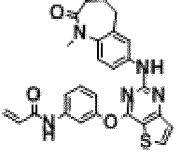
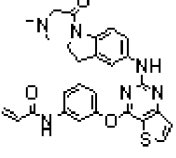
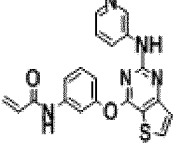
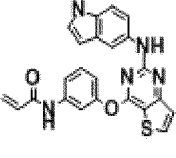
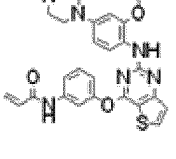
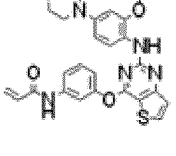
<Tabla 1n>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
93		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,20 (dd, 1H), 5,73 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,30 (t, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,76 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 518,2 [M+H] ⁺ .
94		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 2,27 (s, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 465,1 [M+H] ⁺ .
95		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,38 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,84 (s, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 481,1 [M+H] ⁺ .
96		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 10,36 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,36 (d, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,40 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,54 (s, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 479,1 [M+H] ⁺ .
97		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,35 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,42 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,87 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 495,1 [M+H] ⁺ .
98		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 10,36 (s a, 1H), 9,40 (s a, 1H), 8,31-8,30 (d, 1H), 7,72-7,71 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,36-7,34 (d, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,43-6,39 (m, 1H), 6,29-6,21 (m, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,41 (m, 6H), 1,51 (m, 4H), 1,40 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 500,2 [M+H] ⁺ .
99		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ: 7,84 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 3H), 7,06-7,00 (m, 4H), 6,47 (dd, 1H), 6,33 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 2,79-2,45 (m, 14H), 1,12 (t, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 529,4 [M+H] ⁺ .

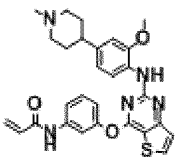
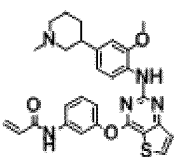
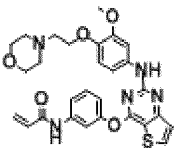
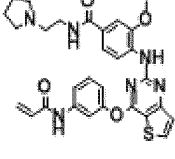
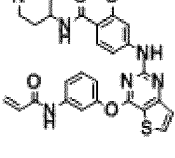
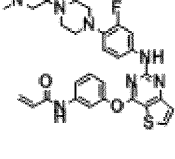
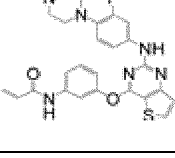
<Tabla 1o>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
100		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,82 (t, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,03 (m, 4H), 6,67 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 3,33 (s, 4H), 2,97 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,59 (s a, 6H), 1,38 (t, 3H);
101		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,38 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,37 (m, 3H), 6,11 (m, 1H), 5,75 (d, 1H), 2,98 (d, 2H), 2,15 (s, 6H); EM (IEN ⁺): m/z = 472,2 [M+H] ⁺ .
102		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,40 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,42 (m, 3H), 6,34 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 3,24 (d, 2H), 2,47 (m, 4H), 1,75 (m, 4H), 1,54 (m, 2H); EM (IEN ⁺): m/z = 512,2 [M+H] ⁺ .
103		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,44 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,40 (m, 2H); EM (IEN ⁺): m/z = 543,3 [M+H] ⁺ .
104		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,26 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,50 (m, 1H); EM (IEN ⁺): m/z = 471,2 [M+H] ⁺ .
105		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,27 (s a, 1H), 9,35 (s a, 1H), 8,18 d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,26-7,24 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,96-6,92 (m, 2H), 6,34-6,29 (m, 1H), 6,18-6,13 (m, 1H), 5,68-5,67 (m, 1H), 3,45-3,44 (m, 2H), 3,13-3,09 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,90 (s, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 515,2 [M+H] ⁺ .
106		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,47 (s, NH), 8,35 (m, 2H), 8,23 (dd, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,12 (s, 4H); EM (IEN ⁺): m/z = 447,4 [M+H] ⁺ .

<Tabla 1p>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
107		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,37 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,42 (dd, 1H), 5,77 (dd, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 1,81 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 460,1 [M+H] ⁺ .
108		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,50 (s a, 1H), 9,60 (s a, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,46-6,41 (m, 1H), 6,25-6,20 (m, 1H), 5,76-5,72 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,04-2,02 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 486,1 [M+H] ⁺ .
109		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,23 (s, 6H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 515,1 [M+H] ⁺ .
110		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,23 (dd, 1H), 5,70 (dd, 1H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 390,10 [M+H] ⁺ .
111		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,40 (s, 1H), 9,43 (m a, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,76 (m, 1H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 441,7 [M+H] ⁺ .
112		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,44 (s a, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,27-6,24 (m, 2H), 5,65 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,10 (s a, 4H), 2,47 (s a, 4H), 2,45 (dd, 2H), 1,12 (t, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 531,2 [M+H] ⁺ .
113		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,29 (m, 2H), 5,77 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 3,03 (m, 4H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 504,08 [M+H] ⁺ .

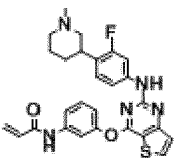
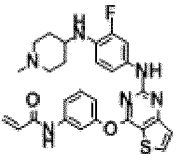
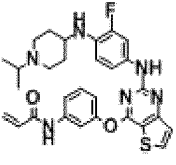
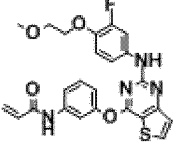
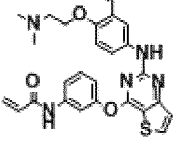
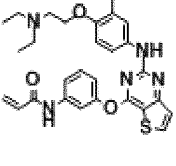
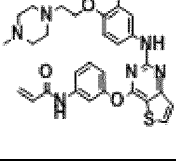
<Tabla 1q>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
114		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,38 (s a, 1H), 8,31-8,30 (d, 1H), 7,84-7,72 (m, 3H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,48-7,43 (t, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,61-6,58 (m, 1H), 6,49-6,40 (m, 1H), 6,29-6,24 (m, 1H), 5,80-5,76 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,91-1,71 (m, 6H); EM (IEN ⁺): m/z = 516,2 [M+H] ⁺ .
115		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,64 (s a, 1H), 8,31-8,29 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,20-2,95 (m, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,95-1,80 (m, 3H), 1,60 (m, 1H); EM (IEN ⁺): m/z = 516,1 [M+H] ⁺ .
116		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,30 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,78 (dd, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,56 (m, 4H), 2,63 (t, 2H), 2,46 (m, 4H); EM (IEN ⁺): m/z = 548,1 [M+H] ⁺ .
117		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,93 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,37 (m, 2H), 5,70 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,75 (m, 4H), 1,90 (m, 4H); EM (IEN ⁺): m/z = 558,9 [M+H] ⁺ .
118		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,37 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,50 (m, 2H); EM (IEN ⁺): m/z = 559,2 [M+H] ⁺ .
119		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 6,99 (t, 2H), 6,76 (t, 1H), 6,40 (m, 2H), 5,73 (m, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,17 (s, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,31 (s, 6H); EM (IEN ⁺): m/z = 515,9 [M+H] ⁺ .
120		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s a, 1H), 9,56 (s a, 1H), 8,33-8,31 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,61-7,43 (m, 3H), 7,39-7,38 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,43-6,39 (m, 1H), 6,28-6,22 (m, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,24 (m, 4H), 2,98 (m, 4H), 2,93 (s, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 591,06 [M+Na] ⁺ .

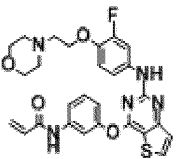
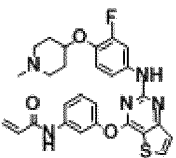
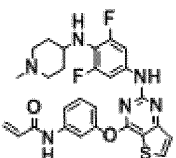
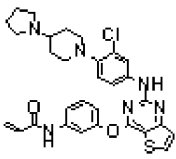
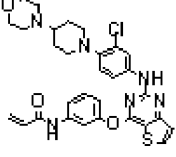
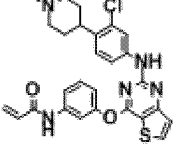
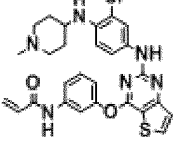
<Tabla 1r>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
121		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 8,32-8,30 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60-7,43 (m, 3H), 7,39-7,37 (d, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,89-6,82 (t, 1H), 6,47-6,38 (m, 1H), 6,28-6,22 (m, 1H), 5,78-5,75 (m, 1H), 3,20-3,07 (m, 6H), 2,94 (m, 4H), 1,26-1,21 (t, 3H).
122		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,53 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 3,63 (m, 4H), 2,86 (m, 4H); EM (IEN ⁺): m/z = 492,54 [M+H] ⁺ .
123		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,15 (d, 2H), 2,39 (t, 2H), 1,23 (d, 6H); EM (IEN ⁺): m/z = 520,2 [M+H] ⁺
124		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,46 (t, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,42 (d, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,06 (m, 6H); EM (IEN ⁺): m/z = 559,2 [M+H] ⁺ .
125		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,87 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,47 (m, 2H), 5,70 (m, 1H), 4,42 (t, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,33 (m, 4H), 2,58 (m, 4H), 2,35 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,46 (m, 2H); EM (IEN ⁺): m/z = 573,0 [M+H] ⁺ .
126		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,33 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,19 (d, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,67 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,47 (m, 2H); EM (IEN ⁺): m/z = 575,1 [M+H] ⁺ .
127		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,43 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,85 (m, 4H); EM (IEN ⁺): m/z = 504,2 [M+H] ⁺ .

<Tabla 1s>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
128		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,77 (m, 3H), 1,44 (m, 1H); EM (IEN ⁺): m/z = 504,2 [M+H] ⁺ .
129		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 4,58 (d, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,44 (m, 2H); EM (IEN ⁺): m/z = 519,2 [M+H] ⁺ .
130		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,34 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,96 (d, 6H); EM (IEN ⁺): m/z = 547,2 [M+H] ⁺ .
131		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,72 (dd, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,43 (s, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 481,0 [M+H] ⁺ .
132		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,20 (s, 6H); EM (IEN ⁺): m/z = 494,2 [M+H] ⁺ .
133		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,37 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,25 (dd, 1H), 5,65 (dd, 1H), 4,02 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,56 (m, 4H), 0,97 (m, 6H); EM (IEN ⁺): m/z = 522,1 [M+H] ⁺ .
134		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,24 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 4,02 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,30 (m, 4H), 2,14 (s, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 549,2 [M+H] ⁺ .

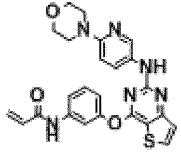
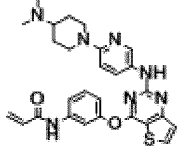
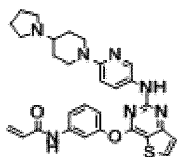
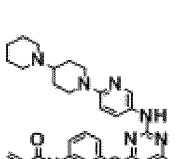
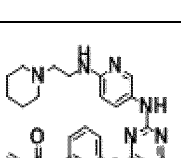
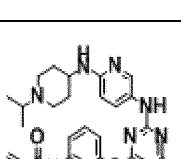
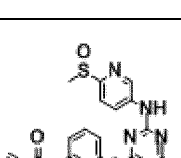
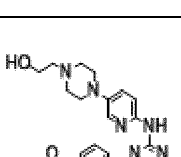
<Tabla 1t>

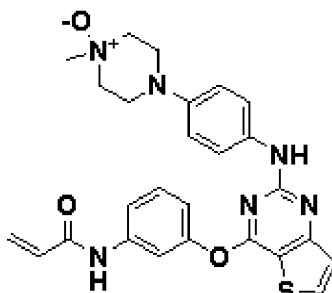
Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
135		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,77 (d, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,75 (t, 4H), 2,80 (t, 2H), 2,59 (t, 4H); EM (IEN ⁺): m/z = 536,3 [M+H] ⁺ .
136		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 10,36 (s a, 1H), 9,54 (s a, 1H), 8,30-8,29 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,46-7,41 (t, 1H), 7,37-7,35 (d, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,46-6,38 (m, 1H), 6,26-6,21 (m, 1H), 5,77-5,74 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,22 (m, 5H), 1,84 (m, 2H), 1,62-1,59 (m, 2H); EM (IEN ⁺): m/z = 520,2 [M+H] ⁺ .
137		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,32 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,21 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,84 (t, 2H), 1,67 (d, 2H), 1,35 (m, 2H); EM (IEN ⁺): m/z = 537,2 [M+H] ⁺ .
138		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 (d, 1H), 7,68 (dd, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,98 (m, 5H), 1,25 (m, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 575 [M+H] ⁺ .
139		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,6 (s a, 1H), 10,4 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 3,99 (d, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,48 (d, 2H), 3,25 (d, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,82 (m, 2H); EM (IEN ⁺): m/z = 591 [M+H] ⁺ .
140		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,03 (m, 4H), 6,41 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,82 (m, 4H); EM (IEN ⁺): m/z = 519,1 [M+H] ⁺ .
141		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,04 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,42 (t, 3H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,42-6,38 (m, 2H), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 5H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H); EM (IEN ⁺): m/z = 535,16 [M+H] ⁺ .

<Tabla 1u>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
142		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-D ₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,26 (m, 4H), 6,87 (m, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,56 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,55 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 563,2 [M+H] ⁺ .
143		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,04 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,85 (s, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 494 [M+H] ⁺ .
144		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,32 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,30 (dd, 1H), 5,79 (d, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 1,24 (t, 2H), 1,25 (s, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 627,7 [M+H] ⁺ .
145		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,40 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,07 (m, 2H), 6,41 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,49 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 543,2 [M+H] ⁺ .
146		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,33 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,77 (dd, 1H), 3,62 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 2,48 (m, 4H), 1,07 (d, 6H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 516,20 [M+H] ⁺ .
147		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,42 (m, 3H), 6,24 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,49-2,37 (m, 10H), 2,13 (s, 6H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 515,2 [M+H] ⁺ .
148		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,33 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,31 (m, 5H), 2,76 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,74 (m, 4H), 1,38 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 571,30 [M+H] ⁺ .

<Tabla 1v>

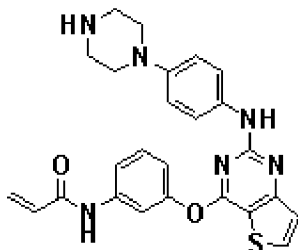
Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
149		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,33 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,77 (dd, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,57 (m, 4H); EM (IEN ⁺): m/z = 474,2 [M+H] ⁺ .
150		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,15 (s, 6H), 1,74 (m, 2H), 1,29 (m, 2H); EM (IEN ⁺): m/z = 516,2 [M+H] ⁺ .
151		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,77 (dd, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,44 (m, 2H); EM (IEN ⁺): m/z = 542,2 [M+H] ⁺ .
152		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,33 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,29 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 1,39 (m, 4H), 1,36 (m, 4H); EM (IEN ⁺): m/z = 556,2 [M+H] ⁺ .
153		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,33 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,67 (m, 4H), 3,28 (m, 4H); EM (IEN ⁺): m/z = 516,2 [M+H] ⁺ .
154		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,34 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,42 (m, 2H), 6,28 (m, 2H), 6,02 (d, 1H), 5,74 (dd, 1H), 2,67 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 0,97 (m, 6H); EM (IEN ⁺): m/z = 530,2 [M+H] ⁺ .
155		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,45-7,63 (m, 4H), 7,10 (d, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,22 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H); EM (IEN ⁺): m/z = 452,1 [M+H] ⁺ .
156		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 10,38 (s a, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,31-8,29 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,48-7,43 (t, 1H), 7,36-7,34 (d, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,48-6,41 (m, 1H), 6,27-6,21 (m, 1H), 5,78-5,75 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 1H), 3,53-3,44 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,66-2,48 (m, 6H); EM (IEN ⁺): m/z = 518 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 157: Preparación de *N*-(3-(2-(4-(4-metil-4-oxi-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidina-4-iloxi)-fenil)-acrilamida

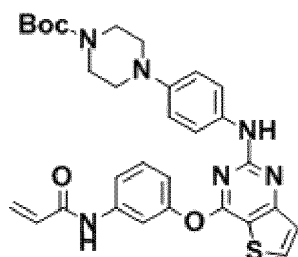
5 El compuesto (100 mg, 0,21 mmol) obtenido en el Ejemplo 1 se disolvió en diclorometano (2 ml), y se añadió a la misma ácido *m*-cloroperbenzoico (71 mg, 0,42 mmol), seguido de agitación a 45 °C durante 12 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y después se filtró y se destiló a una presión reducida, y el residuo se separó por cromatografía en columna (cloroformo saturado con amoníaco : metanol = 4 : 1 (relación de volumen)) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 25 mg, 40 %).

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,38 (s, NH), 9,27 (s, NH), 8,28 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,43 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,50 (m, 2H);

15 EM (IEN⁺): *m/z* = 503,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 158: Preparación de *N*-(3-(2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidina-4-iloxi)-fenil)-acrilamida

20 Etapla 1) Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-(4-(3-acriloilamino-fenoxi)-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2-ilamino)-fenil)-piperazin-1-carboxílico



25 El procedimiento de la Etapa 4 del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso de 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)bencenoamina para obtener el compuesto del título (rendimiento: 610 mg, 91 %).

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,82-7,80 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 3H), 7,43-7,34 (m, 3H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,80-6,77 (m, 2H), 6,47-6,41 (m, 1H), 6,27-6,24 (m, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,02-2,99 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

Etapla 2) Preparación de *N*-(3-(2-(4-(piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidina-4-iloxi)-fenil)-acrilamida

35 El compuesto (600 mg, 1,05 mmol) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadió a la misma ácido trifluoroacético (1,62 ml, 21,0 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se destiló a una presión reducida para retirar el disolvente, alcalinizar (pH 8) con una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y se extrajo con cloroformo 2 veces. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera sat., se secó con sulfato sódico anhidro, y después se filtró y se

40

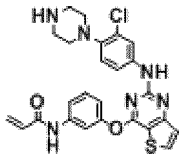
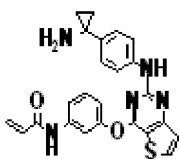
destiló a una presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (cloroformo : metanol = 10 : 1 (relación de volumen)) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 316 mg, 72 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,28 (s a, 1H), 9,15 (s a, 1H), 8,26-8,24 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,74-6,71 (m, 2H), 6,44-6,38 (m, 1H), 6,27-6,21 (m, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,04-2,96 (m, 4H);

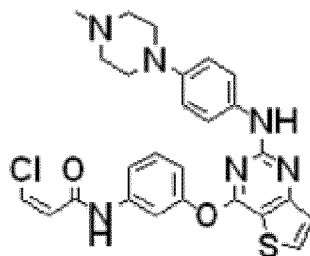
EM (IEN⁺): *m/z* = 473,4 [M+H]⁺.

El procedimiento del Ejemplo 158 se repitió, excepto por el uso de 4-(4-amino-2-clorofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo o éster *tert*-butilico del ácido [1-(4-aminofenil)ciclopropil]carbámico en lugar de 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en la Etapa 4, para preparar los compuestos de los Ejemplos 159 y 160 que se muestran en la Tabla 2 a continuación.

<Tabla 2>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
159		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,54 (s a, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,86-7,71 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,39-6,50 (m, 1H), 6,27-6,16 (m, 1H), 5,77-5,74 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 8H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 507,13 [M+H] ⁺ .
160		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 5,79 (d, 1H), 0,96 (m, 2H), 0,89 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 444 [M+H] ⁺ .

15 **Ejemplo 161: Preparación de (Z)-3-cloro-N-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidina-4-iloxi)fenil)acrilamida**



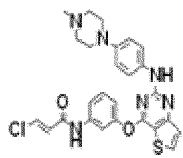
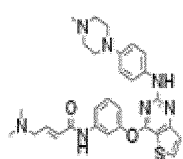
20 El compuesto (50 mg, 0,12 mmol) obtenido en la Etapa 5 del Ejemplo 1 se disolvió en piridina (1,5 ml), y se añadieron a la misma ácido *cis*-3-cloroacrilico (18 mg, 0,17 mmol) y sal del ácido clorhídrico de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (44 mg, 0,23 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con un disolvente mezcla (cloroformo : 2-propanol = 3 : 1 (relación de volumen)) y se lavó con salmuera sat. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y después se filtró y se destiló a una presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 6 : 1 (relación de volumen)) para obtener el compuesto del título (rendimiento: 15 mg, 24 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 3,13 (t, 4H), 2,59 (t, 4H), 2,36 (s, 3H);

EM (IEN⁺): *m/z* = 521,4 [M+H]⁺.

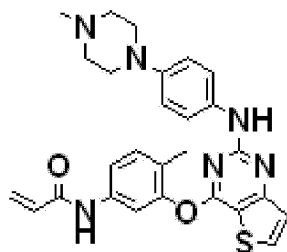
El procedimiento del Ejemplo 161 se repitió, excepto por el uso de ácido *trans*-3-cloroacrilico y ácido (*E*)-4-(dimetilamino)-2-butenico para preparar los compuestos de los Ejemplos 162 y 163 que se muestran en la Tabla 3 a continuación.

<Tabla 3>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
162		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,82 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,40 (d, 1H), 3,14 (t, 4H), 2,61 (t, 4H), 2,38 (s, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 521,3 [M+H] ⁺ .
163		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,80 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,07 (m, 1H), 3,12 (t, 4H), 3,10 (d, 2H), 2,59 (t, 4H), 2,36 (s, 3H) 2,27 (s, 6H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 544,2 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 164: Preparación de *N*-(4-metil-3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida

5



Se realizó un procedimiento similar como el procedimiento del Ejemplo 1, excepto por el uso de 2-metil-5-nitrofenol (25 mmol) en lugar de 3-nitrofenol en la etapa 3), para obtener el compuesto del título (30 mg, rendimiento final: 34 %).

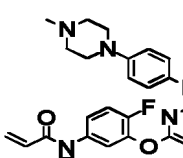
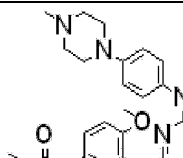
10

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,27 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 6,69 (m, 2H), 6,39 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,75 (d, 1H), 2,96 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (s, 3H);
EM (IEN⁺): *m/z* = 501,2 [M+H]⁺.

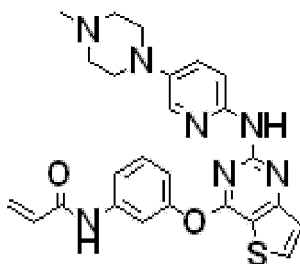
15

Se realizó un procedimiento similar como el procedimiento del Ejemplo 164, excepto por el uso de 2-fluoro-5-nitrofenol y 2-metoxi-5-nitrofenol, para obtener los compuestos del Ejemplo 165 y el Ejemplo 166, respectivamente.

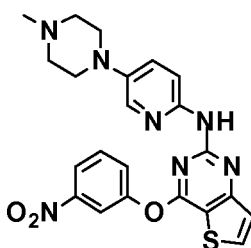
<Tabla 4>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
165		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,40 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,22 (s, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 505,2 [M+H] ⁺ .
166		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,18 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,69 (d, 2H), 6,36 (dd, 1H), 6,22 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,98 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,20 (s, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 517,2 [M+H] ⁺ .

20

Ejemplo 167: Preparación de *N*-(3-(2-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-*d*] pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida

5

Etapa 1) Preparación de *N*-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-4-(3-nitrofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-amina

- 10 Se disolvieron 0,6 g (1,94 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 1 y 0,75 g (3,88 mmol) de 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina en 8 ml de 1,4-dioxano, y se añadieron a la misma 178 mg (0,2 mmol) de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y 122 mg (0,2 mmol) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron a la misma 1,27 g (3,88 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 3 horas a 100 °C. Tras la finalización de la reacción, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre un lecho corto de filtro de Celite, y se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró y se destiló a una presión reducida. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna (diclorometano : metanol (20:1, v/v)) para obtener 630 mg del compuesto del título (rendimiento: 70 %).
- 15
- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,33 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 3,05 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).

Etapa 2) Preparación de *N*-(3-(2-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida

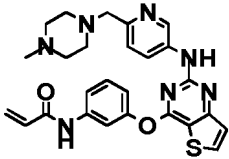
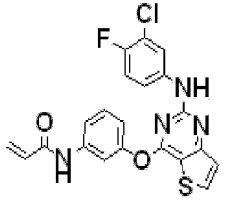
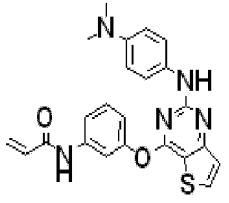
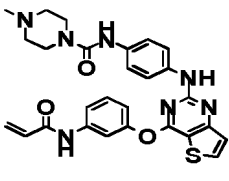
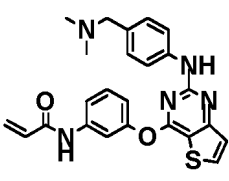
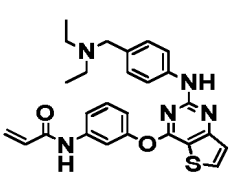
- 25 El procedimiento de la etapa 5) y 6) del Ejemplo 1 se repitieron secuencialmente, excepto por el uso del compuesto obtenido en la etapa 1) (1,35 mmol), en lugar de *N*-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-(3-nitrofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-amina, para obtener 50 mg del compuesto del título (rendimiento final: 34 %).
- 30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,50 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,25 (dd, 1H), 5,77 (dd, 1H), 3,01 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,22 (s, 3H);

EM (IEN⁺): *m/z* = 488,3 [M+H]⁺.

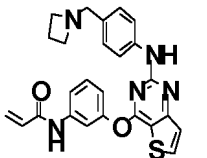
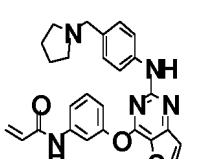
- 35 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 167 o un procedimiento similar, excepto por el uso de diversos derivados de amina de Z-NH₂ (Z tiene el mismo significado como se ha definido en la presente invención), en lugar de 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina en la etapa 1) del Ejemplo 167, para obtener los compuestos del título de los Ejemplos 168 a 205 como se muestran en las Tablas 5a a 5f.

<Tabla 5a>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
168		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,94 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,14 (t, 4H), 2,62 (t, 4H), 2,48 (c, 2H), 1,14 (t, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 502,4 [M+H] ⁺ .

169		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,41 (m, 1H), 6,21 (dd, 1H), 5,74 (dd, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,32 (m, 8H), 2,12 (s, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 502,2 [M+H] ⁺ .
170		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s a, 1H), 9,71 (s a, 1H), 8,33-8,31 (m, 1H), 7,85-7,84 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56-7,37 (m, 3H), 7,17-7,11 (t, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,45-6,36 (m, 1H), 6,25-6,20 (m, 1H), 5,77-5,73 (m, 1H); EM (IEN ⁺): m/z = 441,3 [M+H] ⁺ .
171		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 6,50 (m, 3H), 6,24 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 2,78 (s, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 432,3 [M+H] ⁺ .
172		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,60 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,26 (dd, 1H), 5,77 (dd, 1H), 3,42 (m, 4H), 2,29 (m, 4H), 2,17 (s, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 530,2 [M+H] ⁺ .
173		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,34 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,06 (s, 6H); EM (IEN ⁺): m/z = 446,4 [M+H] ⁺ .
174		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,87-7,83 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,42-7,37 (t, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 2H), 7,10 (s a, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,43-6,37 (m, 2H), 5,73-5,69 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,71-2,64 (m, 4H), 1,08-1,03 (t, 6H); EM (IEN ⁺): m/z = 473,96 [M+H] ⁺ .

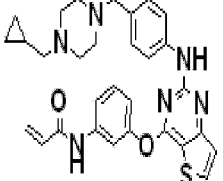
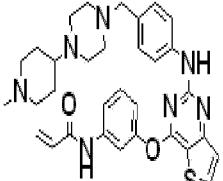
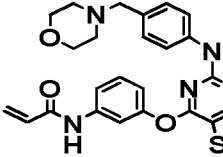
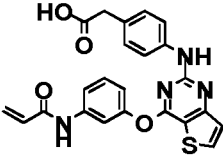
<Tabla 5b>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
175		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,04 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,72 (d, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,03 (m, 2H); EM (IEN ⁺): m/z = 458,17 [M+H] ⁺ .
176		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,75 (s a, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,96 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,36 (dd, 1H), 5,67 (d, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,17 (m, 4H); EM (IEN ⁺): m/z = 472,2 [M+H] ⁺ .

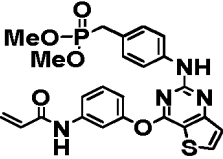

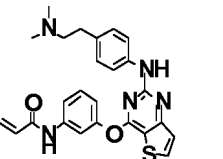
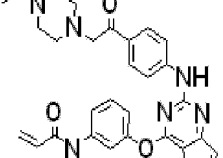
177		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,07 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,43-6,38 (m, 2H), 5,80-5,76 (m, 1H), 3,59-3,47 (m, 2H), 2,91-2,74 (m, 3H), 2,50-2,47 (m, 6H), 2,30-2,22 (m, 7H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,72-1,71 (m, 1H); EM (IEN ⁺): m/z = 515,22 [M+H] ⁺ .
178		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,78-7,28 (m, 4H), 7,19 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,75 (t, 4H), 1,82 (t, 4H), 1,53-1,51 (m, 2H); EM (IEN ⁺): m/z = 486,3 [M+H] ⁺ .
179		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,42 (s a, 1H), 9,61 (s a, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,74-7,08 (m, 9H), 6,45-6,40 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 5,77 (dd, 1H), 3,74-3,62 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 502,18 [M+H] ⁺ .
180		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,33 (s a, 1H), 9,45 (s a, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,46-6,37 (m, 1H), 6,27-6,21 (m, 1H), 5,75 (dd, 1H), 3,33-3,21 (m, 2H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,66-1,62 (m, 2H), 1,28-1,04 (m, 2H); EM (IEN ⁺): m/z = 529,23 [M+H] ⁺ .
181		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s, NH), 9,47 (s, NH), 8,32 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,43 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,36 (m, 2H); EM (IEN ⁺): m/z = 571,2 [M+H] ⁺ .

<Tabla 5c>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
182		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,97 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,29 (m, 2H), 6,02 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,55 (m, 8H), 2,36 (s, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 501,11 [M+H] ⁺ .
183		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,08 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,46 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,78 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,56 (a, 8H), 2,46 (c, 2H), 1,13 (t, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 515,4 [M+H] ⁺ .
184		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 3,29 (c, 1H), 2,46 (m, 8H), 2,39 (c, 2H), 1,34 (d, 3H), 1,06 (t, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 529,3 [M+H] ⁺ .

185		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,85-7,83 (<i>d</i> , 1H), 7,50-7,22 (<i>m</i> , 6H), 7,14-7,11 (<i>m</i> , 2H), 7,06-7,01 (<i>m</i> , 2H), 6,46-6,41 (<i>m</i> , 2H), 6,30-6,21 (<i>m</i> , 1H), 5,78-5,75 (<i>m</i> , 1H), 3,46 (<i>s</i> , 2H), 2,51 (<i>m</i> , 6H), 2,28 (<i>d</i> , 2H), 1,76 (<i>m</i> , 2H), 0,88-0,83 (<i>m</i> , 1H), 0,53-0,47 (<i>m</i> , 2H), 0,12-0,07 (<i>m</i> , 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 541,4 [M+H] ⁺ .
186		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (<i>d</i> , 1H), 7,61 (<i>m</i> , 2H), 7,49 (<i>m</i> , 1H), 7,43 (<i>d</i> , 3H), 7,19 (<i>d</i> , 2H), 6,97 (<i>s</i> , 1H), 6,45 (<i>d</i> , 1H), 6,26 (<i>d</i> , 1H), 5,78 (<i>d</i> , 1H), 3,48 (<i>d</i> , 2H), 3,43 (<i>s</i> , 1H), 2,89 (<i>d</i> , 2H), 2,57 (<i>m</i> , 4H), 2,46 (<i>m</i> , 3H), 2,25 (<i>s</i> , 3H), 1,91 (<i>t</i> , 2H), 1,70 (<i>m</i> , 3H), 1,60 (<i>s</i> , 2H).
187		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,82 (<i>m</i> , 2H), 7,62 (<i>s</i> , 1H), 7,48 (<i>d</i> , 1H), 7,38 (<i>m</i> , 2H), 7,13 (<i>m</i> , 3H), 7,04 (<i>d</i> , 1H), 6,42 (<i>dd</i> , 1H), 6,24 (<i>m</i> , 1H), 5,76 (<i>dd</i> , 1H), 3,68 (<i>m</i> , 4H), 3,47 (<i>s</i> , 2H), 2,40 (<i>m</i> , 4H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 488,17 [M+H] ⁺ .
188		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,40 (<i>s</i> , 1H), 9,42 (<i>s</i> , 1H), 8,29 (<i>d</i> , 1H), 7,74 (<i>s</i> , 1H), 7,58 (<i>d</i> , 1H), 7,47 (<i>m</i> , 4H), 7,04 (<i>m</i> , 2H), 6,44 (<i>dd</i> , 1H), 6,25 (<i>d</i> , 1H), 5,71 (<i>d</i> , 1H), 3,70 (<i>s</i> , 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 447,64 [M+H] ⁺ .

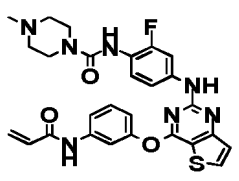
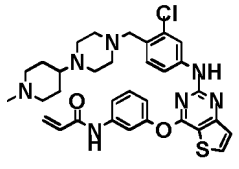
<Tabla 5d>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
189		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,37 (<i>s</i> , 1H), 9,49 (<i>s</i> , 1H), 8,30 (<i>d</i> , 1H), 7,73 (<i>s</i> , 1H), 7,59-7,47 (<i>m</i> , 4H), 7,37 (<i>d</i> , 1H), 7,03-7,00 (<i>m</i> , 3H), 6,48-6,41 (<i>m</i> , 1H), 6,31-6,29 (<i>m</i> , 1H), 5,79-5,92 (<i>m</i> , 1H), 3,59 (<i>s</i> , 3H), 3,55 (<i>s</i> , 3H), 3,16 (<i>s</i> , 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 511,11 [M+H] ⁺ .
190		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,4 (<i>s</i> , 1H), 9,39 (<i>s</i> , 1H), 8,29 (<i>d</i> , 1H), 7,49 (<i>d</i> , 2H), 7,44 (<i>m</i> , 3H), 7,35 (<i>d</i> , 1H), 7,08 (<i>dd</i> , 1H), 6,95 (<i>d</i> , 2H), 6,42 (<i>c</i> , 1H), 6,24 (<i>dd</i> , 1H), 5,77 (<i>dd</i> , 1H), 3,51 (<i>m</i> , 2H), 2,60 (<i>m</i> , 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 433 [M+H] ⁺ .
191		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,83 (<i>d</i> , 1H), 7,54 (<i>s</i> , 1H), 7,45 (<i>s</i> , 1H), 7,41 (<i>d</i> , 1H), 7,38 (<i>m</i> , 1H), 7,35 (<i>m</i> , 2H), 7,03 (<i>m</i> , 2H), 7,00 (<i>s</i> , 1H), 6,43 (<i>d</i> , 1H), 6,31 (<i>t</i> , 3H), 5,74 (<i>dd</i> , 1H), 2,53 (<i>m</i> , 2H), 2,48 (<i>m</i> , 2H), 2,30 (<i>s</i> , 6H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 460 [M+H] ⁺ .
192		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 (<i>d</i> , 1H), 7,69 (<i>s</i> , 1H), 7,38-7,29 (<i>m</i> , 4H), 7,25-7,19 (<i>m</i> , 3H), 7,00 (<i>d</i> , 1H), 6,40 (<i>d</i> , 1H), 6,34 (<i>dd</i> , 1H), 5,72 (<i>d</i> , 1H), 3,66 (<i>s</i> , 2H), 3,42-3,40 (<i>m</i> , 2H), 2,40-2,38 (<i>m</i> , 4H), 1,58-1,55 (<i>m</i> , 4H), 1,01 (<i>t</i> , 3H);

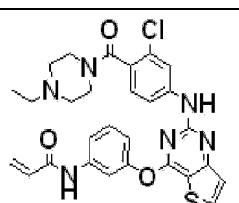
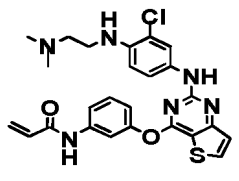
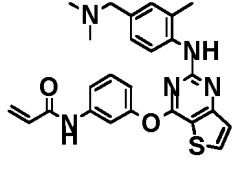
193		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,43 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,94 (m, 4H), 1,15 (m, 6H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 504,2 [M+H] ⁺ .
194		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,10 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,20-7,05 (m, 3H), 6,50-6,33 (m, 2H), 5,78 (d, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,32 (s, 6H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 464,15 [M+H] ⁺ .
195		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,10 (d, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,59-7,42 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,15-7,04 (m, 3H), 6,43-6,38 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 3,59-3,57 (m, 2H), 2,91-2,88 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 2H), 2,52-2,48 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 6H), 2,09-1,92 (m, 1H), 1,78-1,63 (m, 1H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 533,21 [M+H] ⁺ .

<Tabla 5e>

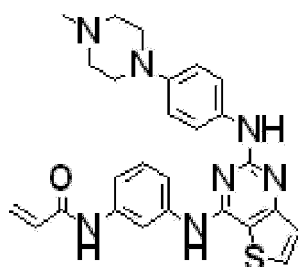
Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
196		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,16 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,19-7,05 (m, 3H), 6,51-6,34 (m, 2H), 5,80 (dd, 1H), 3,49-3,45 (m, 2H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,41-2,01 (m, 9H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,69-1,42 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 547,22 [M+H] ⁺ .
197		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,43 (dd, 1H), 6,24 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,33 (m, 8H), 2,08 (s, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 519,2 [M+H] ⁺ .
198		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,11 (d, 1H), 7,74-7,73 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,17-7,12 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,48-6,33 (m, 2H), 5,79-5,76 (m, 1H), 3,78-3,77 (m, 2H), 2,94-2,90 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,15-1,89 (m, 4H), 1,53-1,49 (m, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 533,21 [M+H] ⁺ .
199		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,15 (m, H), 7,06 (m, 1H), 6,52 (m, 2H), 6,43 (m, 3H), 6,23 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,17 (s, 3H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 493,2 [M+H] ⁺ .
200		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,33 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,05 (m, H), 6,43 (m, 1H), 6,21 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,12 (s, 6H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 511,2 [M+H] ⁺ .

201		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,39 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 3,41 (m, 4H), 2,33 (m, 4H), 2,24 (s, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 548,2 [M+H] ⁺ .
202		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (d, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,65 (m, 8H), 2,26 (s, 3H), 1,90 (m, 4H), 1,45 (m, 4H); EM (IEN ⁺): m/z = 618,2 [M+H] ⁺ .

<Tabla 5f>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
203		RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,07 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,77 (dd, 1H), 3,76-3,74 (m, 2H), 3,26-3,24 (m, 2H), 2,48 (dd, 2H), 2,44 (d, 2H), 2,37 (m, 1H), 1,09 (t, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 563,4 [M+H] ⁺ .
204		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,33 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,52 (m, 2H), 6,43 (m, 3H), 6,23 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,17 (s, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 509,1 [M+H] ⁺ .
205		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 6H); EM (IEN ⁺): m/z = 459,94 [M+H] ⁺ .

5 **Ejemplo 206:** Preparación de *N*-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida

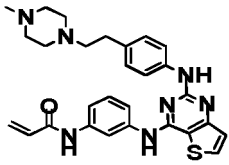
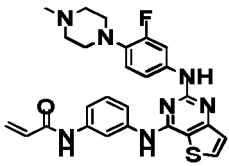
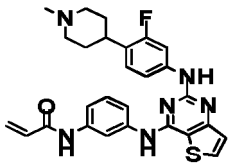
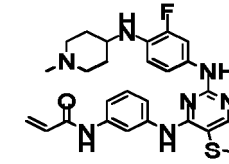


10 El procedimiento del Ejemplo 1 se repitió, excepto por el uso 3-nitrobenzenoamina (0,05 mmol), en lugar de 3-nitrofenol en la etapa 3) del Ejemplo 1, para obtener 5 mg del compuesto del título (rendimiento final: 55 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,39 (m, 2H), 5,79 (d, 1H), 3,29 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,38 (s, 3H);
EM (IEN⁺): m/z = 486,2 [M+H]⁺.

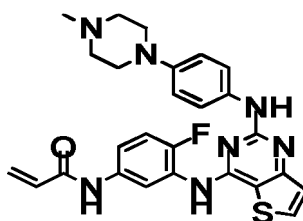
15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 206 o un procedimiento similar, excepto por el uso de diversos derivados de amina de Z-NH₂ (Z tiene el mismo significado como se ha definido en la presente invención), en lugar de 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-amina en el Ejemplo 1, para obtener los compuestos del título de los Ejemplos 207 a 217

<Tabla 6b>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
214		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,68-7,66 (d, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,42-7,32 (4H), 7,24-7,22 (d, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,50-6,44 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,82-5,78 (m, 1H), 2,81-2,52 (m, 12H), 2,32 (s, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 514,2 [M+H] ⁺ .
215		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,06 (s, NH), 9,50 (s, NH), 9,02 (s, NH), 8,00 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 2,91 (m, 4H), 2,41 (m, 4H), 2,13 (s, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 504,2 [M+H] ⁺ .
216		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,12 (s, NH), 9,60 (s, NH), 9,21 (s, NH), 8,08 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,72 (d, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,64 (m, 4H); EM (IEN ⁺): m/z = 503,2 [M+H] ⁺ .
217		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,23 (s, NH), 9,49 (s, NH), 8,84 (s, NH), 8,02 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,40 (m, 2H); EM (IEN ⁺): m/z = 518,2 [M+H] ⁺ .

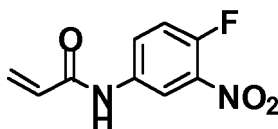
Ejemplo 218: Preparación de *N*-(4-fluoro-3-(2-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida

5



Etapa 1) Preparación de *N*-(4-fluoro-3-nitro-fenil)-acrilamida

10

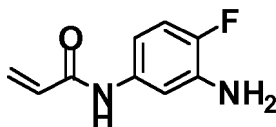


15

Se diluyeron 2 g (12,81 mmol) de 4-fluoro-3-nitroanilina y 3,2 g (38,43 mmol) de bicarbonato sódico en 20 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de agua destilada, y se añadieron lentamente a la misma 1,14 ml (14,09 mmol) de cloruro de acrilóilo a 0 °C y se agitó durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró y se destiló a una presión reducida para obtener 2 g del compuesto del título (rendimiento: 74 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,54 (t, 1H), 6,35 (m, 2H), 5,81 (m, 1H);

20

Etapa 2) Preparación de *N*-(3-amino-4-fluoro-fenil)-acrilamida

- 5 Se diluyeron 2,65 g (47,59 mmol) de hierro y 0,31 ml (3,80 mmol) de ácido clorhídrico acuoso 12 N en 40 ml de etanol acuoso al 50 % y se agitó durante 1 hora a 100 °C. Se añadieron a la misma 2,00 g (9,51 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa 1, y se agitó durante 1 hora a 100 °C. Tras la finalización de la reacción, la mezcla resultante se filtró sobre un lecho corto de filtro de Celite para retirar hierro y se destiló a una presión reducida. El residuo resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico.
- 10 La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró y se destiló a una presión reducida. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna (n-hexano : acetato de etilo (1:1, v/v)) para obtener 1,5 g del compuesto del título (rendimiento: 75 %).
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,16 (s, 2H);

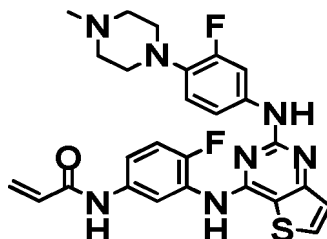
15

Etapa 3) Preparación de *N*-(3-(2-cloro-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-4-fluoro-fenil)-acrilamida

- 20 El compuesto obtenido en la Etapa 2) del Ejemplo 1 y 461 mg (2,22 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa 2) se disolvieron en 5 ml de 1-propanol, y se añadieron a la misma 0,6 ml (3,33 mmol) de diisopropiletilamina y se agitó durante 24 horas a 110 °C. Tras la finalización de la reacción, la mezcla resultante se enfrió a 0 °C para formar un sólido y se filtró a una presión reducida mientras se lavaba con propanol. El sólido resultante se secó a una presión reducida para obtener 270 mg del compuesto del título (rendimiento: 36 %).
- 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,31 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,76 (m, 1H);

Etapa 4) Preparación de *N*-(4-fluoro-3-(2-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida

- 30 Se disolvieron 100 mg (0,30 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa 3) en 3 ml de 2-butanol, y se añadieron a la misma 55 mg (0,28 mmol) de 4-(4-metilpiperazin-1-il)bencenoamina y 42 μl (0,57 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante 5 horas a 100 °C. Tras la finalización de la reacción, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó sobre
- 35 Na₂SO₄ anhidro, y se filtró y se destiló a una presión reducida. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna (diclorometano : metanol (10:1, v/v)) para obtener 77 mg del compuesto del título (rendimiento: 50 %).
- RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,68 (m, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 2,96 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,20 (s, 3H);
- 40 EM (IEN⁺): *m/z* = 504,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 219: Preparación de *N*-(4-fluoro-3-(2-(3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida

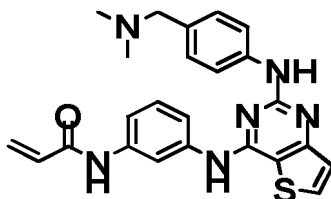
45

Se realizó un procedimiento similar como el procedimiento de la Etapa 4) del Ejemplo 218, excepto por el uso de 3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,03 mmol), en lugar de 4-(4-metilpiperazin-1-il)bencenoamina en la Etapa 4) del Ejemplo 218, para obtener 8 mg del compuesto del título (rendimiento final: 50 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 2,87 (m, 4H), 2,25 (m, 4H), 2,21 (s, 3H);

EM (IEN⁺): *m/z* = 522,2 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 220: Preparación de *N*-(3-(2-(4-dimetilaminometil-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida**



10 Se realizó un procedimiento similar al procedimiento de la Etapa 4) del Ejemplo 218, excepto por el uso de 0,67 g (1,94 mmol) de *N*-(3-(2-cloro-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida obtenida en la Etapa 1) a 3) del Ejemplo 218 y 0,29 g (1,94 mmol) de 4-((dimetilamino)metil)anilina para obtener 0,69 g de los compuestos del título (rendimiento: 80 %).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, 2H), 7,63 (dd, 3H), 7,55 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,30 (c, 1H), 5,74 (d, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,01 (s, 6H);

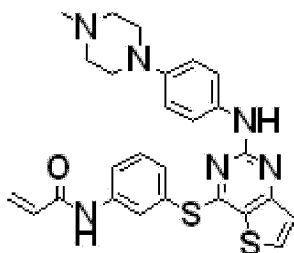
EM (IEN⁺): *m/z* = 467,1 [M+H]⁺.

20 Se realizó un procedimiento similar al procedimiento del Ejemplo 220, excepto por el uso de 4-(piperidin-1-il)metilfenilamina y 2-metoxi-4-(piperidin-1-il)metilfenilamina para obtener los compuestos del título de los Ejemplos 221 y 222 como se muestran en la Tabla 7.

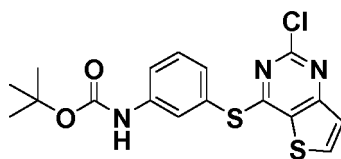
<Tabla 7>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
221		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s, NH), 8,32 (d, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,88 (s, NH), 6,61 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 2,28 (a, 4H), 1,48 (a, 4H), 1,24 (a, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 485,2 [M+H] ⁺ .
222		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,36 (s, NH), 8,32 (d, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,88 (s, NH), 6,61 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 2,28 (a, 4H), 1,48 (a, 4H), 1,24 (a, 2H); EM (IEN ⁺): <i>m/z</i> = 516,1 [M+H] ⁺ .

25 **Ejemplo 223: Preparación de *N*-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iltio)fenil)acrilamida**



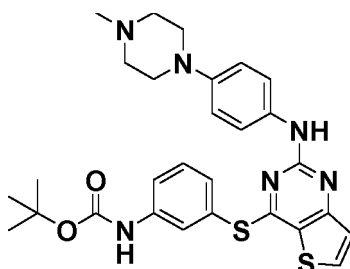
30 Etapa 1) Preparación de 3-(2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iltio)fenilcarbamato de *tert*-butilo



Se disolvieron 1,1 g (5,32 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa 2) del Ejemplo 1 en 30 ml de *N,N*-dimetilsulfonamida, y se añadieron a la misma 1,2 g (5,32 mmol) de *tert*-butil-3-mercaptofenilcarbamato y 3,4 g (10,6 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, el agua destilada se añadió a la mezcla resultante para formar un sólido y la mezcla resultante se filtró a una presión reducida mientras se lavaba con agua destilada. El sólido resultante se secó a una presión reducida para obtener 1,5 g del compuesto del título (rendimiento: 70 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45-7,36 (m, 3H), 1,54 (s, 9H).

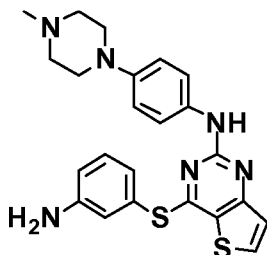
Etapa 2) Preparación de 3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iltio)fenilcarbamato de *tert*-butilo



Se disolvieron 1,5 g (3,72 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa 1) en 30 ml de 2-butanol, y se añadieron a la misma 0,8 g (3,72 mmol) de 4-(4-metilpiperazin-1-il)bencenoamina y 0,4 ml (3,72 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 10 horas a 100 °C, tras la finalización de la reacción, se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró y se destiló a una presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (diclorometano : metanol (20:1, v/v)) para obtener 1,0 g del compuesto del título (rendimiento: 46 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,58 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Etapa 3) Preparación de 4-(3-aminofeniltio)-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-amina



Se disolvió 1,0 g (1,82 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa 2) en 20 ml de diclorometano, y se añadieron a la misma 10 ml de ácido trifluoroacético, y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, la mezcla resultante se destiló a una presión reducida para retirar el disolvente y el residuo resultante se basificó (pH=8) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró y se destiló a una presión reducida y se secó para obtener 603 mg del compuesto del título (rendimiento: 75 %).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,96 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,80 (d, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,65 (m, 4H).

Etapa 4) Preparación de *N*-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iltio)fenil)acrilamida

Se realizó un procedimiento similar como el procedimiento de la Etapa 6) del Ejemplo 1, excepto por el uso del compuesto obtenido en la Etapa 3), en lugar del compuesto obtenido en la etapa 5), para obtener 452 mg del compuesto del título (rendimiento: 67 %).

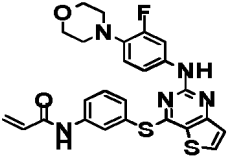
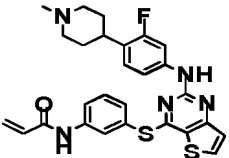
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,20 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,41 (d, 1H), 6,21 (dd, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,12 (m, 4H), 2,60 (m, 4H), 2,36 (s, 3H);

EM (IEN⁺): *m/z* = 503,7 [M+H]⁺.

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 223 o un procedimiento similar, excepto por el uso de 3-fluoro-4-morfolin-4-ilfenilamina y 3-fluoro-4-(1-metil-piperidin-4-il)fenilamina, en lugar de 54-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamina en la etapa 2) del Ejemplo 223, para obtener los compuestos del título de los Ejemplos 224 y 225 como se muestran en la Tabla 8.

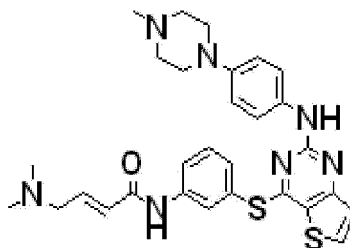
5

<Tabla 8>

Ejemplo	Estructura	Datos de análisis
224		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,37 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,74 (m, 1H), 3,70 (m, 4H), 2,85 (m, 4); EM (IEN ⁺): m/z = 508,1 [M+H] ⁺ .
225		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 3,83 (d, 2H), 3,48 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,83 (s, 3H); EM (IEN ⁺): m/z = 520,2 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 226: Preparación de (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)thieno[3,2-d]pirimidin-4-iltio)fenil)but-2-enamida

10



Se disolvieron 40 mg (0,09 mmol) del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 223 en 1,5 ml de piridina, y se añadieron a la misma 22 mg (0,14 mmol) de clorhidrato del ácido (E)-4-(dimetilamino)-2-butenico y 35 mg (0,18 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y se agitó durante 30 minutos a 80 °C. Tras la finalización de la reacción, la mezcla resultante se diluyó con un disolvente mezcla de cloroformo : 2-propanol (3 : 1 (v/v)) y se lavó con una solución salina saturada. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró y se destiló a una presión reducida. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna (diclorometano : metanol = 6 : 1 (v/v)) para obtener 2 mg del compuesto del título (rendimiento: 4 %).

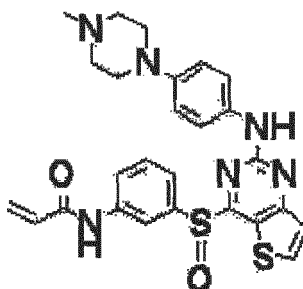
15

20

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 6,74 (d, 2H), 6,28 (d, 1H), 3,20 (d, 2H), 3,10 (t, 4H), 2,66 (t, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,17 (s, 6H);
EM (IEN⁺): m/z = 560,2 [M+H]⁺,

Ejemplo 227: Preparación de N-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)thieno[3,2-d]pirimidin-4-iltio)fenil)acrilamida

25



Se disolvieron 11 mg (0,02 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 223 en 1,0 ml de diclorometano, y se añadieron a la misma 20 mg (0,04 mmol) de ácido m-cloroperoxisulfónico y se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, la mezcla resultante se diluyó con cloroformo y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y

30

se filtró y se destiló a una presión reducida. El residuo resultante se separó por cromatografía en columna (diclorometano : metanol = 6:1 (v/v)) para obtener 3,0 mg del compuesto del título (rendimiento: 25 %).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) 6 8,08 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 6,73 (d, 1H), 6,38 (m, 2H), 5,76 (dd, 1H), 3,63-3,56 (m, 4H), 3,42-3,34 (m, 4H), 3,23 (s, 3H);

5 EM (IEN⁺): *m/z* = 519,3 [M+H]⁺.

Ejemplo de preparación 1

10 Los comprimidos para administración oral que comprenden cada uno de los compuestos de fórmula (I) obtenidos en los Ejemplos 1 a 227 como principio activo se prepararon mediante el método convencional basado en la receta de la Tabla 10.

<Tabla 10>

Ingrediente	Cantidad/comprimido
Principio activo	100 mg
Almidón de maíz	80 mg
Lactosa	80 mg
Estearato de magnesio	5 mg

15 Ejemplo de preparación 2

Las cápsulas duras de gelatina para administración oral que comprenden cada uno de los compuestos de fórmula (I) obtenidos en los Ejemplos 1 a 227 como principio activo se prepararon mediante el método convencional basado en la receta de la Tabla 11.

20 <Tabla 11>

Ingrediente	Cantidad/comprimido
Principio activo	100 mg
Almidón de maíz	40 mg
Lactosa	80 mg
Celulosa cristalina	80 mg
Estearato de magnesio	5 mg

Ejemplo de preparación 3

25 Las formulaciones de inyección que comprenden cada uno de los compuestos de fórmula (I) obtenidos en los Ejemplos 1 a 227 como principio activo se prepararon mediante el método convencional basado en la receta de la Tabla 12, en donde cuando se usó una sal del compuesto de fórmula (I), el valor de pH no se manipuló.

<Tabla 12>

Ingrediente	Cantidad/comprimido
Principio activo	20 mg
Solución al 5 % de glucosa	10 ml
HCl (1 N)	ajustada a pH 4

30 Ejemplo de preparación 4

35 Las formulaciones de inyección que comprenden cada uno de los compuestos de fórmula (I) obtenidos en los Ejemplos 1 a 227 como principio activo se prepararon mediante el método convencional basado en la receta de la Tabla 13.

<Tabla 13>

Ingrediente	Cantidad/comprimido
Principio activo	20 mg
Polietilenglicol 400	2 ml
Agua estéril	8 ml

Ejemplo de ensayo 1: Ensayo de inhibición del crecimiento para células cancerosas que expresan EGFR

40 Para identificar si los compuestos inventivos obtenidos en los Ejemplos 1 a 227 inhiben selectivamente el crecimiento de células cancerosas que expresan mutantes EGFR, en comparación con EGFR WT, se llevó a cabo

de la siguiente forma el ensayo de inhibición del crecimiento de células cancerosas por los compuestos de ensayo. Para el ensayo, se usaron una línea de células de cáncer de piel, A431 que expresa en exceso EGFR de tipo silvestre (WT), una línea de células de cáncer de pulmón, HCC827 cuyo en marco está eliminado del exón en posición 19 de la tirosina quinasa de EGFR, y NCI-H1975 que expresa el mutante EGFR L858R/T790M que tienen resistencia a los inhibidores de EGFR autorizados tales como Gefitinib o Erlotinib.

El ensayo de inhibición del crecimiento de células cancerosas por los compuestos de ensayo se llevó a cabo en las líneas celulares A431 (ATCC CRL-1555), HCC827 (ATCC CRL-2868) y NCI-H1975 (ATCC CRL-5908).

10 La línea celular A431 se incubó en un medio DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco) con alto contenido de glucosa suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 10 %, y penicilina/estreptomicina al 1 % (Gibco BRL), y las líneas celulares HCC827 y NCI-H1975 se incubaron en un medio RPMI suplementado con FBS al 10 %, penicilina/estreptomicina al 1 % y piruvato de sodio al 1 %.

15 Las líneas celulares de cáncer almacenadas en un tanque de nitrógeno líquido se descongelaron rápidamente a 37 °C y se centrifugaron para eliminar el medio. El aglomerado celular resultante se mezcló con medio de cultivo, se incubó en un frasco de cultivo a 37 °C bajo un 5 % de CO₂ de 2 a 3 días y el medio se extrajo. Las células restantes se lavaron con DPBS (suero salino tamponado con fosfato de Dulbecco) y se separaron del matraz con tripsina-EDTA. Las células separadas se diluyeron con medio de cultivo hasta una concentración de 1 X 10⁵ células A431/ml, salvo en el caso de las células HCC827 y NCI-H1975, la dilución se llevó a cabo a 5 X 10⁴ células/ml. 100 µl de solución celular diluida se distribuyeron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos, y se incubaron a 37 °C con un 5 % de CO₂ durante 1 día. Las células NCI-H1975 se dejaron sin alimento en medio RPMI-1640 que contenía FBS al 0,1 % y penicilina/estreptomicina al 1 % para maximizar las actividades de reacción con los compuestos de ensayo a realizar el día siguiente.

25 Cada uno de los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1 a 237 se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO) al 99,5 % hasta una concentración de 25 mM. En el caso en que el compuesto de ensayo no fuera soluble en DMSO, se añadía al mismo HCl al 1 % y se trataba en un baño de agua a 40 °C durante 30 min hasta conseguir la disolución completa. La solución de DMSO que contiene compuesto de ensayo se diluyó con un medio de cultivo hasta una concentración final de 100 µM, y a continuación se diluyeron en serie 10 veces hasta 10⁶ mM (la concentración final de DMSO fue menor del 1 %).

35 El medio se eliminó de cada pocillo de la placa de 96 pocillos. Y, a continuación, se añadió a cada pocillo 100 µl de una solución de compuesto de ensayo que contenía células cultivadas, y la placa se incubó a 37 °C con un 5 % de CO₂ durante 72 horas (salvo las células NCI-H1975, que se incubaron durante 48 horas). Tras eliminar el medio de la placa, se añadieron a cada pocillo 50 µl de ácido tricloroacético al 10 %, y la placa se mantuvo a 4 °C durante 1 hora para fijar las células al fondo de la placa. La solución de ácido tricloroacético al 10 % añadida se eliminó de cada pocillo, la placa se secó, se añadieron a lo anterior 100 µl de una solución colorante de SRB (Sulforrodamina-B) a una concentración del 0,4 % disuelta en ácido acético al 1 %, y la mezcla resultante se hizo reaccionar durante 40 10 min a temperatura ambiente. Tras eliminar la solución de colorante, la placa se lavó con agua, y se secó bien. Cuando la solución colorante no se eliminó eficazmente con agua, se usó ácido acético al 1 %. Se añadieron a cada pocillo 150 µl de base trisma 10 mM, y se determinó la absorbancia a una longitud de onda de 540 nm con un lector de microplacas. En el caso de NCI-H1975, la viabilidad de las células se determinó como la absorbancia a la longitud de onda de 490 nm usando una solución Celltiter 96 Aqueous One (MTS, Promega).

45 GI₅₀, la concentración a la que se produce el 50 % de la inhibición, se evaluó basándose en la diferencia entre la densidad final de las células de ensayo y la densidad inicial de las células incubadas en un pocillo no tratado con el compuesto de ensayo, que se considera como 100 %. El cálculo de GI₅₀ y el análisis resultante se llevaron a cabo usando Microsoft Excel, y los resultados se muestran en las Tablas 14a a 14f. En donde, A significa que GI₅₀ ≤ 50 nM, B significa que GI₅₀ es 50-100 nM, C significa que GI₅₀ es 100-1.000 nM, y D significa que GI₅₀ ≥ 1.000 nM.

<Tabla 14a>

GI ₅₀			
Ejemplo	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DeIE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
1	A	A	D
2	B	B	D
3	A	A	D
4	B	B	D
6	B	A	-
7	A	A	-
8	A	A	D

9	A	A	-
10	A	A	C
11	A	A	C
12	A	A	-
13	A	A	c
14	A	B	-
15	A	A	-
16	B	A	-
17	A	A	-
18	A	A	-
22	A	B	-
23	B	A	D
24	A	B	D
25	B	B	-
26	A	A	D
27	A	A	-
28	B	A	-
29	B	A	D
30	C	A	D
31	A	A	D
32	A	A	D
35	A	A	-
36	B	A	-

5 Actividad de inhibición (NCI-H1975, GI₅₀= D) contra las líneas celulares de NSCLC. Además, el inhibidor irreversible que tiene estructura de quinazolina, BIBW2992 (Boehringer Ingelheim, actualmente en etapa de fase IH, mostró una actividad de inhibición intensa contra pan-HER e inhibió eficazmente todas las líneas celulares de cáncer divulgadas en las Tablas 14a a 14f incluida la línea celular A431 (GI₅₀= A). Sin embargo, dicho inhibidor irreversible que tiene la estructura de la quinazolina puede producir efectos secundarios adversos graves (por ejemplo, diarrea, erupción cutánea y pérdida de peso) cuando se trata en una cantidad para inhibir T790M de EGFR y, por tanto, sigue existiendo la necesidad de desarrollar un fármaco seguro para superar los problemas de aparición de resistencia de T790M de EGFR. Por lo tanto, los compuestos inventivos mostraron una actividad de inhibición muy mejorada contra mutantes de EGFR incluyendo T790M de EGFR, sin actividad de inhibición frente a EGFR WT expresada en células normales, lo que sugiere que los compuestos inventivos se pueden usar como fármacos anticancerosos más eficaces y seguros para pacientes de NSCLC.

15 **Ejemplo de ensayo 2: Ensayo de inhibición de las actividades de quinasas EGFR WT y L858R/T790M**

Las actividades inhibitoras de los compuestos inventivos obtenidos en los Ejemplos 1 a 227 contra las quinasas EGFR WT y EGFR L858R/T790M se determinaron usando el kit de ensayo z-lyte kinase (Invitrogen, PV3191). Las quinasas usadas en este ensayo se adquirieron de Invitrogen.

20 Cada uno de los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1 a 227 se preparó en solución de DMSO 10 mM, y se preparó a partir de los mismos una solución al 4 % en DMSO que se diluyó a una concentración de 1 mM a 0,0001 mM. A continuación, se calculó el valor Kd aproximado de cada quinasa, y se diluyó usando un tampón de quinasa (HEPES 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM y BRIJ-35 al 0,01 %) hasta 1 a 100 ng/concentración del ensayo. El ensayo se llevó a cabo en placas de poliestireno de 384 pocillos de fondo redondo. Se añadieron a cada pocillo 5 µl de la solución diluida de cada compuesto, y 10 µl de una mezcla de sustrato peptídico en una concentración adecuada y 5 µl de una solución de ATP 5~300 µM se añadieron sucesivamente a lo anterior, y la placa se incubó en un agitador a temperatura ambiente durante 60 minutos. Transcurridos 60 minutos, se añadieron 10 µl de reactivo colorante a la mezcla resultante, para iniciar una reacción de fluorescencia del sustrato peptídico y se añadió a lo anterior una solución de finalización para finalizar la reacción

<Tabla 14c>

GI ₅₀			
Ejemplo	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DeIE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT

ES 2 703 552 T3

82	A	A	D
83	A	A	C
84	B	B	-
90	A	A	D
92	A	A	-
93	B	B	-
94	A	A	D
95	A	A	-
97	B	A	-
98	A	A	-
99	B	A	D
100	A	A	D
102	A	B	-
103	C	A	-
106	B	A	-
107	A	A	D
108	B	B	-
109	A	A	D
111	B	A	-
112	A	A	D
114	B	A	-
115	A	A	-
116	A	A	-
117	A	B	-
118	A	B	-
119	A	A	-
120	A	A	D
121	B	A	-
122	A	A	D
123	B	B	-
124	A	A	-
125	A	A	D

<Tabla 14d>

GI ₅₀			
Ejemplo	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
126	A	A	-
127	A	A	-
128	A	A	D
129	A	A	D
130	A	A	-
131	B	A	-
132	A	A	-
133	A	A	-
134	A	A	-
135	B	A	-
136	A	A	-
138	A	A	-
139	A	A	-

ES 2 703 552 T3

140	B	B	-
142	A	A	D
143	B	A	-
144	A	B	-
148	A	A	-
154	B	B	-
156	A	B	-
158	A	C	D
159	A	A	D
160	A	A	-
165	A	A	D
167	A	A	D
168	A	A	D
169	A	B	-
172	B	A	-
173	A	A	C
174	A	A	-
175	A	A	-
176	A	A	D

<Tabla 14e>

G ₁₅₀			
Ejemplo	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
178	A	A	D
180	A	A	D
181	A	A	D
182	A	A	D
183	A	A	D
184	A	A	D
185	A	A	D
186	A	A	D
187	B	A	D
189	A	A	D
190	A	A	-
191	A	A	-
196	A	B	-
197	A	A	-
199	A	A	D
201	A	B	-
202	B	A	-
203	A	A	D
205	A	A	-
206	A	A	D
207	A	A	-
208	A	A	-
209	A	A	-
210	A	A	-
211	A	A	-
212	B	B	-

213	B	A	-
214	B	A	-
215	A	A	-
216	A	A	-
217	A	B	-
218	A	B	D

<Tabla 14f>

GI ₅₀			
Ejemplo	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DeIE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
219	A	A	D
220	A	A	-
221	A	A	-
222	B	B	-
223	A	A	D
224	A	A	-
225	A	A	-
Erlotinib	A	D	B
Lapatinib	C	D	B
BIBW2992	A	A	A

Tal como se muestra en las Tablas 14a a 14f, casi todos los compuestos inventivos mostraron una excelente actividad contra el cáncer inhibiendo selectivamente el crecimiento de las células de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), HCC827 y NCI-H1975, que expresan mutantes de EGFR (GI₅₀ = A o B), sin actividad anticancerosa sobre las células A431 que expresan EGFR WT (GI₅₀ = D). Dichos mecanismos de inhibición de los compuestos inventivos son muy diferentes de los de las tirosina quinasa EGFR comercialmente disponibles (por ejemplo, Erlotinib y Lapatinib) o del material en desarrollo (BIBW2992).

Como se muestra en la Tabla 14f, Erlotinib como el inhibidor de EGFR de primera generación, fue muy eficaz para inhibir el crecimiento de las líneas celulares de NSCLC que expresan mutantes de EGFR (HCC827, GI₅₀= A), mientras que no proporciona actividad de inhibición contra las líneas celulares de NSCLC que expresan la mutación puntual T790M de EGFR (NCI-H1975, GI₅₀ = D). También, el Lapatinib actualmente comercializable que inhibe tanto EGFR como HER-2, mostró una débil actividad de inhibición (HCC827, GI₅₀= C) o sin actividad de inhibición (NCI-H1975, GI₅₀= D) contra las líneas celulares de NSCLC. Además, el inhibidor irreversible que tiene estructura de quinazolina, BIBW2992 (Boehringer Ingelheim, actualmente en etapa de fase III, mostró una actividad de inhibición intensa contra pan-HER e inhibió eficazmente todas las líneas celulares de cáncer divulgadas en las Tablas 14a a 14f incluida la línea celular A431 (GI₅₀= A). Sin embargo, dicho inhibidor irreversible que tiene la estructura de la quinazolina puede producir efectos secundarios adversos graves (por ejemplo, diarrea, erupción cutánea y pérdida de peso) cuando se trata en una cantidad para inhibir T790M de EGFR y, por tanto, sigue existiendo la necesidad de desarrollar un fármaco seguro para superar los problemas de aparición de resistencia de T790M de EGFR. Por lo tanto, los compuestos inventivos mostraron una actividad de inhibición muy mejorada contra mutantes de EGFR incluyendo T790M de EGFR, sin actividad de inhibición frente a EGFR WT expresada en células normales, lo que sugiere que los compuestos inventivos se pueden usar como fármacos anticancerosos más eficaces y seguros para pacientes de NSCLC.

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo de inhibición de las actividades de quinasa EGFR WT y L858R/T790M

Las actividades inhibitoras de los compuestos inventivos obtenidos en los Ejemplos 1 a 237 contra las quinasa EGFR WT y EGFR L858R/T790M se determinaron usando el kit de ensayo z-lyte kinase (Invitrogen, PV3191). Las quinasa usadas en este ensayo se adquirieron de Invitrogen.

Cada uno de los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1 a 237 se preparó en solución de DMSO 10 mM, y se preparó a partir de los mismos una solución al 4 % en DMSO que se diluyó a una concentración de 1 mM a 0,0001 mM. A continuación, se calculó el valor K_d aproximado de cada quinasa, y se diluyó usando un tampón de quinasa (HEPES 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM y BRIJ-35 al 0,01 %) hasta 1 a 100 ng/concentración del ensayo. El ensayo se llevó a cabo en placas de poliestireno de 384 pocillos de fondo redondo. Se añadieron a cada pocillo 5 µl de la solución diluida de cada compuesto, y 10 µl de una mezcla de sustrato peptídico en una concentración adecuada y 5 µl de una solución de ATP 5~300 µM se añadieron sucesivamente a lo anterior, y la placa se incubó en un agitador a temperatura ambiente durante 60 minutos. Transcurridos 60 minutos, se añadieron

10 μ l de reactivo colorante a la mezcla resultante, para iniciar una reacción de fluorescencia del sustrato peptídico y se añadió a lo anterior una solución de finalización para finalizar la reacción. Se determinó un valor de fluorescencia para cada pocillo con un medidor de fluorescencia (Molecular Device) a 400 nm (filtro de excitación) y 520 nm (filtro de emisión). La actividad de inhibición de los compuestos de ensayo contra las quinasas se determinó como porcentaje de fosforilación (%) en comparación con el grupo de control, de acuerdo con el protocolo del kit, y se midieron las CI_{50} , la concentración del eje x para la que se observa el 50 % de inhibición. El cálculo de CI_{50} y el análisis resultante se llevaron a cabo usando Microsoft Excel. Los resultados se muestran en la Tabla 15. En donde, A significa que $IC_{50} \leq 50$ nM, B significa que CI_{50} es 50-100 nM, C significa que CI_{50} es 100-1.000 nM, y D significa que $CI_{50} \geq 1.000$ nM.

<Tabla 15>

CI ₅₀		
Ejemplo	EGFR WT	EGFR L858R/T790M
1	C	A
2	D	A
48	C	A
115	D	A
122	D	A
206	C	A
215	D	A
Erlotinib	A	C
Lapatinib	B	D
BIBW2992	A	A

Como se muestra en la tabla 15, los compuestos de la invención mostraron una actividad de inhibición relativamente baja contra EGFR WT respecto a los efectos adversos (CI_{50} = C o D), a la vez que muestra una excelente actividad de inhibición contra mutantes EGFR L858R/T790M que tienen resistencia a los inhibidores de EGFR comercialmente disponibles (CI_{50} = A). Análogamente a los resultados del Ejemplo de ensayo 1, dichos mecanismos de inhibición de los compuestos inventivos son muy diferentes de los de las tirosina quinasas EGFR comercialmente disponibles (por ejemplo, Erlotinib y Lapatinib) o del material en desarrollo (BIBW2992) que inhiben intensamente EGFR WT (CI_{50} = A o B). Por lo tanto, los compuestos de la invención son un fármaco eficaz y seguro a utilizar con pacientes de NSCLC mostrando una actividad de inhibición eficazmente excelente contra EGFR mutantes incluyendo EGFR T790M sin actividad de inhibición frente a EGFR WT expresada en células normales.

Ejemplo de ensayo 3: Ensayo de inhibición de las actividades de quinasas BTK y JAK3

Se determinaron las actividades inhibidoras de los compuestos de la invención obtenidos en los Ejemplos 1 a 227 contra las quinasas BTK y JAK3, respectivamente. Se repitió el procedimiento del Ejemplo de ensayo 2, salvo que se usaron las quinasas BTK y JAK3 (Invitrogen) en lugar de usar la quinasa EGFR. Los resultados se muestran en las Tablas 16a a 16c. En donde, A significa que $CI_{50} \leq 50$ nM, B significa que CI_{50} es 50-100 nM, C significa que CI_{50} es 100-1.000 nM, y D significa que $CI_{50} \geq 1.000$ nM.

<Tabla 16a>

CI ₅₀		
Ejemplo	BTK	JAK3
1	A	A
3	A	B
7	A	B
9	A	A
11	A	A
21	A	B
28	A	A
29	A	A
36	B	B
40	B	B
41	B	B
42	A	B

44	B	B
47	B	B
48	A	A
50	A	B
51	A	B
53	A	A
55	B	A
57	A	B
59	A	B
62	A	A
66	A	B
67	A	A
68	B	A
70	A	A
72	A	A
73	A	B
74	A	B
79	A	A

<Tabla 16b>

Cl ₅₀		
Ejemplo	BTK	JAK3
82	A	A
83	A	A
85	A	A
88	B	B
89	A	B
91	A	B
95	B	B
99	A	B
103	A	A
104	A	A
105	B	A
125	A	A
127	B	B
129	A	A
130	B	A
141	A	B
142	A	A
145	A	A
146	B	B
148	A	B
151	B	B
152	A	B
154	A	B
169	A	B
173	A	A
174	A	B
177	A	A
179	A	A

180	A	A
181	A	A

<Tabla 16c>

CI ₅₀		
Ejemplo	BTK	JAK3
182	A	B
183	B	B
187	B	B
199	A	A
203	A	B
219	A	A
223	A	A

5 Como se muestra en las Tablas 16a a 16c, el compuesto de la invención mostró una excelente actividad de inhibición contra las quinasas BTK y JAK (CI₅₀= A o B).

Ejemplo de ensayo 4: Ensayo de inhibición para las actividades de las quinasas BMX, ITX y RLK

10 El compuesto obtenido en el Ejemplo 1 se analizó para determinar su actividad inhibidora de las quinasas de la familia TEC, es decir, BMX, ITK, TEX y RLK. La medición se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo 2, salvo por el uso de enzimas de BMX, ITK, TEC y RLK (Invitrogen) en lugar de la enzima EGFR. Los resultados se muestran en la Tabla 17. La letra 'A' de la tabla significa que la CI₅₀ ≤ 50 nM, 'B' significa CI₅₀ = 50-100 nM, 'C' significa CI₅₀ = 100-1.000 nM, y 'D' significa CI₅₀ ≥ 1.000 nM.

15

<Tabla 17>

CI ₅₀			
Ejemplo	BMX	ITK	RLK
1	A	B	A

Como se muestra en la tabla 17, el compuesto del Ejemplo 1 de acuerdo con la presente invención inhibe eficazmente las quinasas de la familia TEC tales como las quinasas BTK, BMX, ITK, y RLK (CI₅₀ = A o B).

20 Ejemplo de ensayo 5: Ensayo de eficacia contra el cáncer en ratones lampiños con un xenoinjerto de células cancerosas NCI-H1975

25 El compuesto de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 2), se analizó para determinar su efecto anticanceroso y su toxicidad en ratones lampiños con un xenoinjerto de células cancerosas NCI-H1975 que muestran resistencia al Erlotinib anteriormente autorizado para el uso del cáncer de pulmón no microcítico, debida a la adquisición de la mutación puntual T790M de EGFR. Para evaluar la eficacia contra el cáncer y la toxicidad del compuesto de acuerdo con la presente invención, BIBW2992 (Boehringer Ingelheim), que muestra actualmente una excelente actividad contra el cáncer de pulmón no microcítico resistente y en la actualidad se encuentra en desarrollo, también se usó en el ensayo.

30

Las células NCI-H1975 (células de cáncer de pulmón) se adquirieron de la American Type Culture Collection (ATCC). Tras la formación del tumor mediante inyección subcutánea con 1x10⁸ células/0,3 ml de suspensión celular tumoral en la espalda del ratón, se realizaron los pasos, y se usó en el ensayo un tumor de, como mínimo, tercera generación.

35

40 En el ensayo, un tumor en la sexta generación aislado de un individuo se cortó a un tamaño de 30 mg, y se trasplantó de forma subcutánea en los costados derechos de ratones usando un trocar calibre 12. El volumen del tumor (V) se calculó a partir de la siguiente ecuación 1 tras medir el diámetro mayor (L) y el diámetro menor (S) con un calibre Verniere dos veces a la semana durante los 18 días del ensayo. Todos los materiales del ensayo se administraron por vía oral durante un total de 10 días, y se calcularon la tasa de inhibición del crecimiento tumoral (IR: tasa de inhibición del crecimiento tumoral (%)) calculada con respecto a un control tratado con vehículo) y la pérdida de peso corporal máxima (BWLm: pérdida de peso corporal máxima con respecto al peso corporal justo antes de la administración) usando las siguientes ecuaciones 2 y 3. Los resultados se muestran en la Tabla 6 y en las Figs. 1 y 2.

45

<Ecuación 1>

$$V = L \times S^2/2$$

en la que, L es el diámetro mayor y S el diámetro menor.

5 <Ecuación 2>

$$IR (\%) = (1 - (\text{RTG del grupo de tratamiento del material de ensayo}) / (\text{RTG del grupo de control})) \times 100$$

10 en la que, es el crecimiento relativo del tumor, que es el volumen tumoral medio un día concreto con respecto al volumen tumoral medio diario.

<Ecuación 3>

15
$$mBWL (\%) = (1 - (\text{peso corporal promedio el día } x / \text{ peso corporal medio justo antes de la administración})) \times 100$$

en la que, día x es un día en el que la pérdida de peso corporal es mayor durante el ensayo.

En la Tabla 18 se indican los resultados de IR y BWLm en un modelo *in vivo* con NCI-H1975.

20

<Tabla 18>

Compuesto	BIBW2992	Ejemplo 2
Dosis	50 mg/kg	70 mg/kg
IR ¹⁾	77 %	75 %
BWLm ²⁾	9,1 %	-7,6 %
1) medido el día 16º después de la administración; 2) medido el día 10º después de la administración.		

25 El compuesto de la presente invención no inhibió la EGFR WT y mostró una actividad excelente contra el mutante de EGFR específico del cáncer de pulmón no microcítico (mutante activo: EGFR DelR746_A750, EGFR I858R; mutación adquirida: EGFR T790M). Como se muestra en la Tabla 18 y en las Figs. 1 y 2, los inhibidores de EGFR mostraron eficacias comparables a BIBW2992 en NCI-H1975, un modelo animal para el que es de lo más difícil mostrar eficacia (IR = 77 % vs 75 %), y a la vez no muestra ningún efecto secundario adverso derivado de las acciones farmacológicas. tales como enfermedades cutáneas y pérdida de peso corporal (BIBW2992: 9,1 % de peso corporal, Ejemplo 2: 7,6 % de aumento de peso para una dosis terapéuticamente equivalente). Estos resultados experimentales muestran que los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben de forma selectiva y eficaz el crecimiento de cáncer y la resistencia contra el fármaco causada por la mutación en EGFR, a la vez que no muestra efectos secundarios adversos.

30

Ejemplo de ensayo 6: Inhibición de artritis inducida por colágeno en ratones

35 Para evaluar la eficacia del compuesto de acuerdo con la presente invención para la artritis reumatoide, el compuesto se sometió a un ensayo de inhibición de la artritis en un modelo de artritis inducida por colágeno (CIA). El modelo CIA es un modelo representativo ampliamente utilizado de la artritis autoinmunitaria, cuya artritis se induce inyectando una mezcla de colágeno de tipo II y un adyuvante inmunitario en una cepa de ratones específica que tiene un complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II con H-2^q o H-2^r y, por tanto, linfocitos T CD4+ y linfocitos B específicamente sensibles al colágeno de tipo II, activado de forma anómala.

40

45 Ratones DBA/1J macho (8 semanas de edad) se inmunizaron en primer lugar mediante inyección intradérmica con 0,7 ml de una suspensión líquida en la que un volumen igual de 2 mg/ml de colágeno de tipo II se emulsionó en 4 mg/ml de adyuvante completo de Freund suplementado con bacterias de la tuberculosis. Después de 21 días, los ratones se volvieron a inmunizar mediante inyección como anteriormente, salvo por el uso de una suspensión líquida en la que un volumen igual de 2 mg/ml de colágeno de tipo II se emulsionó en adyuvante incompleto de Freund que no contenía bacterias de la tuberculosis. Transcurrida 1 semana desde la segunda inmunización, los ratones se evaluaron según las puntuaciones clínicas de la Tabla 19, y siete animales se agruparon de forma que el promedio del grupo experimental está comprendido entre 1 y 2. Muestras de ensayo y vehículos de concentraciones dadas se administraron por vía oral en una cantidad de 10 ml por peso corporal durante 14 días cada día usando una sonda. Las puntuaciones clínicas de la artritis (David D Brand et al., Nature Protocol. 2(5), 1269, 2007) se evaluaron tres veces al día.

50

55 El compuesto del Ejemplo 1 redujo el edema y quemazón hasta el último día (14 días del ensayo) en los grupos de ensayo con 10 mg/kg y 30 mg/kg, en comparación con un grupo de control, y redujo significativamente el edema, la inflamación y la quemazón en un grupo de 30 mg/kg (Fig. 3).

Como se muestra en las Tablas 16a, 16b y 16c y en la Fig. 3, el compuesto de acuerdo con la presente invención

5 inhibió las actividades de las quinasas BTK y JAK3, y las inhibiciones redujeron el edema, la inflamación y la quemazón, así como los valores del anticuerpo anticolágeno en un modelo CIA de la artritis autoinmunitaria, en comparación con el grupo del control, y también redujo la formación de pannus en ensayos histopatológicos. Los resultados anteriores en un modelo de artritis en roedor sugieren que los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden proporcionar efectos clínicos para pacientes con artritis reumatoide.

10 Además, el compuesto de acuerdo con la presente invención redujo significativamente la secreción de interleuquina-6 (IL-6) y TNF- α en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas y en esplenocitos de ratón, abundantes en linfocitos T, linfocitos B, cites y macrófagos después del tratamiento con forbol-12-miristato-13-acetato (PMA), fitohemaglutinina (PHA), ionomicina, y otros estimulantes de linfocitos, en comparación con un grupo del control. Esto demuestra que el compuesto de acuerdo con la presente invención inhibe la activación de linfocitos.

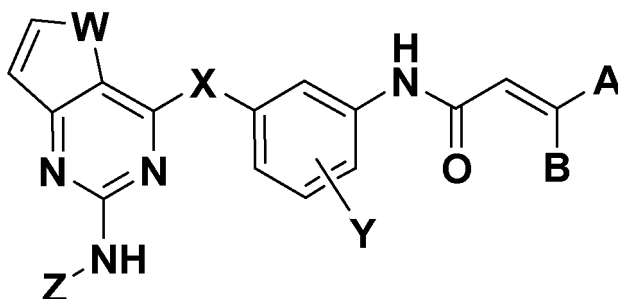
<Tabla 19>

Evaluación de puntuaciones clínicas de la artritis	
Tasa	Características
0	Sin edema ni quemazón en las patas, tobillos, y articulaciones de los tobillos
1	Quemazón y edema leve en tobillos o articulaciones de los tobillos
2	Quemazón y edema leve generalizado de las articulaciones de los tobillos a los tobillos
3	Quemazón y edema desde las articulaciones de los tobillos a las articulaciones de los dedos
4	Edema severo o tetraplejia espástica en el total de articulaciones, patas y dedos

15 Aunque la invención se ha descrito con respecto a las anteriores realizaciones específicas, deberá reconocerse que el experto en la técnica puede realizar diferentes modificaciones y cambios en la invención que también están comprendidos en el alcance de la invención tal como se ha definido en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

5

en donde,

W es S;

10 X es O, NH, S, SO o SO₂;

Y es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

A y B son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno o di(alquilo C₁₋₆)aminometilo;

Z es arilo o heteroarilo que tiene uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: átomo

15 de hidrógeno, átomo de halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆,

alcoxicarbonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminoalcoxicarbonilo C₂₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino,

carbamoilo, alquilcarbamoilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)carbamoilo, di(alquilo C₁₋₆)aminoalquilcarbamoilo C₂₋₆, sulfamoilo,

alquilsulfamoilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)sulfamoilo, di(alquilo C₁₋₆)aminoalquilsulfamoilo C₂₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆,

alquilsulfonilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)fosfonilo, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxicarbonilalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆,

alquilsulfonil C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquilsulfinil C₁₋₆alquilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)fosfonilalquilo C₁₋₆, hidroxialcoxi C₂₋₆,

20 alcoxi C₁₋₆alcoxi C₂₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆alquilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)

aminoacetilo, aminoalcoxi C₂₋₆, alquilamino C₁₋₆alcoxi C₂₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminoalcoxi C₂₋₆, hidroxialquilamino C₂₋

6, alcoxi C₁₋₆alquilamino C₂₋₆, aminoalquilamino C₂₋₆, alquilamino C₁₋₆alquilamino C₂₋₆, di(alquilo C₁₋

6)aminoalquilamino C₂₋₆, heteroarilo, heterociclo, oxi heterocíclico, tio heterocíclico, sulfonilo heterocíclico, sulfonilo

heterocíclico, sulfamoilo heterocíclico, alquilo C₁₋₆ heterocíclico, alcoxi C₁₋₆ heterocíclico, amino heterocíclico,

25 alquilamino C₁₋₆ heterocíclico, aminoalquilo C₁₋₆ heterocíclico, carbonilo heterocíclico, alquilcarbonilo C₁₋₆

heterocíclico, carbonilalquilo C₁₋₆ heterocíclico, alquiltio C₁₋₆ heterocíclico, alquilsulfonilo C₁₋₆ heterocíclico,

alquilsulfonilo C₁₋₆ heterocíclico, aminocarbonilo heterocíclico, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ heterocíclico,

aminocarbonilalquilo C₁₋₆ heterocíclico, carboxamido heterocíclico y alquilcarboxamido C₁₋₆ heterocíclico;

el arilo se refiere a un anillo aromático cíclico o bicíclico C₆₋₁₂;

30 cada uno de los heteroarilos se refiere independientemente a un hetero anillo aromático cíclico o bicíclico de 5 a

12 miembros que tiene uno o más N, O o S;

cada uno de los heterociclos se refieren independientemente a un anillo heterogéneo cíclico o bicíclico de 3 a 12

miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene uno o más N, O, S, SO o SO₂, en los cuales un átomo de

35 carbono que forma el heterociclo tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que

consiste en alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquilo

C₁₋₆)amino, di(alquilo C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo, heterociclo, alquilo C₁₋₆ heterocíclico y

heteroarilo, y en el que, siempre que el heterociclo comprenda opcionalmente un átomo de nitrógeno, el átomo

de nitrógeno tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de

40 hidrógeno, alquilo C₁₋₆, monohaloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxialquilo

C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo C₂₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, hidroxialquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, carbamoilo,

alquilcarbamoilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)carbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)sulfamoilo,

alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₂₋₆, alquilamino C₁₋₆alquilo C₂₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminoalquilo C₂₋₆, di(alquilo C₁₋

6)aminoalquilcarbonilo C₁₋₆, heterociclo, oxi heterocíclico, tio heterocíclico, sulfonilo heterocíclico, sulfonilo

heterocíclico, alquilo C₁₋₆ heterocíclico, carbonilo heterocíclico, alquilcarbonilo C₁₋₆ heterocíclico, alquilsulfonilo C₁₋

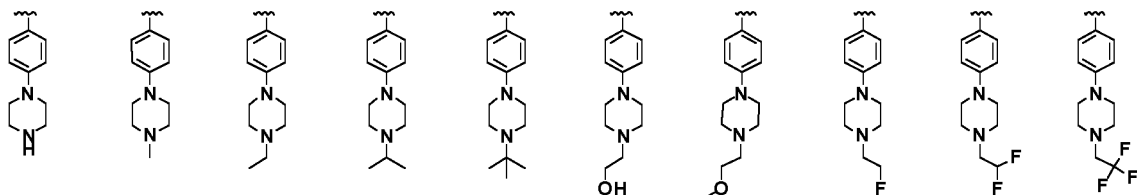
6 heterocíclico y alquilsulfonilo C₁₋₆ heterocíclico (en donde, cuando el átomo de nitrógeno forma una amina

terciaria, es opcionalmente de una forma N-óxido); y

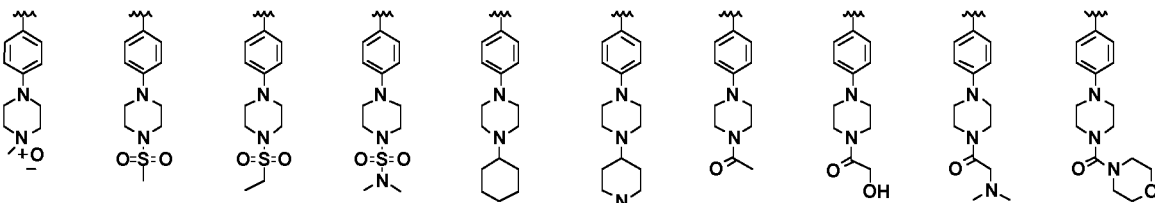
opcionalmente, el alquilo C₁₋₆ está parcialmente insaturado o tiene un resto cicloalquilo C₃₋₆ y un átomo de

carbono en el heterociclo existe en una forma carbonilo.

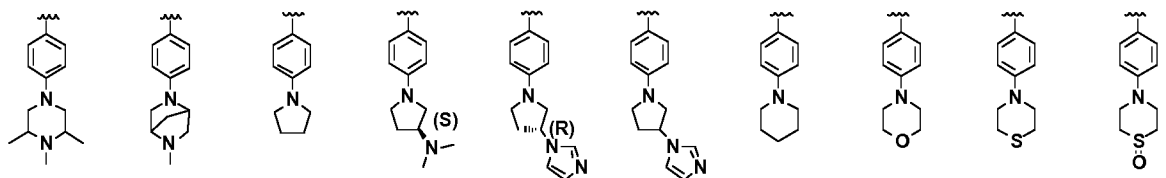
50 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Z se selecciona entre el grupo que consiste en las fórmulas Z1 a Z203:



Z1 Z2 Z3 Z4 Z5 Z6 Z7 Z8 Z9 Z10

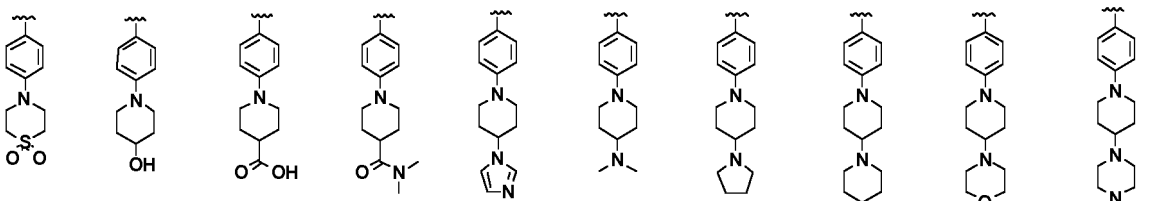


Z11 Z12 Z13 Z14 Z15 Z16 Z17 Z18 Z19 Z20

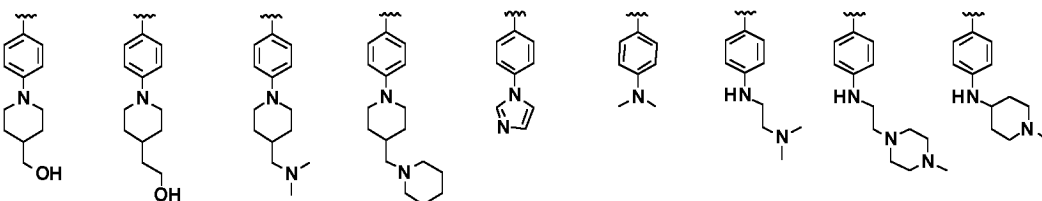


Z21 Z22 Z23 Z24 Z25 Z26 Z27 Z28 Z29 Z30

5

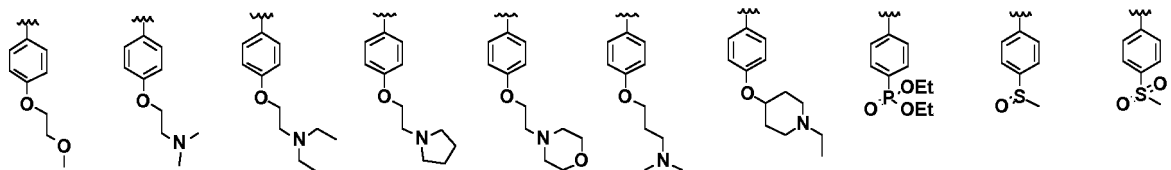


Z31 Z32 Z33 Z34 Z35 Z36 Z37 Z38 Z39 Z40

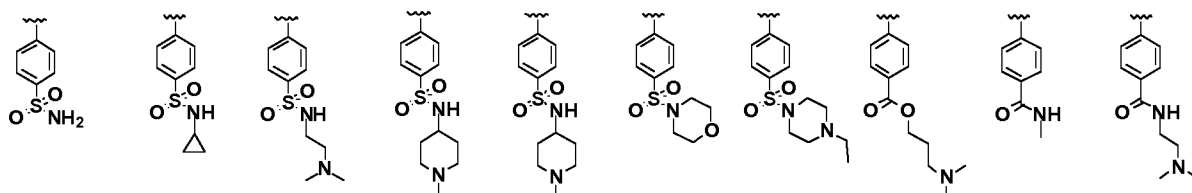


Z41 Z42 Z43 Z44 Z45 Z46 Z47 Z48 Z49 Z50

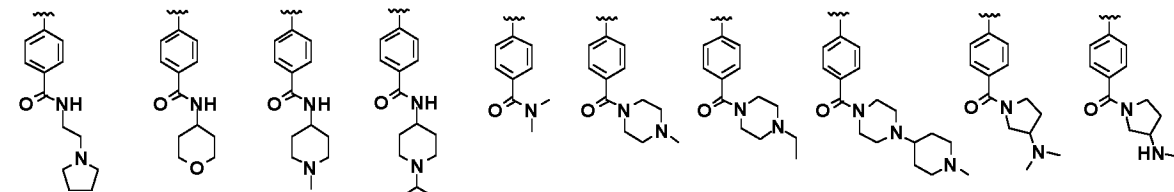
10



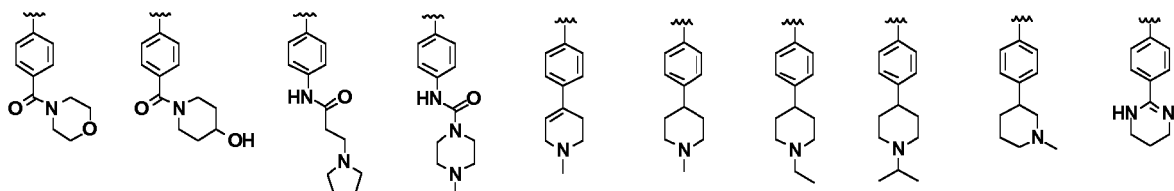
Z51 Z52 Z53 Z54 Z55 Z56 Z57 Z58 Z59 Z60



Z61 Z62 Z63 Z64 Z65 Z66 Z67 Z68 Z69 Z70

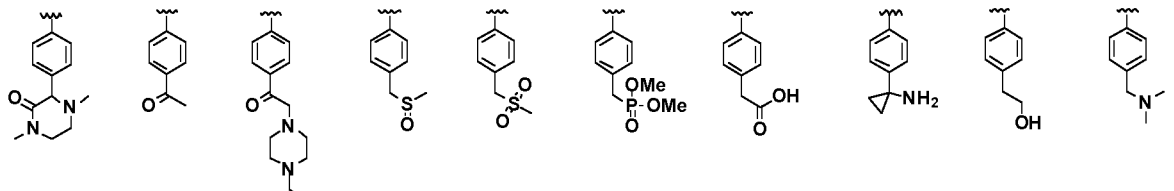


Z71 Z72 Z73 Z74 Z75 Z76 Z77 Z78 Z79 Z80

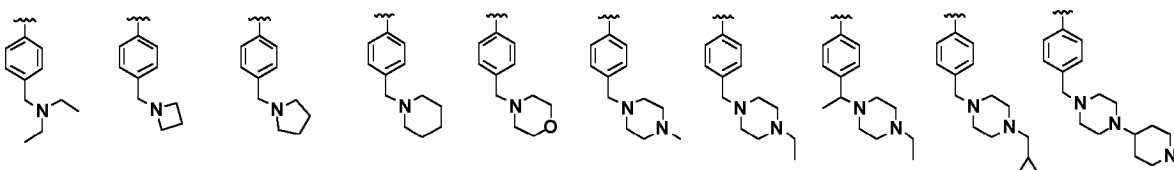


Z81 Z82 Z83 Z84 Z85 Z86 Z87 Z88 Z89 Z90

5

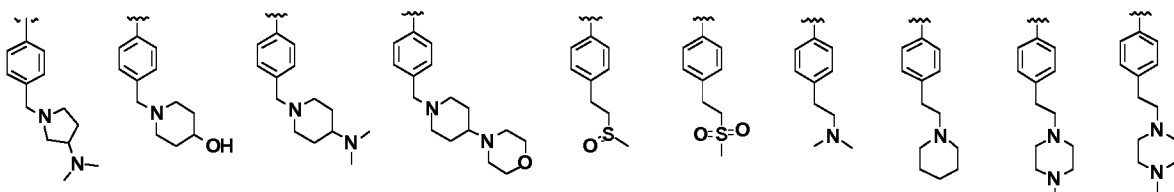


Z91 Z92 Z93 Z94 Z95 Z96 Z97 Z98 Z99 Z100

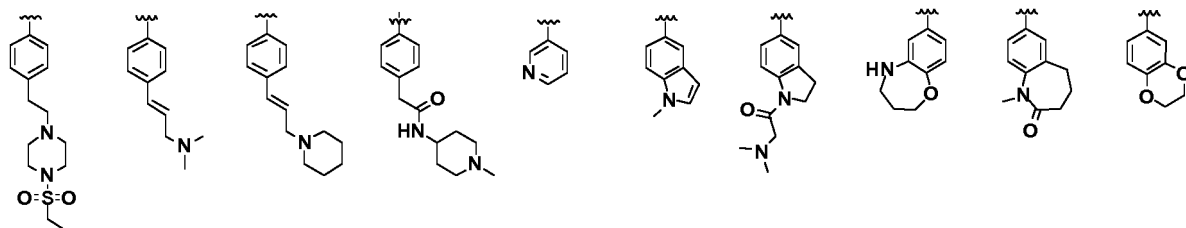


Z101 Z102 Z103 Z104 Z105 Z106 Z107 Z108 Z109 Z110

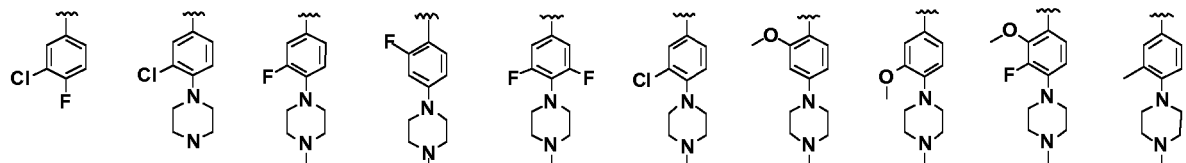
10



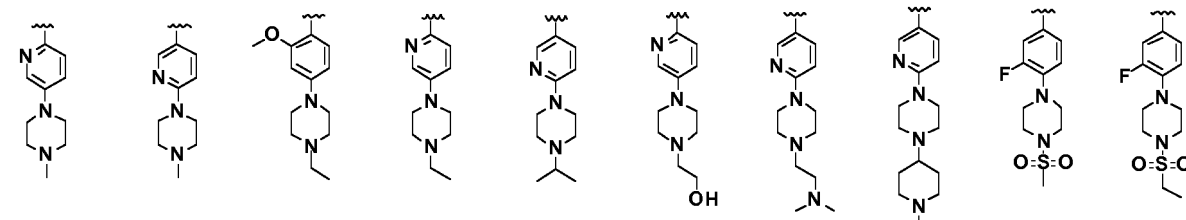
Z111 Z112 Z113 Z114 Z115 Z116 Z117 Z118 Z119 Z120



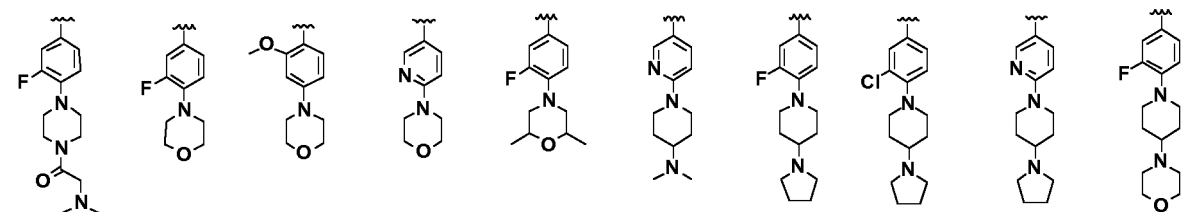
Z121 Z122 Z123 Z124 Z125 Z126 Z127 Z128 Z129 Z130



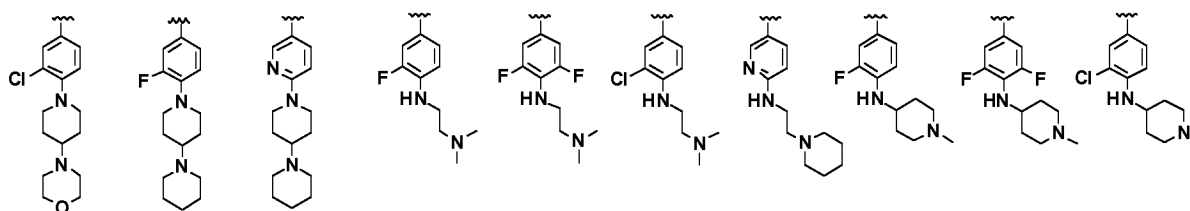
Z131 Z132 Z133 Z134 Z135 Z136 Z137 Z138 Z139 Z140



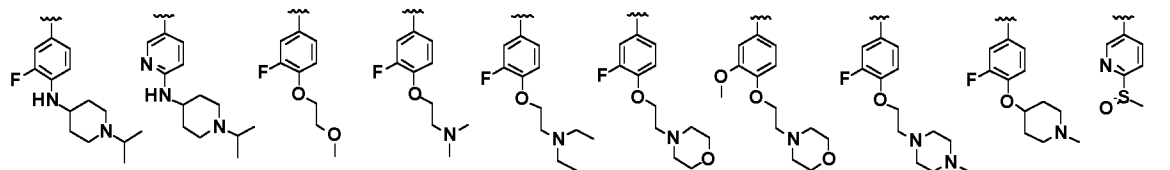
5 Z141 Z142 Z143 Z144 Z145 Z146 Z147 Z148 Z149 Z150



Z151 Z152 Z153 Z154 Z155 Z156 Z157 Z158 Z159 Z160

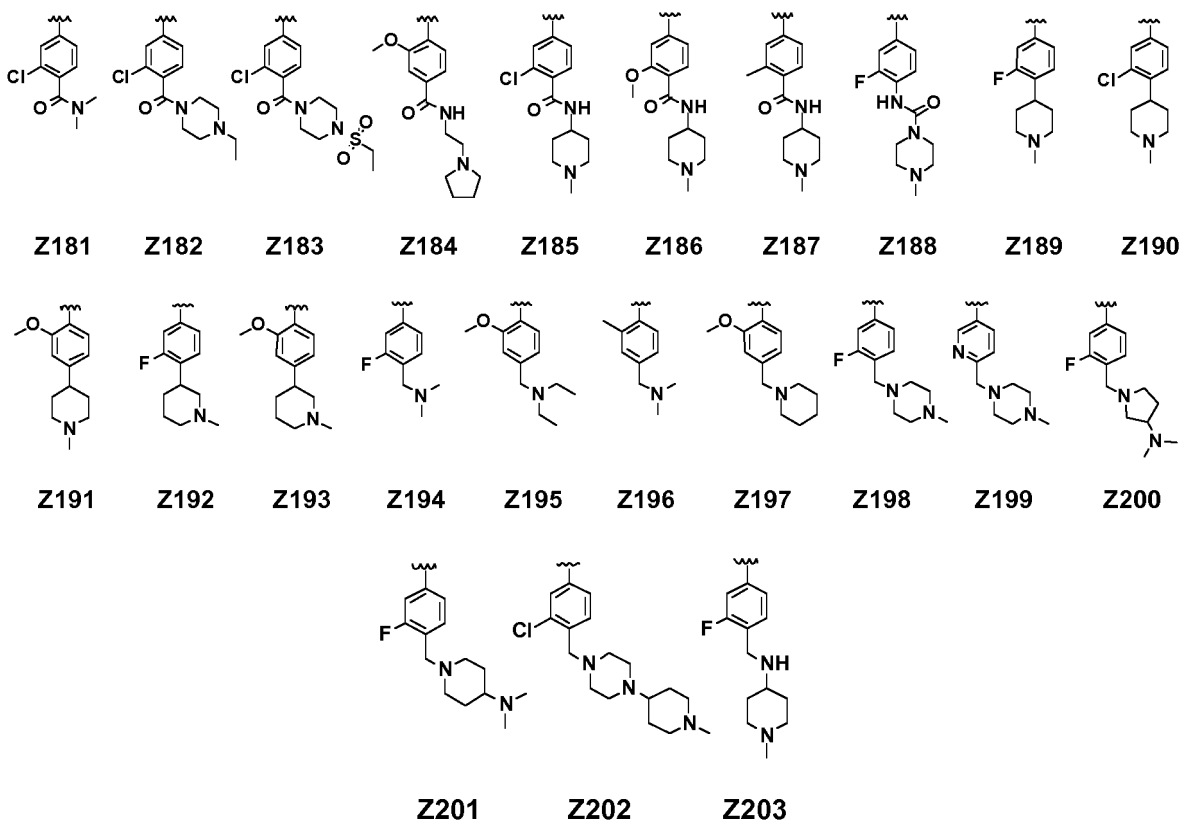


Z161 Z162 Z163 Z164 Z165 Z166 Z167 Z168 Z169 Z170



Z171 Z172 Z173 Z174 Z175 Z176 Z177 Z178 Z179 Z180

10



5

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:

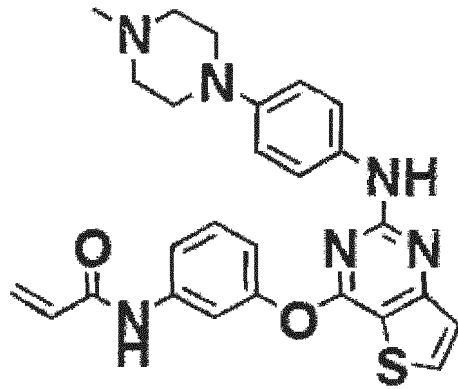
- 10 *N*-(3-(2-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-*tert*-butil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
15 *N*-(3-(2-(4-(4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-hidroxi-4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
20 *N*-(3-(2-(4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo [2.2.1]hept-2-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*b*]azepin-7-ilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-
acrilamida;
N-(3-(2-(2-metoxi-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(2-metoxi-4-(1-metil-piperidin-3-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
25 *N*-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
Dietil(4-((4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)fenil)fosfonato;
N-(3-(2-(4-[1,4']bipiperidinil-1'-il-3-fluoro-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-((2-((3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-clorofenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
30 *N*-(3-(2-(2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
4-((4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)-2-metil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;
N-(4-metil-3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(4-fluoro-3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)acrilamida;
N-(4-metoxi-3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
35 *N*-(3-(2-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
(4-(4-(3-acriloilamino-fenoxi)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-fenil)-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico;
N-(4-((4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)-2-fluorofenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
N-(3-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
40 *N*-(3-(2-(4-(4-(2,2-difluoro-etil)-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(imidazol-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;

- N*-(3-(2-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(2-dimetilamino-acetil)-piperazin-1-il)-3-fluoro-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
5 *N*-(3-(2-(3-cloro-4-(piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(morfolin-4-carbonil)-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(1,4-dimetil-3-oxo-piperazin-2-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
10 *N*-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-((2-dimetilamino)etil)amino)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-((2-4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-tiomorfolinofenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
15 (S)-*N*-(3-(2-(4-(3-dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
dimetilamida del ácido 1-(4-(4-(3-acriloilamino-fenoxi)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-fenil)-piperidin-4-carboxílico;
N-(3-(2-(4-(dimetilamino)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
20 *N*-(3-(2-(4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2-dimetilamino-etil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(3-cloro-4-fluorofenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-hidroxi)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-acetil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
25 *N*-(3-((2-((4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxo)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-2-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(3*R*-imidazol-1-il-pirrolidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
30 *N*-(3-(2-(4-(3-imidazol-1-il-pirrolidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-imidazol-1-il-piperidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
35 *N*-(3-(2-(3-cloro-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(3-cloro-4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-hidroxi)piperidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
40 *N*-(3-(2-(4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)metil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-dietilaminometil-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)metil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
(E)-*N*-(3-((2-((4-(3-dimetilamino)prop-1-en-1-il)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
45 *N*-(3-((2-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-dietilaminometil-2-metoxi-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)metil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(piperidin-1-il)metil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
50 *N*-(3-(2-(4-azetidín-1-il)metil-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-pirrolidin-1-il)metil-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(morfolinometil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-((3-dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-((4-hidroxi)piperidin-1-il)metil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
60 *N*-(3-((2-((4-((4-dimetilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
Dimetil(4-((4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)encilfosfonato;
N-(3-(2-(4-((dimetilamino)metil)-3-fluorofenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(3-dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)3-fluorofenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)3-fluorofenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)-3-fluorofenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
65 *N*-(3-(2-(4-dietilaminometil-2-metil-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)metil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-metanosulfonilmetil-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2-metanosulfonil-etil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
70 *N*-(3-(2-(3-cloro-4-(4-(1-metil-piperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;

N-(3-(2-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
5 *N*-(3-(2-(5-(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(1-(4-etilpiperazin-1-il)etil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)tieno[3,2-*J*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(2-hidroxi-acetil)-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(2-dimetilamino-acetil)-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
10 ácido 2-(4-(4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)fenil)acético;
N-(3-((2-((4-(metilsulfinil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(metilsulfonyl)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
4-((4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)-*N*-metilbenzamida;
4-((4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)-*N,N*-dimetilbenzamida;
15 *N*-(3-((2-((4-(morfolin-4-carbonil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-carbonil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(3-metilamino-pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
20 *N*-(3-(2-(4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
4-(4-(3-acriolilamino-fenoxi)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(2-dimetilamino-etil)-benzamida;
N-(3-(2-(4-(3-cloro-4-(4-etilpiperazin-1-carbonil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(3-cloro-4-((2-dimetilamino)etil)amino)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
4-(4-(3-acriolilamino-fenoxi)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-2-cloro-*N,N*-dimetil-benzamida;
25 *N*-(3-(2-(3-cloro-4-(4-etanosulfonyl-piperazin-1-carbonil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
4-((4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)-2-cloro-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;
N-(3-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonyl)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-((metilsulfinil)metil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(2-(metilsulfinil)etil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
30 *N*-(3-((2-((4-sulfamoil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(morfolinosulfonyl)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-((*N*-ciclopropilsulfamoil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-((*N*-(2-dimetilamino)etil)sulfamoil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-((*N*-(1-metilpiperidin-4-il)sulfamoil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
35 *N*-(3-((2-((4-((*N*-(1-isopropilpiperidin-4-il)sulfamoil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
3-(dimetilamino)propil-4-((4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)benzoato;
N-(3-(2-(4-(2-etilpiperazin-1-il)etil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2-piperidin-1-il-etil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
40 *N*-(3-(2-(4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)acetil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(1-etilpiperidin-4-iloxi)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
45 *N*-(3-((2-((4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(2-(dietilamino)etoxi)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-((2-((2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4] oxazepin-7-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxin-6-ilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
50 *N*-(3-(2-(3-fluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2-dimetilamino-etoxi)-3-fluoro-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2-dietilamino-etoxi)-3-fluoro-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-4-(2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(3-metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
55 (E)-4-(dimetilamino)-*N*-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)but-2-enamida;
N-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida;
60 *N*-(3-(2-(4-(1-metil-piperidin-3-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-dimetilaminometil-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2-dimetilamino-etil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida;
N-(3-((2-((4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida;
65 *N*-(3-(2-(4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida;

- N*-(3-(2-(3-fluoro-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(2-metoxi-4-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida;
5 *N*-(4-fluoro-3-(2-(4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida;
N-(4-fluoro-3-(2-(3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iltio)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilsulfanil)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilsulfanil)-fenil)-acrilamida;
10 (E)-4-(dimetilamino)-*N*-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iltio)fenil)but-2-enamida;
N-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilsulfinil)fenil)acrilamida;
(Z)-3-cloro-*N*-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
(E)-3-cloro-*N*-(3-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-2-metoxifenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
15 4-((4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)-2-metoxi-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;
N-(3-(2-(4-(piperidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(pirrolidin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
ácido 1-(4-(4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)fenil)piperidin-4-carboxílico;
20 *N*-(3-(2-(4-(4-dimetilaminometil-piperidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-piperidin-1-ilmetil-piperidin-1-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(1-etil-piperidin-4-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
25 *N*-(3-(2-(4-(1-isopropil-piperidin-4-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(1-metil-piperidin-3-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(dimetilaminometil-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(3-cloro-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
4-(4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida;
30 *N*-(3-(2-(4-(4-(2-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(3-piperidin-1-il-propenil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(3-pirrolidin-1-il-propionilamino)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
4-((4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida;
4-((4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida;
35 4-((4-(3-acrilamidofenoxi)tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)amino)-*N*-(1-isopropilpiperidin-4-il)benzamida;
4-(4-(3-acriloilamino-fenoxi)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-*N*-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida;
N-(3-(2-(4-(4-(2-((*N,N*-dimetilsulfamoil)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2-(4-(etil-sulfonil)piperazin-1-il)etil)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
40 *N*-(3-(2-(piridin-3-ilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(6-(morfolinopiridin-3-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(6-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(6-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)piridin-3-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
45 *N*-(3-(2-(6-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(6-((1,4'-bipiperidin]-1'-il)piridin-3-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-3-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(6-((2-(piperidin-1-il)etil)amino)piridin-3-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
50 *N*-(3-(2-(6-((1-isopropilpiperidin-4-il)amino)piridin-3-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(6-(metilsulfonil)piridin-3-il)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-4-morfolinofenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(3-fluoro-4-((1-isopropilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
55 *N*-(3-(2-(3-fluoro-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(4-(etanosulfonil)piperazin-1-il)-3-fluoro-fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2,6-cis-dimetilmorfolino)-3-fluorofenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-4-(1-metil-piperidin-4-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(3-fluoro-4-(1-metil-piperidin-3-il)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
60 *N*-(3-(2-(3-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2-(dimetilamino)etil)amino)-3-fluorofenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(3,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(4-(2-(dimetilamino)etil)amino)-3,5-difluorofenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
N-(3-(2-(3,5-difluoro-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)amino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida;
65 *N*-(3-(2-(4-(1-amino-ciclopropil)-fenilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida;
N-(3-(2-[1-(2-dimetilamino-acetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida; y
N-(3-(2-(1-metil-1H-indol-5-ilamino)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-iloxi)-fenil)-acrilamida.

4. Un uso del compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar cánceres, tumores, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades mediadas inmunológicamente.
- 5 5. El uso de la reivindicación 4, en donde los cánceres o los tumores se inducen mediante una tirosina quinasa de un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o un mutante de la misma.
6. El uso de la reivindicación 4, en donde los cánceres, los tumores, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades autoinmunitarias o las enfermedades mediadas inmunológicamente están mediados por al menos una quinasa seleccionada entre el grupo que consiste en tirosina quinasa de Bruton (BTK), quinasa janus 3 (JAK3), quinasa de linfocitos T que induce interleuquina-2 (ITK), quinasa de linfocitos en reposo (RLK) y tirosina quinasa de la médula ósea (BMX).
- 10
7. El uso de la reivindicación 4, en donde los cánceres, los tumores, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades autoinmunitarias, o las enfermedades mediadas inmunológicamente están mediados por linfocitos B, linfocitos T activados de forma anómala o ambos.
- 15
8. El uso de la reivindicación 4, en donde las enfermedades inflamatorias, las enfermedades autoinmunitarias o las enfermedades mediadas inmunológicamente son artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatía, artritis gotosa, artrosis, artritis juvenil, otras afecciones artríticas, lupus, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades relacionadas con la piel, psoriasis, eccema, dermatitis, dermatitis atópica, dolor, trastorno pulmonar, inflamación pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (SDRA), sarcoidosis pulmonar, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, lesión por reperfusión cardíaca, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de intestino irritable, asma, síndrome de Sjögren, enfermedad del tiroides autoinmunitaria, urticaria (cnidosis), esclerosis múltiple, esclerodermia, rechazo del trasplante de órgano, injerto heteroplástico, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad asociada a diabetes, inflamación, enfermedad inflamatoria pélvica, rinitis alérgica, bronquitis alérgica, sinusitis alérgica, leucemia, linfoma, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, mieloma, leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielocítica aguda (LMA), leucemia mielocítica crónica (LMC), leucemia de células pilosas, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico (SMD), neoplasias mioproliferativas (NMP), linfoma difuso de linfocitos B grandes o linfoma folicular.
- 20
- 25
- 30
9. El uso de la reivindicación 4, que se administra en combinación con un agente anticanceroso seleccionado entre el grupo que consiste en: inhibidores de la transducción de la señal celular, inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antineoplásicos intercalantes, inhibidores de topoisomerasas, agentes inmunoterapéuticos, agentes antihormonales y mezclas de los mismos.
- 35
10. El uso de la reivindicación 4, que se administra en combinación con un agente terapéutico seleccionado entre el grupo que consiste en: fármacos esteroides, metotrexatos, leflunomidas, agentes anti-TNF α , inhibidores de calcineurina, fármacos antihistamínicos y una mezcla de los mismos.
- 40
11. Una composición farmacéutica para su uso en un método de prevención o tratamiento de cánceres, tumores, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, o enfermedades mediadas inmunológicamente que comprende, como principio activo, el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1.
- 45
12. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para usar en terapia.
- 50
13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en un método de prevención o tratamiento de cánceres, tumores, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades mediadas inmunológicamente.
- 55
14. El compuesto para su uso de la reivindicación 13, en donde la enfermedad es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8.
15. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

FIG. 1

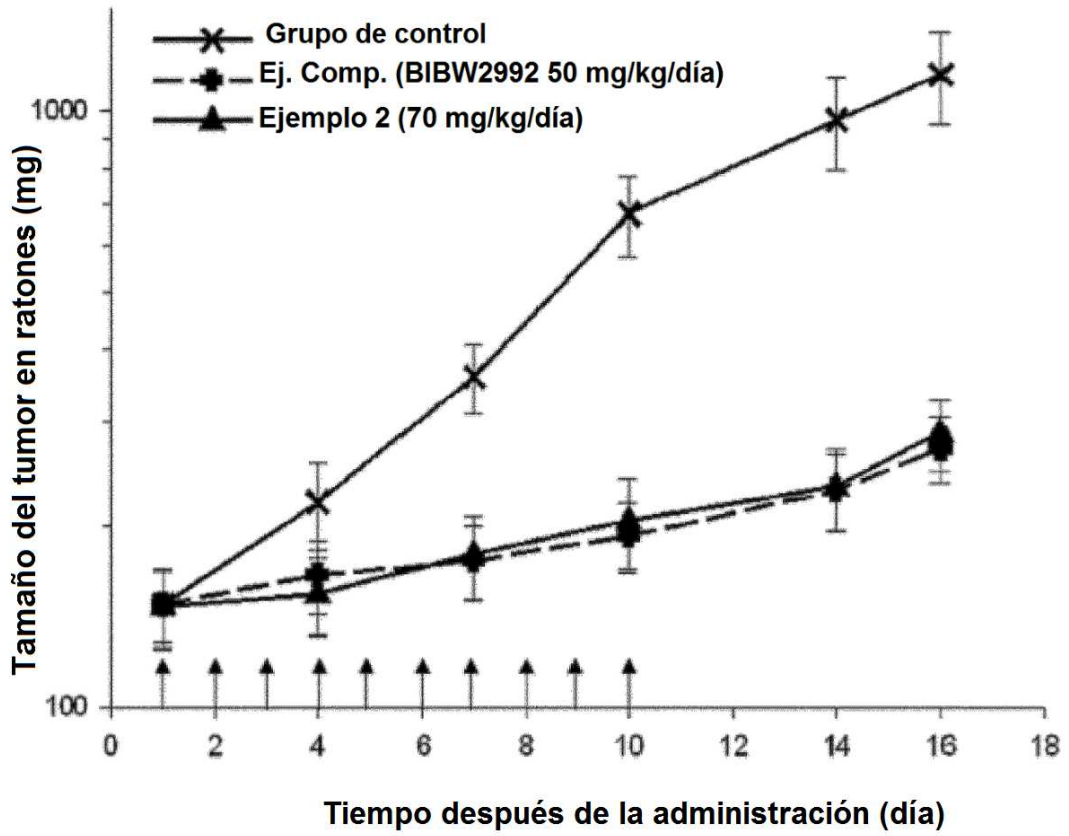


FIG. 2

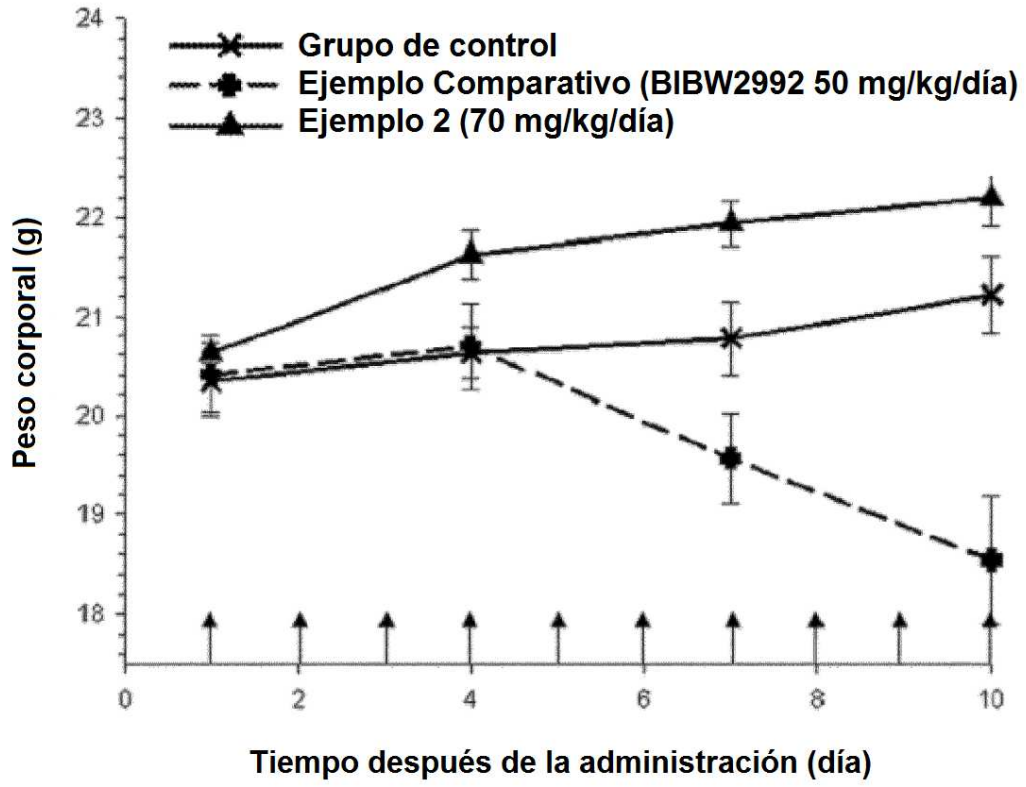


FIG. 3

