

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 997**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2016 PCT/EP2016/064436**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2016 WO16207226**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2016 E 16731158 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 3313850**

54 Título: **Nuevos derivados de aminoácidos, un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

**23.06.2015 FR 1555747**

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

**13.03.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

ES 2 703 997 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 aminoácidos, un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen

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

Los compuestos de la presente invención son nuevos y tienen características farmacológicas muy valiosas en el campo de la apoptosis y la cancerología.

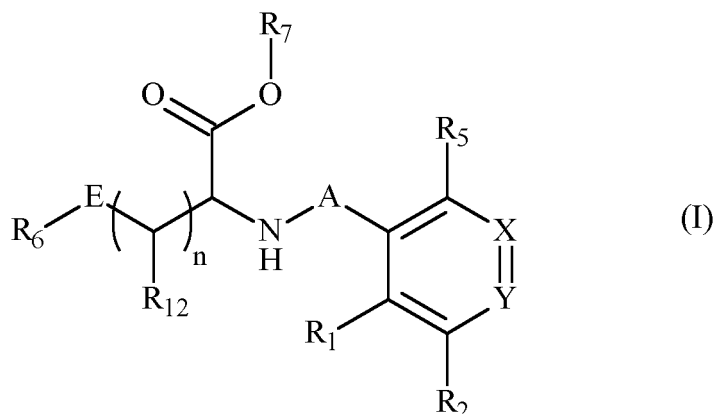
10 La apoptosis, o muerte celular programada, es un proceso fisiológico que es crucial para el desarrollo embrionario y el mantenimiento de la homeostasia de los tejidos.

La muerte celular de tipo apoptótica implica cambios morfológicos como la condensación del núcleo, la fragmentación del ADN y también fenómenos bioquímicos tales como la activación de las caspasas que producen daño a los componentes estructurales clave de la célula, induciendo por tanto su desensamble y la muerte. La regulación del proceso de la apoptosis es compleja e implica la activación o la represión de varias rutas de señalización intracelular (Coy S. et al., Nature Review Cancer 2002, 2, 647-656).

15 La desregulación de la apoptosis está implicada en determinadas patologías. El aumento de la apoptosis se asocia con enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la isquemia. Por el contrario, los déficits en la implementación de la apoptosis juegan un papel importante en el desarrollo de los cánceres y su quimiorresistencia, en enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias e infecciones víricas. En consecuencia, la ausencia de apoptosis es una de las firmas fenotípicas de cáncer (Hanahan D. et al., Cell 2000, 100, 57-70).

25 Las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 se asocian con numerosas patologías. La implicación de las proteínas de la familia Bcl-2 se describen en numerosos tipos de cánceres, tales como el cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, cáncer de próstata, leucemia linfocítica crónica, linfoma, mieloma, leucemia mieloide aguda, cáncer de páncreas, etc. La expresión en excesos de las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 está implicada en la tumorigénesis, resistente a la quimioterapia y en el pronóstico clínico de pacientes afectados por cáncer. De forma destacable, Mcl-1, un miembro antiapoptótico de la familia Bcl-2, está expresado en exceso en diversos tipos de cánceres (Beroukhim R. et al., Nature 2010, 899-905). El documento WO 2013/110890 divulga inhibidores de Bcl-2. Existe, por lo tanto, una necesidad terapéutica de compuestos que inhiban la actividad antiapoptótica de las proteínas de la familia Bcl-2.

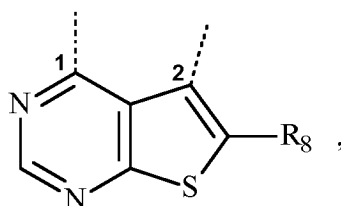
35 Además de ser nuevos, los compuestos de la presente invención tienen propiedades proapoptóticas que hacen posible usarlos en patologías que implican un defecto de la apoptosis, tales como, por ejemplo, en el tratamiento del cáncer y de las enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias. La presente invención se refiere más especialmente a compuestos de fórmula (I):



40 en la que:

♦ A representa el grupo

45



en el que 1 está unido al grupo -NH- y 2 está unido al anillo aromático,

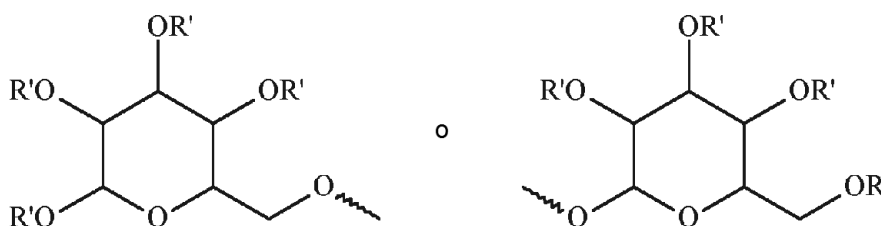
- 5 ♦ E representa un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo,
- ♦ X representa un átomo de nitrógeno o un grupo C-R<sub>4</sub>,
- ♦ Y representa un átomo de nitrógeno o un grupo C-R<sub>3</sub>,
- ♦ R<sub>1</sub> representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo polihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, -S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquilo(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>10</sub>, -C(O)-OR<sub>9</sub>, -O-C(O)-R<sub>9</sub>, -C(O)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -NR<sub>9</sub>-C(O)-R<sub>9</sub>', -NR<sub>9</sub>-C(O)-OR<sub>9</sub>', -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>-C(O)-R<sub>9</sub>', -SO<sub>2</sub>-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 10 ♦ R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente unos de otros representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo polihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, -S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquilo(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>10</sub>, -C(O)-OR<sub>9</sub>, -O-C(O)-R<sub>9</sub>, -C(O)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -NR<sub>9</sub>-C(O)-R<sub>9</sub>', -NR<sub>9</sub>-C(O)-OR<sub>9</sub>', -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>-C(O)-R<sub>9</sub>', -SO<sub>2</sub>-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>' o -SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 15 o los sustituyentes del par (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>) forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un anillo aromático o no aromático compuesto de 5 a 7 miembros de anillo, que pueden contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el anillo resultante puede estar sustituido con de 1 a 2 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, -alquilo(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>', -alquilo(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, u oxo,
- 20 ♦ R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo polihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, -S-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquilo(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -O-Cy<sub>1</sub>, -alquilo(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>10</sub>, -C(O)-OR<sub>9</sub>, -O-C(O)-R<sub>9</sub>, -C(O)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -NR<sub>9</sub>-C(O)-R<sub>9</sub>', -NR<sub>9</sub>-C(O)-OR<sub>9</sub>', -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>-C(O)-R<sub>9</sub>', -SO<sub>2</sub>-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>' o -SO<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 25 ♦ R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo -CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- ♦ R<sub>8</sub> representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, -Cy<sub>2</sub>, un átomo de halógeno, un grupo ciano, -C(O)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>',
- 30 ♦ R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o los sustituyentes del par (R<sub>9</sub>, R<sub>9</sub>') forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo aromático o no aromático compuesto de 5 a 7 miembros de anillo, que pueden contener, además del átomo de nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- 35 ♦ R<sub>10</sub> representa -Cy<sub>3</sub>, -Cy<sub>3</sub>-alquilo(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>4</sub>, -C(O)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -OR<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>-C(O)-R<sub>9</sub>', -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OR<sub>9</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>, -C(O)-OR<sub>9</sub>, o -NH-C(O)-NH-R<sub>9</sub>,
- 40 ♦ R<sub>11</sub> y R<sub>11</sub>' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido,
- ♦ R<sub>12</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 45 ♦ R<sub>a</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- ♦ R<sub>b</sub> representa un grupo -O-C(O)-O-R<sub>c</sub>, un grupo -O-C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>' o un grupo -O-P(O)(OR<sub>c</sub>)<sub>2</sub>,
- ♦ R<sub>c</sub> y R<sub>c</sub>' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alcocarbonil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 50 o los sustituyentes del par (R<sub>c</sub>, R<sub>c</sub>') forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo no aromático compuesto de 5 a 7 miembros de anillo, que pueden contener, además del nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- ♦ Cy<sub>1</sub>, Cy<sub>2</sub>, Cy<sub>3</sub> y Cy<sub>4</sub>, independientemente unos de otros, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo,
- 55 ♦ n es un número entero igual a 0, 1 o 2,

entendiéndose que:

- "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, bifenilo,

- "heteroarilo" significa cualquier grupo mono- o bi-cíclico compuesto de 5 a 10 miembros de anillo, que tiene al menos un resto aromático y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno,
- "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico, no aromático, mono- o bi-cíclico que contiene de 3 a 10 miembros de anillo,
- 5 - "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono- o bi-cíclico, que contiene de 3 a 10 miembros de anillo, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, que pueden incluir sistemas de anillo condensados, puenteados o espiro,

siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, estar sustituidos con de 1 a 4 grupos seleccionados entre alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquenoilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquinoilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S- opcionalmente sustituido, hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), oxo (o *N*-óxido cuando sea adecuado), nitro, ciano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R", -O-C(O)-NR'R", -NR'R", -(C=NR')-OR", -O-P(O)(OR')<sub>2</sub>, -O-P(O)(O<sup>M+</sup>)<sub>2</sub>, polihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, trifluorometoxi, halógeno o una aldohexosa de fórmula:



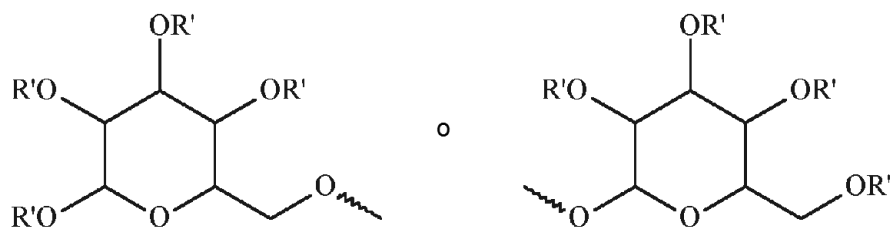
en la que cada R' es independiente;

20 entendiéndose que R' y R", independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido y M<sup>+</sup> representa un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, sus enantiómeros, diaestereoisómeros y atropisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

25 Ventajosamente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde:

- ♦ R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente uno de otro, representan un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o los sustituyentes del par (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>) forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un anillo aromático compuesto de 5 a 7 miembros de anillo, que pueden contener de 1 a 3 átomos de nitrógeno, entendiéndose que el anillo resultante puede estar sustituido con de 1 a 2 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado o -alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>',
- ♦ R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado u -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>',
- 35 ♦ R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- ♦ R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo polihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo ciano, un grupo nitro, -alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>10</sub> o -C(O)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>',
- 40 ♦ R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo -CHR<sub>8</sub>R<sub>8</sub> o un grupo heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- ♦ R<sub>8</sub> representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquenoilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquinoilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, -Cy<sub>2</sub>, un átomo de halógeno o -C(O)-R<sub>11</sub>,
- ♦ R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>', independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o los sustituyentes del par (R<sub>9</sub>, R<sub>9</sub>') forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo no aromático compuesto de 5 a 7 miembros de anillo, que pueden contener, además del nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,
- ♦ R<sub>10</sub> representa -Cy<sub>3</sub> o -Cy<sub>3</sub>-alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>4</sub>,
- 50 ♦ R<sub>11</sub> representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,

siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, estar sustituidos con de 1 a 4 grupos seleccionados entre alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), oxo (o *N*-óxido cuando sea adecuado), -C(O)-OR', -C(O)-NR'R", -O-C(O)-NR'R", -NR'R", -O-P(O)(OR')<sub>2</sub>, -O-P(O)(O<sup>M+</sup>)<sub>2</sub>, polihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, halógeno o una aldohexosa de fórmula:



en la que cada R' es independiente;

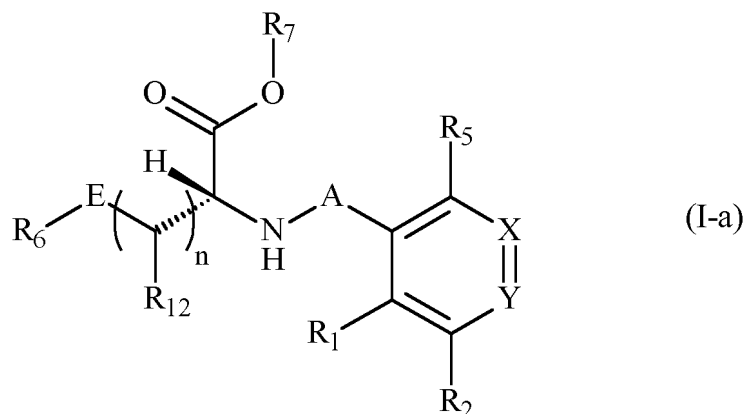
5 entendiéndose que R' y R'', independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido y M<sup>+</sup> representa un catión monovalente farmacéuticamente aceptable.

10 Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido alcanfórico, etc.

15 Entre las bases farmacéuticamente aceptables pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, hidróxido sódico, hidróxido potásico, trietilamina, *terc*-butilamina, etc.

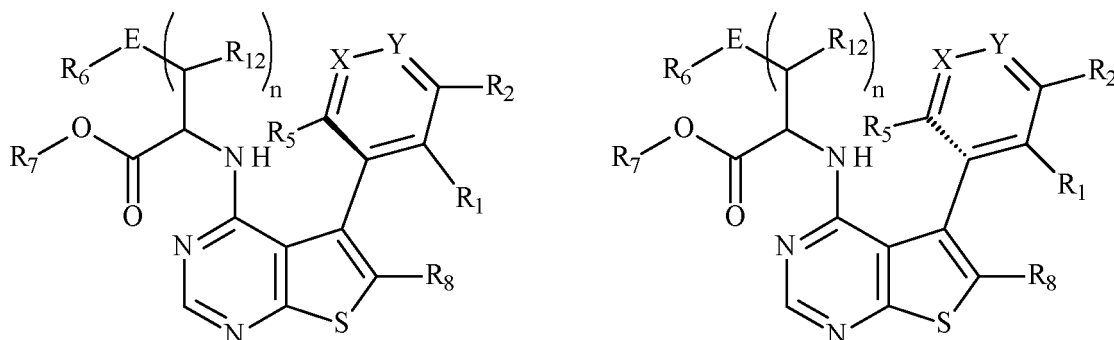
Más especialmente, los compuestos de fórmula (I) a los que se da preferencia son compuestos en los que n es un número entero igual a 1.

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



en la que A, E, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>12</sub>, X, Y y n son como se definen para la fórmula (I).

25 Los atropisómeros son estereoisómeros que surgen debido a una rotación impedida en torno a un enlace sencillo, donde las diferencias de energía debidas a una tensión estérica u otras contribuciones crean una barrera para la rotación que es lo suficientemente alta para permitir el aislamiento de conformeros individuales. Para los compuestos de acuerdo con la invención, los atropisómeros son de la siguiente manera:



30

Un atropisómero preferido es (5S<sub>a</sub>) cuando X representa un grupo C-R<sub>4</sub> e Y representa un grupo C-R<sub>3</sub>.

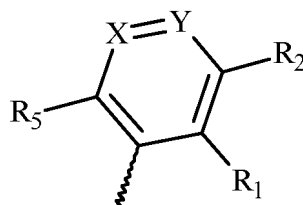
Ventajosamente, al menos uno de los grupos seleccionados entre R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no representa un átomo de hidrógeno.

5 Preferentemente, R<sub>12</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroximetilo o un grupo hidroxietilo. Más preferentemente, R<sub>12</sub> representa un átomo de hidrógeno.

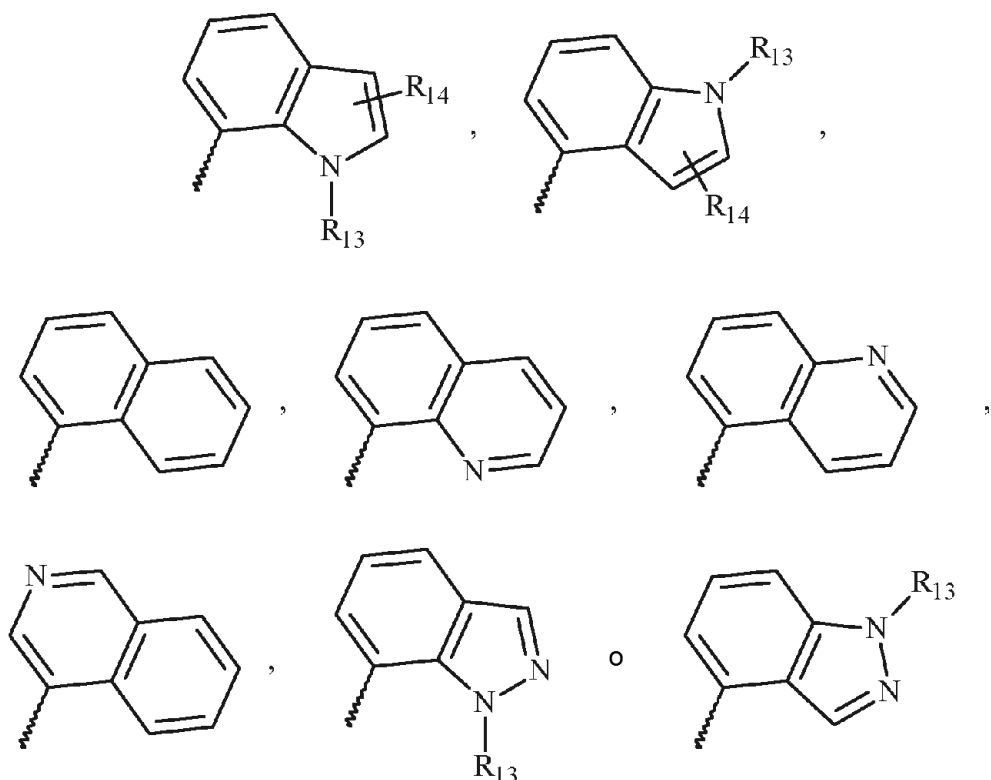
10 En los compuestos preferidos de la invención, R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado o un átomo de halógeno. Más preferentemente, R<sub>1</sub> representa un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de bromo o un átomo de cloro. Aún más preferentemente, R<sub>1</sub> representa un grupo metilo.

15 Ventajosamente, R<sub>2</sub> representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado. Más preferentemente, R<sub>2</sub> representa un grupo metoxi, un grupo hidroxilo, un átomo de flúor, un átomo de bromo o un átomo de cloro. Aún más preferentemente, R<sub>2</sub> representa un átomo de cloro.

En alguna realización preferida de la invención, cuando los sustituyentes del par (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>) forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un anillo aromático,



20 representa



25 en los que R<sub>13</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado o -alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>' en el que R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>' son como se definen para la fórmula (I) y R<sub>14</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado.

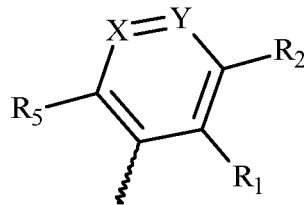
30 R<sub>13</sub> representa preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>' en el que m es un número entero igual a 2 o 3 y, R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>' representan un grupo metilo o los sustituyentes del par (R<sub>9</sub>, R<sub>9</sub>') forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un grupo piperidinilo, un piperidinilo, un morfolinilo o un 4-metil-piperazin-1-ilo.

R<sub>14</sub> representa ventajosamente un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un átomo de cloro o un grupo metilo. R<sub>14</sub> está preferiblemente sustituido en la posición β desde el átomo de nitrógeno.

Preferentemente, X representa un grupo C-R<sub>4</sub>. En una realización preferida de la invención, Y representa un grupo C-R<sub>3</sub>. R<sub>3</sub> ventajosamente representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado o -O-alkil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>'. R<sub>4</sub> preferiblemente representa un átomo de hidrógeno.

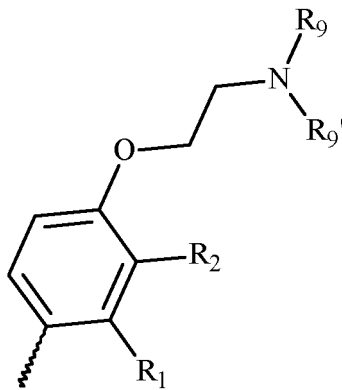
En alguna realización preferida de la invención,

10



representa

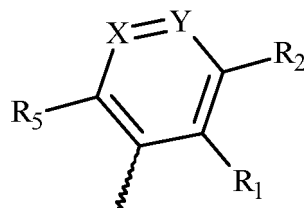
15



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>' son como se definen para la fórmula (I).

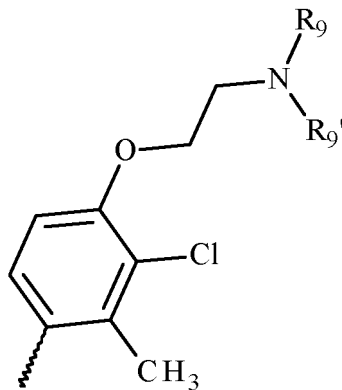
En los compuestos preferidos de la invención,

20



representa

25



en la que R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>' son como se definen para la fórmula (I).

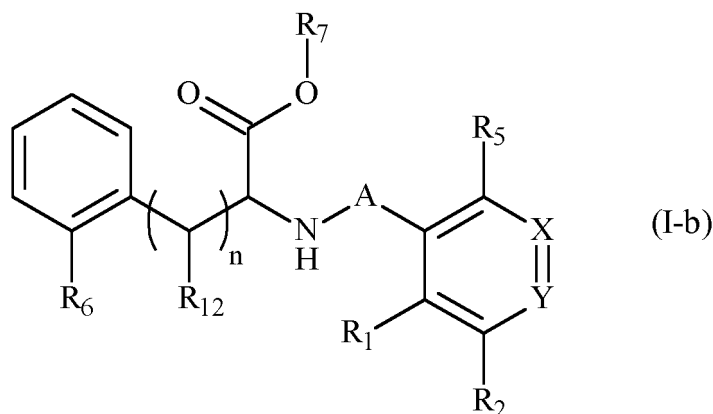
R<sub>5</sub> preferiblemente representa un átomo de hidrógeno.

En una realización ventajosa, los sustituyentes del par (R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>) son idénticos y los sustituyentes del par (R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>) son idénticos. En los compuestos preferidos de la invención, los sustituyentes del par (R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>) son idénticos y representan un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferiblemente un grupo metilo, mientras que los sustituyentes del par (R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>) son idénticos y representan un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de hidrógeno.

En otra realización de la invención, E representa un grupo fenilo, un piridin-2-ilo, un grupo ciclohexilo, un grupo pirazol-1-ilo, un grupo ciclopentilo, un grupo indol-4-ilo, un grupo ciclopropilo, un grupo piridin-3-ilo, un grupo indol-3-ilo, un grupo naft-1-ilo, un grupo imidazol-4-ilo o un grupo piridin-4-ilo. Ventajosamente, E representa un grupo fenilo.

En los compuestos preferidos de la invención, R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno; un átomo de flúor; un átomo de cloro; un átomo de bromo; un grupo metilo; un grupo trifluorometilo; un grupo hidroxilo; un grupo metoxi; un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal sustituido con átomos de halógeno, un grupo -C(O)-NR'R'' o un grupo -NR'R''; un ciano; un grupo nitro; un grupo aminometilo; un grupo bencilo; -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>10</sub>; -C(O)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>'. Preferentemente, R<sub>6</sub> representa un grupo metoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi u -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>10</sub>.

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

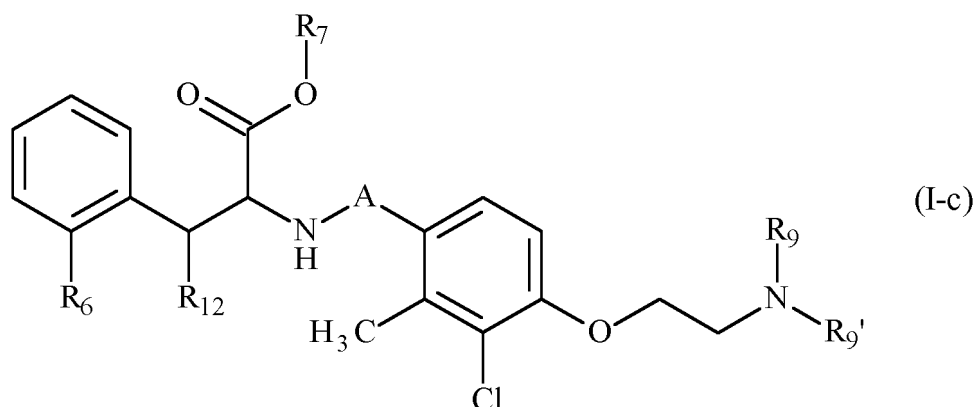


20

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>12</sub>, X, Y, A y n son como se definen para la fórmula (I).

25

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



en la que R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>9</sub>', R<sub>12</sub> y A son como se definen para la fórmula (I).

30 Preferentemente, R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo -CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Preferentemente, R<sub>7</sub> representa un grupo -CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> en el que R<sub>a</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y R<sub>b</sub> representa un grupo -O-C(O)-O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); un grupo -O-C(O)-O-cicloalquilo; un grupo -O-C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>', en el que R<sub>c</sub> y R<sub>c</sub>' independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alcocarbonil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o los sustituyentes del par (R<sub>c</sub>, R<sub>c</sub>') forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo no aromático compuesto de 5 a 7 miembros de anillo, que pueden contener, además del nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno; o un grupo -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>. Los grupo R<sub>7</sub> preferidos son como se indica a continuación: hidrógeno; metilo; etilo; (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo; un grupo

35



-CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en el que R<sub>a</sub> representa un grupo metilo y R<sub>b</sub> representa un grupo -O-C(O)-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o un grupo -O-C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Aún más preferentemente, R<sub>7</sub> representa hidrógeno.

5 En los compuestos preferidos de la invención, R<sub>8</sub> representa un grupo alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo arilo o un grupo heteroarilo. Más preferentemente, R<sub>8</sub> representa un grupo prop-1-in-1-ilo, un grupo fenilo o un grupo furan-2-ilo. En una realización más preferida, R<sub>8</sub> representa un grupo prop-1-in-1-ilo, un grupo 4-fluorofenilo o un grupo 5-fluorofuran-2-ilo. Incluso más preferentemente, R<sub>8</sub> representa un grupo 4-fluorofenilo.

10 En los compuestos preferidos de la invención, R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>', independientemente uno de otro, representan un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o los sustituyentes del par (R<sub>9</sub>, R<sub>9</sub>') forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo no aromático compuesto de 5 a 7 miembros de anillo, que pueden contener, además del nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado. Más preferentemente, R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>' representan un grupo metilo, o los sustituyentes del par (R<sub>9</sub>, R<sub>9</sub>') forman juntos un grupo 4-metil-piperazinilo.

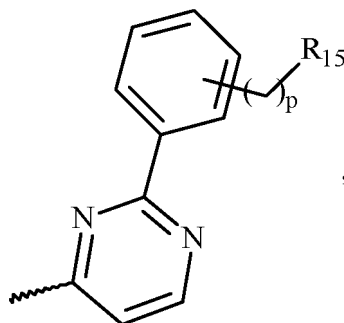
15 Ventajosamente, R<sub>10</sub> representa -Cy<sub>3</sub> o -Cy<sub>3</sub>-alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>4</sub>. Preferentemente, R<sub>10</sub> representa -Cy<sub>3</sub> o -Cy<sub>3</sub>-Cy<sub>4</sub>.

20 Cy<sub>3</sub> preferiblemente representa un grupo cicloalquilo, particularmente, un grupo ciclopentilo. En una realización preferida, Cy<sub>3</sub> representa un grupo arilo, particularmente, un grupo fenilo. Ventajosamente, Cy<sub>3</sub> representa un grupo heteroarilo, particularmente, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazolilo o un grupo piridinilo. Más preferentemente, Cy<sub>3</sub> representa un grupo pirimidin-4-ilo, un grupo pirazol-5-ilo o un grupo piridin-2-ilo. En los compuestos preferidos de la invención, Cy<sub>3</sub> representa un grupo pirimidin-4-ilo. En otra realización de la invención, Cy<sub>3</sub> representa un grupo heteroarilo que está sustituido con un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, o un grupo polihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado.

25 Preferentemente, Cy<sub>3</sub> representa un grupo heteroarilo que está sustituido con un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo 2-metoxietilo, un grupo etoxi; un grupo *tert*-butilo, un grupo etilo, un grupo n-butilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo o un grupo metilo.

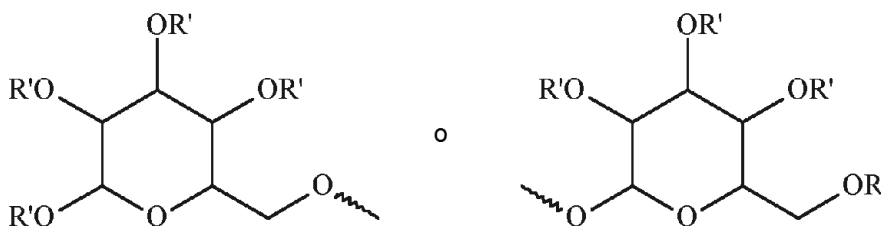
30 Cy<sub>4</sub> preferiblemente representa un grupo fenilo, un grupo piridinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo o un grupo morfolinilo. Más preferentemente, Cy<sub>4</sub> representa un grupo fenilo.

Otros compuestos de la invención a los que se da preferencia son aquellos en los que, R<sub>10</sub> representa



35 en el que p es un número entero igual a 0 o 1 y R<sub>15</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo -O-(CHR<sub>16</sub>-CHR<sub>17</sub>-O)<sub>q</sub>-R', un grupo -O-P(O)(OR')<sub>2</sub>, un grupo -O-P(O)(O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, un grupo -O-C(O)-NR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>, un grupo dialquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un átomo de halógeno o una aldohexosa de fórmula:

40



en la que cada R' es independiente; entendiéndose que:

45

♦ R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,

- ◆ R<sub>16</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- ◆ R<sub>17</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- ◆ R<sub>18</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- ◆ R<sub>19</sub> representa un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>' o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-(CHR<sub>16</sub>-CHR<sub>17</sub>-O)<sub>q</sub>-R',
- ◆ q es un número entero igual a 1, 2 o 3 y r es un número entero igual a 0 o 1,
- ◆ M<sup>+</sup> representa un catión monovalente farmacéuticamente aceptable.

La aldohexosa de acuerdo con la invención es preferiblemente D-manosa. Ventajosamente, R<sub>15</sub> representa un grupo metoxi, un grupo 2-metoxietoxi o flúor. Preferentemente, el grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sub>15</sub> está situado en la posición *orto* del grupo fenilo.

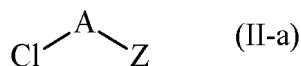
Entre los compuestos preferidos de la invención pueden mencionarse:

- 15 - *N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluoro fenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]-*D*-fenilalanina
- *N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluoro fenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[(2-etoxipirimidin-4-il)metoxi]-*D*-fenilalanina
- *N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluoro fenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il] metoxi]-*D*-fenilalanina
- 20 - *N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-metoxi-*D*-fenilalanina
- *N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-metoxi-*D*-fenilalanina
- 25 - *N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluoro furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-*D*-fenilalanina
- *N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluoro furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-(piridin-2-ilmetoxi)-*D*-fenilalanina
- *N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluoro furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]-*D*-fenilalanina
- 30 - *N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluoro furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]-*D*-fenilalanina
- *N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluoro furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[(2-etoxipirimidin-4-il)metoxi]-*D*-fenilalanina
- 35 - 2-[(1-butil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]-*N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina
- *N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluoro furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metoxi]-*D*-fenilalanina
- *N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluoro furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il] metoxi]-*D*-fenilalanina
- 40 - *N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-metoxi-*D*-fenilalanina
- 2-[(1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]-*N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina
- 45 - *N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxietil)pirimidin-4-il] metoxi]-*D*-fenilalanina
- *N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-il] metoxi]-*D*-fenilalanina
- *N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il] metoxi]-*D*-fenilalanina
- 50 - *N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il] metoxi]-*D*-fenilalanina
- *N*-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il] metoxi]-*D*-fenilalanina
- 55 - *N*-[5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(prop-1-in-1-il) tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-il] metoxi]-*D*-fenilalanina
- *N*-[5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(prop-1-in-1-il) tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]metoxi]-*D*-fenilalanina
- *N*-[5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(prop-1-in-1-il) tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il] metoxi]-*D*-fenilalanina
- 60 - *N*-[5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(prop-1-in-1-il) tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-*D*-fenilalanina
- *N*-[5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil) tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il] metoxi]-*D*-fenilalanina
- 65 - *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi]-*D*-fenilalaninato de etilo

- *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-*D*-fenilalaninato de etilo
- *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-*D*-fenilalaninato de etilo
- 5 - *N*-[5-{3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-*D*-fenilalanina

La invención se refiere también a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I), procesos que se caracterizan porque en ellos se utiliza como material de partida el compuesto de fórmula (II-a):

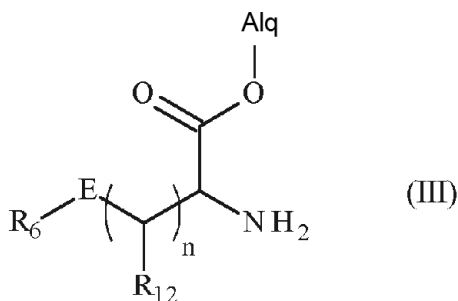
10



en la que Z representa bromo o yodo y A es como se define para la fórmula (I) en la que 1 está unido al átomo de cloro y 2 está unido al grupo Z,

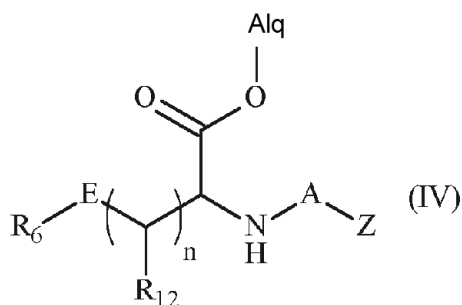
15

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



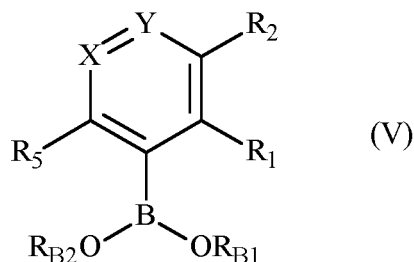
20

en la que R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, E y n son como se definen para la fórmula (I), y Alq representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, para producir el compuesto de fórmula (IV):



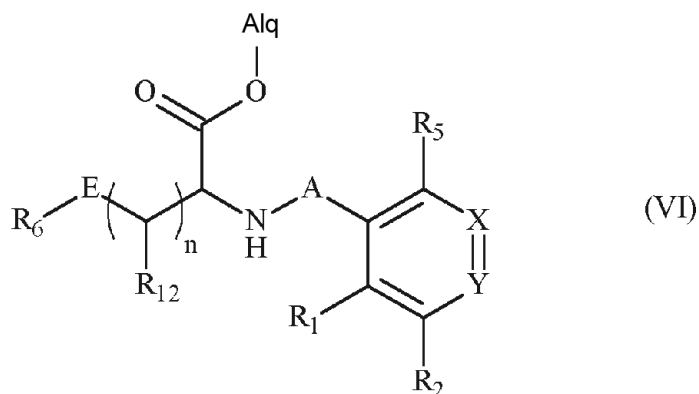
25

en la que R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, A, E y n son como se definen para la fórmula (I) y, Z y Alq son como se han definido anteriormente, compuesto de fórmula (IV) que se somete adicionalmente a acoplamiento con el compuesto de fórmula (V):



30

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, X e Y son como se definen para la fórmula (I), y R<sub>B1</sub> y R<sub>B2</sub> representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o R<sub>B1</sub> y R<sub>B2</sub> forman con el oxígeno que los porta un anillo opcionalmente metilado, para producir el compuesto de fórmula (VI):



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, X, Y, A, E y n son como se definen para la fórmula (I) y Alq es como se ha definido anteriormente,

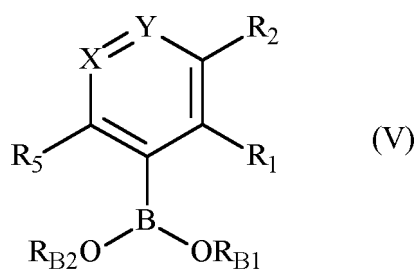
5 la función Alq-O-C(O)- éster de la cual el compuesto de fórmula (VI) se hidroliza para producir el ácido carboxílico, que puede hacerse reaccionar opcionalmente con un alcohol de fórmula R<sub>7</sub>'-OH o un compuesto clorado de fórmula R<sub>7</sub>'-Cl en la que R<sub>7</sub>' representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, un grupo -CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son como se definen para la fórmula (I),

10 para producir el compuesto de fórmula (I), que puede purificarse de acuerdo con una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros de acuerdo con una técnica de separación convencional, entendiéndose que en cualquier momento considerado adecuado durante el curso del proceso descrito anteriormente, algunos grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos de partida o de los intermedios de síntesis pueden protegerse, posterior-  
15 mente desprotegerse y funcionalizarse, según sea requerido por la síntesis.

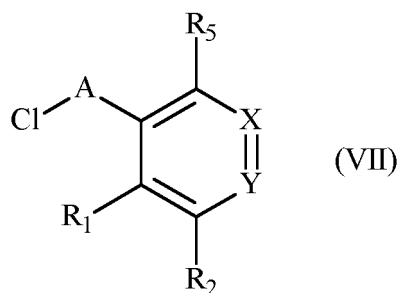
En otra realización de la invención, pueden obtenerse compuestos de fórmula (I) usando un proceso alternativo, proceso que se caracteriza porque en él se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II-b):



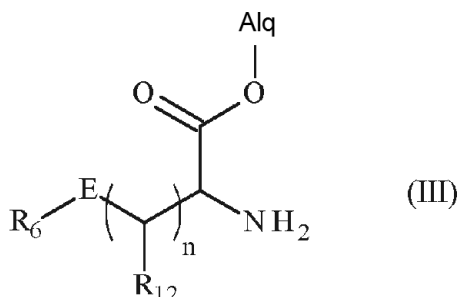
en la que A es como se define en la fórmula (I) en la que 1 está unido al átomo de cloro y 2 está unido al átomo de yodo, dicho compuesto de fórmula (II-b) se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (V):



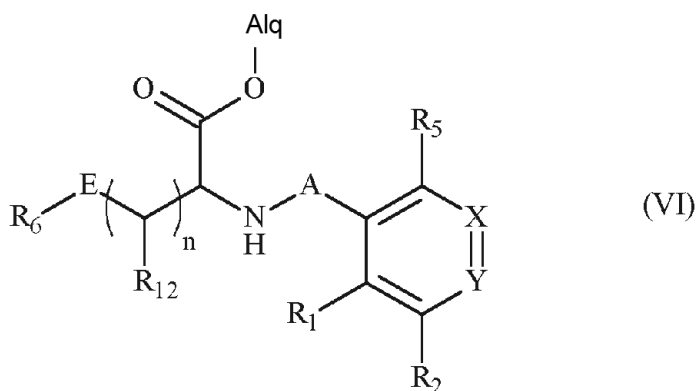
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, X e Y son como se definen para la fórmula (I), y R<sub>B1</sub> y R<sub>B2</sub> representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o R<sub>B1</sub> y R<sub>B2</sub> forman con el oxígeno que los porta un anillo opcionalmente metilado, para producir el compuesto de fórmula (VII):



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ , A, X e Y son como se definen en la fórmula (I), dicho compuesto de fórmula (VII) se somete adicionalmente a acoplamiento con un compuesto de fórmula (III):



5 en la que  $R_6$ ,  $R_{12}$ , E y n son como se definen para la fórmula (I), y Alq representa un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ) lineal o ramificado, para producir el compuesto de fórmula (VI):



10 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_{12}$ , X, Y, A, E y n son como se definen para la fórmula (I) y Alq es como se ha definido anteriormente, la función Alq-O-C(O)- éster de la cual el compuesto de fórmula (VI) se hidroliza para producir el ácido carboxílico, que  
 15 puede hacerse reaccionar opcionalmente con un alcohol de fórmula  $R_7'$ -OH o un compuesto clorado de fórmula  $R_7'$ -Cl en la que  $R_7'$  representa un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_8$ ) lineal o ramificado, un grupo  $-CHR_aR_b$ , un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo arilalquilo ( $C_1$ - $C_6$ ) o un grupo heteroarilalquilo ( $C_1$ - $C_6$ ),  $R_a$  y  $R_b$  son como se definen para la fórmula (I),  
 20 para producir el compuesto de fórmula (I), que puede purificarse de acuerdo con una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros de acuerdo con una técnica de separación convencional, entendiéndose que en cualquier momento considerado adecuado durante el curso del proceso descrito anteriormente, algunos grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos de partida o de los intermedios de síntesis pueden protegerse, posteriormente desprotegerse y funcionalizarse, según sea requerido por la síntesis.

25 Los compuestos de las fórmulas (II-a), (II-b), (III), (V),  $R_7'$ -OH y  $R_7'$ -Cl están tanto comercialmente disponibles como se pueden obtener por la persona experta en la materia utilizando reacciones químicas convencionales descritas en la bibliografía.

30 El estudio farmacológico de los compuestos de la invención ha mostrado que tienen propiedades proapoptóticas. La capacidad de reactivar el proceso apoptótico en células cancerosas es de mayor interés terapéutico en el tratamiento de cánceres y de enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias.

35 Más especialmente, los compuestos de acuerdo con la invención serán útiles en el tratamiento de cánceres quimio o radorresistentes.

40 Entre los tratamientos contra el cáncer previstos se pueden mencionar, sin que implique ninguna limitación, tratamiento de cánceres de la vejiga, cerebro, mama y útero, leucemias linfoides crónicas, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemias linfoblásticas, leucemias mieloides agudas, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, y cáncer de pulmón microcítico,

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

5 Entre las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden mencionarse más especialmente aquellas que son adecuadas para la administración oral, parenteral, nasal, percutánea o transcutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, especialmente comprimidos o grageas, comprimidos sublinguales, sobrecitos, paquetes, cápsulas, comprimidos farmacéuticos solubles pastillas para chupar, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, y ampollas bebibles o inyectables.

10 La dosificación varía de acuerdo con el sexo, la edad y el peso del paciente, la ruta de administración, la naturaleza de la indicación terapéutica, o de cualquiera de los tratamientos asociados, y los intervalos de 0,01 mg a 1 g por 24 horas, en una o más administraciones.

15 Además, la presente invención se refiere también a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un agente anticanceroso seleccionado entre agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores de proteasomas, inhibidores de la quinasa y anticuerpos, y también a las composiciones farmacéuticas que comprenden este tipo de combinación y su uso en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento del cáncer.

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

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

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

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

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

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

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

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

40 La combinación de un compuesto de fórmula (I) con un agente anticanceroso puede administrarse de forma simultánea o secuencial. La ruta de administración es preferentemente la ruta oral, y las composiciones farmacéuticas correspondientes pueden permitir la liberación instantánea o retardada de los principios activos. Los compuestos de la combinación pueden, por tanto, administrarse en la forma de dos composiciones farmacéuticas separadas, conteniendo cada una los principios activos, o en la forma de una única composición farmacéutica, en la que los principios activos están en premezcla.

45 Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con radioterapia en el tratamiento del cáncer.

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

50 Los fragmentos de anticuerpos deben entenderse como fragmentos de Fv, scFv, Fab, F(ab')<sub>2</sub>, F(ab'), de tipo scFv-Fc o diacuerpos, que tienen generalmente la misma especificidad de unión del anticuerpo a partir del cual descienden.

De acuerdo con la presente invención, los fragmentos de anticuerpos de la invención pueden obtenerse comenzando desde anticuerpos mediante métodos tales como la digestión por enzimas, tales como pepsina o papaína, y/o por escisión de los puentes disulfuro mediante reducción química. De otra manera, los fragmentos de anticuerpos comprendidos en la presente invención pueden obtenerse mediante técnicas de recombinación genética igualmente bien conocidas por las personas expertas en la materia o bien por síntesis peptídica por medio de, por ejemplo, sintetizadores automáticos de péptidos tales como aquellos suministrados por la empresa Applied Biosystems, etc.

60 Se entiende que las proteínas de armazón que pueden estar relacionadas o no con anticuerpos monoclonales significan una proteína que contiene o no contiene un pliegue de inmunoglobulina y que da como resultado una capacidad de unión similar a la de un anticuerpo monoclonal. La persona experta en la materia sabe cómo seleccionar la proteína de armazón. Más particularmente, se sabe que, para seleccionarse, dicho armazón debe presentar algunas de las siguientes características (Skerra A., J. Mol. Recogn. 2000, 13, 167-187): filogenéticamente buena conservación, arquitectura sólida con una organización molecular tridimensional bien conocida (tal como, por ejemplo, cristalografía o RMN), tamaño pequeño, ningún o únicamente un grado bajo de modificaciones posteriores a la traducción, facilidad de producción, expresión y purificación. Dicha proteína de armazón puede ser, aunque no de forma limitativa, una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en fibronectina y preferentemente, el décimo dominio de fibronectina de tipo III (FNfn10), lipocalina, anticalina (Skerra A., J. Biotechnol. 2001,74(4):257-75), el

derivado de la proteína Z procedente del dominio B de la proteína A estafilocócica, tiorredoxina A o cualquier proteína con un dominio repetido tal como una "repetición de ankirina" (Kohl et al., PNAS 2003, 100(4), 1700-1705), "repetición armadillo" "repetición rica en leucina" o "repetición tetratricopéptido". Podría mencionarse también un armazón derivado de toxinas (tales como por ejemplo, de escorpión, de insectos, toxinas vegetales o de moluscos) o inhibidores de la proteína de la óxido nítrico sintasa neural (PIN).

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos ilustran la invención pero no la limitan de ninguna manera.

### Procedimientos generales

Todos los reactivos obtenidos de fuentes comerciales se usaron sin purificación adicional. Se obtuvieron disolventes anhidros de fuentes comerciales y se usaron sin secado adicional.

Se realizó cromatografía ultrarrápida en un ISCO CombiFlash Rf 200i con cartuchos de gel de sílice preempaquetados (RediSep®Rf Gold High Performance).

Se realizó cromatografía de capa fina con placas de 5 x 10 cm recubiertas con gel de sílice Merck Type 60 F254.

Se realizó calentamiento de microondas en un instrumento Anton Parr MonoWave o CEM Discover®.

Se realizaron purificaciones de HPLC preparativa en un sistema de cromatografía líquida Armen Spot con una columna Gemini-NX®, 10 µM, C18, d.i. 250 mm x 50 mm, ejecutando a un caudal de 118 ml min<sup>-1</sup> con detección de matriz de diodos UV (210 - 400 nm) usando una solución acuosa 25 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> y MeCN como eluyentes a menos que se especifique otra cosa.

CL-EM analítica: Los compuestos de la presente invención se caracterizaron por cromatografía líquida de alto rendimiento-espectroscopía de masas (HPLC-EM) en un Agilent HP1200 con CL/EM de cuadrupolo Agilent 6140, funcionando en un modo de electronebulización iónica positiva o negativa. El intervalo de exploración de peso molecular es de 100 a 1350. Se realizó detección UV paralela a 210 nm y 254 nm. Las muestras se proporcionaron como una solución 1 mM en ACN o en THF/H<sub>2</sub>O (1:1) con inyección en bucle de 5 µl. Los análisis de CLEM se realizaron en dos instrumentos, uno de los cuales se hizo funcionar con eluyentes básicos y el otro con eluyentes ácidos.

CLEM básica: columna Gemini-NX, 3 µm, C18, d.i. 50 mm x 3,00 mm a 23 °C, a un caudal de 1 ml min<sup>-1</sup> usando bicarbonato de amonio 5 mM (Disolvente A) y acetonitrilo (Disolvente B) con un gradiente partiendo de 100 % de Disolvente A y finalizando a 100 % de Disolvente B a lo largo de una duración diversa/determinada de tiempo.

CLEM ácida: columna ZORBAX Eclipse XDB-C18, 1,8 µm, d.i. 50 mm x 4,6 mm a 40 °C, a un caudal de 1 ml min<sup>-1</sup> usando ácido fórmico acuoso al 0,02 % v/v (Disolvente A) y ácido fórmico al 0,02 % v/v en acetonitrilo (Disolvente B) con un gradiente partiendo de 100 % de Disolvente A y finalizando a 100 % de Disolvente B a lo largo de una duración diversa/determinada de tiempo.

Se realizaron mediciones de RMN <sup>1</sup>H en un espectrómetro Bruker Avance III 500 MHz y un espectrómetro Bruker Avance III 400 MHz, usando DMSO-d<sub>6</sub> o CDCl<sub>3</sub> como disolvente. Los datos de RMN <sup>1</sup>H están en forma de valores delta, dados en partes por millón (ppm), usando el pico residual de disolvente (2,50 ppm para DMSO-d<sub>6</sub> y 7,26 ppm para CDCl<sub>3</sub>) como patrón interno. Los patrones de división se designan como: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), quint (quintuplete), m (multiplete), s a (singlete ancho), dd (doblete de dobletes), td (triplete de dobletes), dt (doblete de tripletes), ddd (doblete de doblete de dobletes).

Se realizaron cromatografía de gases de combinación y espectrometría de masas de baja resolución en un cromatógrafo de gases Agilent 6850 y un espectrómetro de masas Agilent 5975C usando una columna de 15 m x 0,25 mm con un recubrimiento de HP-5MS de 0,25 µm y helio como gas portador. Fuente de iones: EI+, 70 eV, 230 °C, cuadrupolo: 150 °C, Interfaz: 300 °C.

Se determinaron HRMS en un Shimadzu IT-TOF, temperatura de fuente de iones 200 °C, IEN +/-, voltage de ionización: (+-)4,5 kV. Resolución de masas min. 10000.

Los análisis elementales se realizaron en un Analizador Elemental Thermo Flash EA 1112.

### Lista de abreviaturas

Abreviatura	Nombre
2-Me-THF	2-metil-tetrahidrofurano
Ac	acetilo
Ad	adamantilo
ac.	acuoso
AtaPhos	bis(di- <i>terc</i> -butil(4-dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaladio (II)

BuPAd2	butil-di(adamant-1-il)fosfano
cc.	concentrado
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
dba	dibencilidenoacetona
DCM	cloruro de metileno
DIPA	diisopropilamina
DMA	dimetilacetamida
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
equiv.	equivalentes
Et	etilo
HILIC	cromatografía de líquidos con interacción hidrófila
HMDS	hexametildisilazano
Pr	isopropilo
LDA	diisopropilamida de litio
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MTBE	metil <i>terc</i> -butil éter
PM	microondas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
<sup>n</sup> Bu	<i>n</i> -butilo
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
Ph	fenilo
P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub> x HBF <sub>4</sub>	tetrafluoroborato de tri- <i>terc</i> -butilfosfonio
PCy <sub>3</sub> x HBF <sub>4</sub>	tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio
Q-Phos	1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno
t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
<sup>t</sup> Bu	<i>terc</i> -butilo
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TIPSCI	cloruro de triisopropilsililo
XantPhos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

#### **Procedimiento General Ia:**

- 5 Se mezclaron 1 equiv. del derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*]pirimidina adecuado, 2 equiv. del derivado de aminoácido adecuado y 2 equiv. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 4:1 de <sup>t</sup>BuOH:agua (4 ml/mmol) y se agitaron a temperatura de reflujo (o en un reactor de microondas a 100 °C si fue necesario) hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se diluyó con agua, se acidificó con una solución 1 M de HCl (a pH = 1 o a pH = 6 en presencia de un grupo amino básico) y se extrajo con EtOAc, o el precipitado formado después de la acidificación se aisló por filtración. En el caso de purificación extractiva, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> acuoso 25 mM y acetonitrilo como eluyentes, a menos que se indique otra cosa.

#### **Procedimiento General Ib:**

- 15 Se mezclaron 1 equiv. del derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*]pirimidina adecuado, 2 equiv. del derivado de aminoácido adecuado y 3 equiv. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMSO (10 ml/mmol) y se agitaron a 50 °C hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se diluyó con agua, se acidificó con una solución 1 M de HCl (a pH = 1 o a pH = 6 en presencia de un grupo amino básico) y se extrajo con EtOAc, o el precipitado formado después de la acidificación se aisló por filtración. En el caso de purificación extractiva, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante
- 20



cromatografía preparativa de fase inversa usando  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  acuoso 25 mM y acetonitrilo como eluyentes, a menos que se indique otra cosa.

**Procedimiento General Ic:**

5 Se mezclaron 1 equiv. del derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*]pirimidina adecuado, 1,5 equiv. del derivado de aminoácido adecuado y 1,5 equiv.  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  en DMSO (6 ml/mmol) y se agitaron a 70 °C hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se diluyó con agua, se acidificó con una solución 1 M de HCl (a pH = 1 o a pH = 6 en presencia de un grupo amino básico) y se extrajo con EtOAc, o el precipitado formado después de la acidificación se aisló por filtración. En el caso de purificación extractiva, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 25 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  y acetonitrilo como eluyentes a menos que se indique otra cosa.

**Procedimiento General Ila:**

15 Se disolvieron 1 equiv. del derivado de 5- (o 6)-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidina adecuado y 3 equiv. del derivado de ácido borónico adecuado en DME (15 ml/mmol), después se añadieron 5 equiv. de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 0,2 equiv. de  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ , 0,4 equiv. de  $^n\text{BuPA}_2$  y agua (5 ml/mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C en un reactor de microondas hasta que no se observó más conversión. Después, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa, usando una solución acuosa 25 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  y acetonitrilo como eluyentes a menos que se indique otra cosa.

**Procedimiento General I Ib:**

25 Se disolvieron 1 equiv. del derivado de 5-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidina adecuado y 5 equiv. del derivado de ácido borónico adecuado en 2-Me-THF (8 ml/mmol), después se añadieron 5 equiv. de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 0,1 equiv. de Q-Phos y 0,05 equiv. de  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  y la mezcla se agitó a 80 °C hasta que no se observó más conversión. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes a menos que se indique otra cosa.

**Procedimiento General I Ic:**

35 Se disolvieron 1 equiv. del derivado de 5-(o 6)-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidina adecuado y 1,1 equiv. del derivado de ácido borónico adecuado en 2-Me-THF (8 ml/mmol), después se añadieron 1,1 equiv. de  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  y 0,1 equiv. de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  y la mezcla se agitó a 100 °C hasta que no se observó más conversión. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes a menos que se indique otra cosa.

**Procedimiento General I Id:**

40 Se disolvieron 1 equiv. del derivado de 5-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidina adecuado y 3 equiv. del derivado de ácido borónico adecuado en una mezcla 2:1 de dioxano:agua (10 ml/mmol), después se añadieron 2 equiv. de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  al 5 %mol y 0,2 equiv. de  $\text{P}^i\text{Bu}_3\text{xHBF}_4$  y la mezcla se agitó a 120 °C en un reactor de microondas hasta que no se observó más conversión. La mezcla se neutralizó con una solución 1 M de HCl y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes a menos que se indique otra cosa.

**Procedimiento General I Ia:**

50 Se disolvieron 1 equiv. del derivado de 6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidina adecuado y 4 equiv. del derivado de ácido borónico adecuado en una mezcla 4:1 de dioxano:agua (10 ml/mmol), después se añadieron 2,2 equiv. de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  y 0,1 equiv. de  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  y la mezcla se agitó a 40 °C hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 25 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  y acetonitrilo como eluyentes a menos que se indique otra cosa.

**Procedimiento General I Ib:**

60 Se disolvieron 1 equiv. del derivado de 6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidina adecuado y 3 equiv. del derivado de ácido borónico adecuado en una mezcla 1:1 de THF:agua (10 ml/mmol), después se añadieron 3 equiv. de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  y 0,1 equiv. de AtaPhos y la mezcla se agitó a 100 °C en un reactor de microondas hasta que no se observó más conversión. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 25 mM de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  y acetonitrilo como eluyentes a menos que se indique otra

cosa.

**Procedimiento General IVa:**

5 Se disolvió 1 equiv. de la **Preparación 4i** en THF seco (5 ml/mmol) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de LDA (1,2 equiv. 2 M en THF, heptano, EtPh) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Después, se añadieron 1,2 equiv. del reactivo electrófilo adecuado tanto en solución (disuelto en 3 ml/mmol de THF seco) como puro a -78 °C y la mezcla se dejó calentar hasta t.a. Se agitó hasta que no se observó más conversión. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de una solución cc. de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se extrajo con MTBE, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes a menos que se indique otra cosa.

**Procedimiento general Va:**

15 Se agitó 1 equiv. del acetal adecuado en una solución 2 M de HCl (3 ml/mmol) a 60 °C hasta que no se observó más conversión. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, después se añadieron en porciones 5,7 equiv. de NaOH. El pH se ajustó a 8 usando una solución al 10 % de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, después se añadieron en porciones 2 equiv. de borohidruro sódico manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C hasta que no se observó más conversión. La mezcla se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes a menos que se indique otra cosa.

**Procedimiento General Vb:**

25 Etapa A

A una solución de 1 equiv. del *N*-alquil pirazol adecuado en THF seco (1,5 ml/mmol), se añadieron gota a gota 1,1 equiv. de <sup>n</sup>BuLi a -78 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se dejó calentar hasta 0 °C, donde se agitó durante 30 minutos, después se enfrió de nuevo a -78 °C. Se añadieron gota a gota 1,1 equiv. de DMF, después se dejó que la mezcla de reacción alcanzara t.a. y se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con una solución cc. de NH<sub>4</sub>Cl. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Etapa B

A una solución de 1 equiv. del aldehído en bruto adecuado en EtOH (0,5 ml/mmol), se añadieron en porciones 1,3 equiv. de borohidruro sódico a -15 °C y la mezcla de reacción se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. La mezcla se vertió en hielo picado y se agitó durante 16 horas. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. La fase oleosa se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida si fue necesario.

45 **Procedimiento general Vc:**

A la mezcla de 1,2 equiv. de la sal de amidina adecuada y 1 equiv. de la **Preparación 8a** en metanol seco (0,5 ml/mmol) se añadieron en porciones 1,2 equiv. de metóxido sódico y la mezcla se agitó a 75 °C hasta que no se observó más conversión. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y este se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes a menos que se indique otra cosa.

**Procedimiento General Vd:**

55 A la mezcla de 1,2 equiv. de la hidrazina o el clorhidrato de hidrazina adecuado y 1 equiv. de la **Preparación 8a** en metanol seco (0,5 ml/mmol) se añadieron en porciones 1,2 equiv. de metóxido sódico y la mezcla se agitó a 75 °C hasta que no se observó más conversión. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y este se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes a menos que se indique otra cosa.

**Procedimiento general Ve:**

65 Se agitó 1 equiv. del acetal adecuado con una solución 1 M de HCl (3 ml/mmol) a 50 °C hasta que no se observó más conversión. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, después se añadieron en porciones 2,85 equiv. de NaOH sólido.

El pH se ajustó a 8 usando una solución al 10 % de  $K_2CO_3$ , después se añadieron en porciones 2 equiv. de borohidruro sódico, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C y se agitaron a 0 °C hasta que no se observó más conversión. La mezcla se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes a menos que se indique otra cosa.

#### **Procedimiento General VI:**

Se disolvieron 1 equiv. del derivado de fenol adecuado, 2 equiv. del derivado de alcohol adecuado y 3 equiv. de  $PPh_3$  en tolueno seco (7 ml/mmol) en una atmósfera de  $N_2$ , después se añadieron 3 equiv. de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo a t.a. Después, la mezcla se agitó a 50 °C hasta que no se observó más conversión. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc (y MeOH si es necesario) como eluyentes. Si es necesario, el producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 25 mM de  $NH_4HCO_3$  y acetonitrilo como eluyentes a menos que se indique otra cosa.

#### **Procedimiento General VII:**

Se disolvió 1 equiv. del derivado de éster adecuado en THF (15 ml/mmol), después se añadieron 10 equiv. de  $LiOH \cdot H_2O$  y agua (15 ml/mmol). La mezcla se agitó a t.a. (o a 60 °C si se necesita) hasta que no se observó más conversión. El pH se ajustó a 6 con una solución 1 M de HCl, después la mezcla se diluyó con salmuera, se extrajo con DCM o EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 25 mM de  $NH_4HCO_3$  y acetonitrilo como eluyentes a menos que se indique otra cosa.

#### **Procedimiento General VIII:**

Se disolvieron 1 equiv. del derivado de indol adecuado y 2 equiv. del derivado de alcohol adecuado en tolueno seco (8 ml/mmol) en una atmósfera de  $N_2$  y la mezcla se enfrió a 0 °C, después se añadió 2 equiv. de 2-(tributilfosfanilideno)acetonitrilo. Después, la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó hasta que no se observó más conversión. Los volátiles se eliminaron al vacío, después se añadieron agua (4 ml/mmol) y una solución 2 M de NaOH (1 ml/mmol) y la mezcla se agitó hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se acidificó con una solución 1 M de HCl a pH = 6 y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de  $NH_4OAc$  (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes a menos que se indique otra cosa.

#### **Procedimiento general IXa:**

##### Etapa A

Se disolvió 1 equiv. de la **Preparación 9b** en tolueno seco (8 ml/mmol), después se añadieron 1,18 equiv. de  $PPh_3$ , 1,1 equiv. del derivado de alcohol adecuado y 1,18 equiv. de azodicarboxilato de dietilo (solución al 40 % en tolueno) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. El precipitado resultante se retiró por filtración y el filtrado se lavó secuencialmente con una solución al 10 % de  $KHSO_4$ , agua, una solución sat. de  $NaHCO_3$  y de nuevo agua. La fase orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se agitó con éter dietílico (5 ml/mmol), el material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto.

##### Etapa B

El producto de la Etapa A se trató con 10 equiv. de una solución de HCl (4,9 M en MeOH) y se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc frío y agua enfriada con hielo, las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con una solución al 5 % de  $KHSO_4$  enfriada con hielo. La fase acuosa combinada se basificó con  $Na_2CO_3$  sólido y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el éster metílico del producto del título.

##### Etapa C

Se disolvió 1 equiv. del éster metílico obtenido en la Etapa B en MeOH (9 ml/mmol), después se añadieron 1,05 equiv. de NaOH y agua (1 ml/mmol) y la mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Se retiró metanol a presión reducida y la mezcla se neutralizó usando una solución 1 M de HCl, después se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el derivado de aminoácido O-alkilado, que se usó sin purificación adicional.

**Procedimiento general IXb:**Etapa A

5 Se disolvió 1 equiv. de la **Preparación 9b** en DMF seca (10 ml/mmol) y se añadieron 4 equiv. de  $K_2CO_3$  y 2 equiv. del agente de alquilación adecuado a t.a. La mezcla se agitó a 50 °C hasta que no se observó más conversión. La mezcla se diluyó con agua, después se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando DCM y metanol como eluyentes a menos que se indique otra cosa.

10

La Etapa B y la Etapa C son iguales a las descritas en el Procedimiento general IXa.

**Preparación 1a: 5-Bromo-4-cloro-6-yodo-tieno[2,3-d]pirimidina**15 Etapa A: 6-Yodo-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

Un matraz de fondo redondo de 2 l equipado con un agitador mecánico, un termómetro y un condensador de reflujo se cargó con la solución de 433 ml de ácido acético, 13 ml de ácido sulfúrico y 87 ml de agua. Se añadieron 69,3 g de 3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (0,46 mol), 51,9 g de ácido peryódico (0,23 mol) y 104 g de yodo (0,41 mol) a la solución agitada, que se calentó a 60 °C durante 1 hora. La suspensión resultante se enfrió a t.a., se retiró por filtración, se lavó con una mezcla de ácido acético y agua (5:1) y después con éter dietílico. El sólido cristalino de color beige resultante se secó al aire. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,57 (s a, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,65 (s, 1H)

20

Etapa B: 4-Cloro-6-yodo-tieno[2,3-d]pirimidina

25

Un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un condensador de reflujo y un tubo de  $CaCl_2$  se cargó con 113 ml de oxocloruro de fósforo y 35 ml de *N,N*-dimetilanilina (0,29 mol). Se añadieron en porciones 75,54 g de 6-yodo-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (0,27 mol) a la mezcla durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 1 hora. La suspensión resultante se enfrió a 10 °C, se filtró y se lavó con hexano. El producto en bruto se añadió a agua helada y se agitó durante 10 minutos, se retiró con filtración, se lavó con agua fría, éter dietílico y se secó al aire. Se obtuvo un sólido cristalino de color beige. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,89 (s, 1H), 7,98 (s, 1H)

30

Etapa C: Preparación 1a

35

Un matraz de fondo redondo de 2 l equipado con un agitador mecánico, un termómetro y un burbujeador se cargó con 600 ml de acetonitrilo. Se añadieron 84,9 g de 4-cloro-6-yodo-tieno[2,3-d]pirimidina (0,29 mol), 50,9 g de NBS (0,29 mol) y 8,5 ml de complejo de ácido tetrafluorobórico y éter dietílico. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 horas. Se añadió más 22,9 g (0,12 mol) de NBS a la mezcla en tres porciones. Después de enfriar la suspensión a 0 °C y de agitar durante 1 hora más, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó al aire. El producto se obtuvo en forma de un sólido cristalino de color beige. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,88 (s, 1H)

40

**Preparación 1b: 4-Cloro-5,6-diyodo-tieno[2,3-d]pirimidina**45 Etapa A: 5,6-Diyodo-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona

A una suspensión bien agitada de 61,3 g de 3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (396  $\mu$ mol), 92,4 g de ácido peryódico (405  $\mu$ mol), 1 l de ácido acético, 200 ml de agua, se añadieron 6 ml de ácido sulfúrico cc. y 203 g de yodo (799  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó durante 3 horas. La suspensión se enfrió a t.a., después se añadieron 940 ml de éter dietílico y la mezcla se agitó adicionalmente a 10 °C durante 30 minutos. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con una mezcla 2:1 de éter dietílico y etanol (100 ml), finalmente con éter dietílico (3 x 250 ml), después se secó al aire para dar el producto en forma de un polvo de color castaño. RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,60 (s a, 1H), 8,13 (s, 1H)

50

Etapa B: Preparación 1b

55

A una suspensión bien agitada de 180 g de 5,6-diyodo-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (445  $\mu$ mol) en 2,5 l de oxocloruro de fósforo se añadieron 64 ml de *N,N*-dimetilanilina. La mezcla de reacción se calentó a 105 °C y se agitó durante 1,5 horas. La suspensión resultante se enfrió a t.a. y se añadieron 1,5 l de hexano y se agitó durante 20 minutos más. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con hexano (3 x 500 ml) y agua (3 x 100 ml), después se secó al aire para dar el producto en forma de un sólido cristalino de color gris. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,88 (s, 1H)

60

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

65 Se disolvieron 52,8 g de la **Preparación 1b** (125  $\mu$ mol) en 400 ml de THF seco y se enfriaron a 0 °C. Se añadieron 100 ml de  $tBuMgCl$  (200  $\mu$ mol, 2 M en éter dietílico) durante 15 minutos. Después, se añadieron 50 ml de agua y la

solución se decantó y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se sometió a ultrasonidos en una mezcla de acetonitrilo y agua (3:1) y después se recogió por filtración. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,95 (s, 1H), 8,45 (s, 1H)

#### 5 **Preparación 2a: 4-Cloro-6-etil-5-yodo-tieno[2,3-d]pirimidina**

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

10 La mezcla de 701 g de éster etílico del ácido 2-amino-5-etil-tiofeno-3-carboxílico (3,52 mol) y 2200 ml de formamida se calentó a 200 °C y los disolventes con el punto de ebullición inferior se retiraron por destilación. Después de 2 horas, se añadieron 250 ml más de formamida y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora más y después a t.a. durante 16 horas. La mezcla resultante se vertió en 7,5 l de agua y el precipitado se retiró por filtración, se lavó con 1,5 l de tolueno y 3 l de agua, después se secó al aire para dar el producto en forma de un sólido cristalino de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,40 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,11 (t, 1H), 2,85 (cd, 2H), 1,27 (t, 3H)

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

20 La mezcla de 301 g de 6-etil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (1,67 mol), 847 g de yodo (3,34 mol), 1040 g de sulfato de plata (3,34 mol) y 1,7 l de etanol se agitó a t.a. durante 3 días.

El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con etanol (3 x 400 ml). El producto se eluyó de la torta de filtro con el siguiente procedimiento: la torta de filtro se agitó con 800 ml de DMF a 50 °C durante 1 hora, después la suspensión se filtró. La secuencia se repitió 6 veces. La capa orgánica combinada se evaporó a sequedad para dar el producto en forma de un sólido cristalino de color castaño.

##### *Etapa C: Preparación 2a*

30 La mezcla de 880 ml de oxloruro de fósforo en agitación y 102 ml de *N,N*-dimetilanilina se calentó a 95 °C y se añadieron rápidamente 220 g de 6-etil-5-yodo-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (0,719 mol) a la misma temperatura y después se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 80 °C y se vertió en una mezcla agitada de agua (1 l), hielo picado (2 kg) y DCM (700 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos más mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C. Las fases se separaron, la capa inorgánica se extrajo con DCM (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido cristalino de color castaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,79 (s, 1H), 3,02 (c, 2H), 1,39 (t, 3H)

#### **Preparación 2b: 5-Bromo-4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina**

40 Se pusieron 75,08 g de la **Preparación 1a** (200 mmol), 53,63 g de 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (240 mmol), 130 g de carbonato de cesio (400 mmol), 2,245 g de Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mmol) y 8,50 g de <sup>t</sup>BuX-Phos (20 mmol) en un matraz de 2 l. Se añadieron 600 ml de THF y 200 ml de agua, y después se agitaron durante una noche a 70 °C en una atmósfera de argón. Se evaporó THF y después el producto se recogió por filtración. El producto en bruto se sometió a ultrasonidos en 250 ml de acetonitrilo y se filtró de nuevo. Después, la **Preparación 2b** se cristalizó en EtOH/THF (2:1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,02 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H)

#### **Preparación 2c: 4-Cloro-5-yodo-6-(prop-1-inil)-tieno[2,3-d]pirimidina**

50 Se disolvieron 42,24 g de la **Preparación 1b** (100 mmol), 3,509 g de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl (5 mmol) y 1,904 g de CuI (10 mmol) en 400 ml de DIPA, después se burbujeó propino a través de la mezcla de reacción, que se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano / EtOAc como eluyentes. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,92 (s, 1H), 2,25 (s, 3H)

#### **Preparación 2d: 4-Cloro-5-yodo-6-isopropil-tieno[2,3-d]pirimidina**

##### *Etapa A: 6-Isopropil-5-yodo-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona*

60 La mezcla de 2,858 g (14,7 mmol) de 6-isopropil-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona, 7,468 g (29,4 mmol) de yodo, 9,175 g (29,4 mmol) de sulfato de plata y 55 ml de etanol se agitó a t.a. durante 3 días. La mezcla se diluyó con Et<sub>2</sub>O, el precipitado resultante se retiró por filtración y se usó sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,49 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 3,35 (m, 1H, solapado por señal de H<sub>2</sub>O), 1,28 (d, 6H). EM (M-H): 319,0

65

**Etapa B: Preparación 2d**

La mezcla de 15 ml (161 mmol) de oxocloruro de fósforo y 1,9 ml (14,7 mmol) de *N,N*-dimetilaniлина se calentó a 95 °C y se añadieron rápidamente 25,9 g (14,7 mmol) de 6-isopropil-5-yodo-3H-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (0,719 mol) y después se agitaron durante 15 minutos más a esta temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a 80 °C y se vertió en una mezcla agitada de agua helada (300 g) y EtOAc (200 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos más mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C. Las fases se separaron, la capa inorgánica se extrajo con EtOAc (100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua y una solución de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para dar el producto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,78 (s, 1H), 3,63 (septuplete, 1H), 1,41 (d, 6H)  
EM (M+H): 339,0

**15 Preparación 3a: Ácido (2R)-2-[(6-etil-5-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]-3-fenil-propanoico**

Usando el Procedimiento General Ia y la **Preparación 2a** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y D-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo la **Preparación 3a**.

20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,44 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30-7,20 (m, 5H), 5,07 (m, 1H), 3,35 (dd, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,82 (c, 2H), 1,22 (t, 3H)  
HRMS calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 453,0008; encontrado: 454,0064 (M+H)

**25 Preparación 4a: 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidina**

**Etapa A: 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno [2,3-*d*]pirimidina**

Usando el Procedimiento General IIa y la **Preparación 1c** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y la **Preparación B4** como el derivado de ácido borónico adecuado y purificando el producto por cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH como eluyentes dieron 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*] pirimidina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,98 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,25-4,16 (m, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,54 (s a, 4H), 2,32 (s a, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,06 (s, 3H)

**35 Etapa B: Preparación 4a**

Se disolvieron 10,935 g de 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil] tieno[2,3-*d*]pirimidina (25 mmol) en 250 ml de THF seco y se enfrió a -78 °C. Se añadieron gota a gota 25 ml de una solución de LDA (50 mmol, 2 M en THF, heptano, etil benceno) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después, se añadieron 12,69 g (50 mmol) de yodo a -78 °C y la mezcla se dejó calentar hasta t.a. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl, después con una solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la **Preparación 4a**. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,93 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,22 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,56 (s a, 4H), 2,34 (s a, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,00 (s, 3H)

**45 Preparación 4b: 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidina**

Usando el Procedimiento General IIa y la **Preparación 4a** como el derivado de 6-yodo-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y 2-(2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo la **Preparación 4b**. EM: (M+H) = 503,0

**55 Preparación 4c: 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(5-fluoro-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidina**

Usando el Procedimiento General IIIa y la **Preparación 4a** como el derivado de 6-yodo-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y 2-(5-fluoro-2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo la **Preparación 4c**.

60 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,93 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,92 (dd, 1H), 5,68 (t, 1H), 4,23 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,58 (s a, 4H), 2,38 (s a, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 3H)  
HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>FSCl<sub>2</sub>: 520,0903; encontrado: 521,0972 (M+H)

**Preparación 4d: 2-cloro-4-(4-cloro-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-3-metil-fenol****Etapa A:** [2-cloro-4-(4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-3-metil-fenoxi]-triisopropilsilano

5 Usando el Procedimiento General IIa y la **Preparación 1c** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y la **Preparación B3** como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo [2-cloro-4-(4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-3-metil-fenoxi]-triisopropil-silano. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,95 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,40-1,29 (m, 3H), 1,10 (dd, 18H)

10 **Etapa B:** [2-cloro-4-(4-cloro-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-3-metil-fenoxi]-triisopropil-silano

Se disolvieron 33,7 g de [2-cloro-4-(4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-3-metil-fenoxi]-triisopropil-silano (72 mmol) en 300 ml de THF seco y se enfrió a -78 °C. Se añadieron gota a gota 43,2 ml de una solución de LDA (86,4 mmol, 2 M en THF, heptano, etil benceno) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después, se añadieron 23,8 g de yodo (93,7 mmol) a -78 °C y la mezcla se dejó calentar hasta t.a. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl, después con una solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,91 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,39-1,30 (m, 3H), 1,10 (dd, 18H)

20 **Etapa C:** Preparación 4d

Se disolvieron 10,0 g de [2-cloro-4-(4-cloro-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-3-metil-fenoxi]-triisopropil-silano (16,85 mmol) en 100 ml de THF seco y se añadieron 18,5 ml de una solución de TBAF (18,5 mmol, 1 M en THF) y la mezcla se agitó a t.a. durante 10 minutos. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución 1 M de HCl y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la **Preparación 4d**. HRMS calculado para C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 435,8701, encontrado: 436,8780 (M+H)

**Preparación 4e: 2-[2-cloro-4-(4-cloro-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-3-metil-fenoxi]-*N,N*-dimetil-etanamina**

30 Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 4d** como el derivado de fenol adecuado y *N,N*-dimetiletanolamina como el alcohol adecuado, se obtuvo la **Preparación 4e**. EM (M+H): 508,0

**Preparación 4f: 2-cloro-4-[4-cloro-6-(3-tienil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-3-metil-fenol**

35 Usando el Procedimiento General IIIa y la **Preparación 4d** como el derivado de 6-yodo-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y pinacol éster del ácido tiofeno-3-borónico como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo la **Preparación 4f**. EM (M+H): 393,0

40 **Preparación 4g: 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(3-tienil)tieno[2,3-*d*]pirimidina**

Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 4f** como el derivado de 6-yodo-tieno [2,3-*d*]pirimidina adecuado y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol adecuado, se obtuvo la **Preparación 4g**.

45 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,94 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 4,21 (t, 1H), 2,77 (t, 1H), 2,56 (a, 4H), 2,33 (a, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (s, 3H)  
HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 518,0769; encontrado: 519,0852 (M+H)

50 **Preparación 4h: 4-[2-[2-cloro-4-[4-cloro-6-(3-tienil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-3-metil-fenoxi]etil]morfolina**

Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 4f** como el derivado de fenol adecuado y 2-morfolinoetanol como el alcohol adecuado, se obtuvo la **Preparación 4h**.

55 **Preparación 4i: 4-cloro-5-(1-naftil)tieno[2,3-*d*]pirimidina****Etapa A:** 2-amino-4-(1-naftil)tiofeno-3-carboxilato de etilo

60 Se disolvieron 50,00 g de 1-(1-naftil)etanona (293,8 mmol), 43,66 g de cianoacetato de etilo (386,0 mmol), 18,84 g de azufre (587,5 mmol), 8,4 ml de AcOH y 38,39 g de morfolina en 300 ml de EtOH y se agitó a 60 °C hasta que no se observó más conversión. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 2-amino-4-(1-naftil)tiofeno-3-carboxilato de etilo. HRMS calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S: 297,0823; encontrado: 298,0891 (M+H)

65

**Etapa B: 5-(1-naftil)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona**

Se disolvieron 9,40 g de 2-amino-4-(1-naftil)tiofeno-3-carboxilato de etilo (31,6 mmol) en 45 ml de formamida y se agitaron a 200 °C hasta que no se observó más conversión. La mezcla se enfrió a t.a. y se vertió en agua. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, después se secó para obtener 5-(1-naftil)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona. HRMS calculado para C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS: 278,0514; encontrado: 279,0582 (M+H)

**Etapa C: Preparación 4i**

Se agitaron 8,50 g de 5-(1-naftil)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona (30,5 mmol), 4,07 g de *N,N*-dimetilnilina (33,6 mmol) y 22,8 ml de oxicluro de fósforo (244 mmol) a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a t.a. y se vertió en agua helada agitada. El sólido precipitado se filtró y se recrystalizó en acetonitrilo para obtener la **Preparación 4i**. HRMS calculado para C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>SCl: 296,0175; encontrado: 297,0255 (M+H)

**Preparación 4j: 4-cloro-5-(3-cloro-2-metil-fenil)-6-etil-tieno[2,3-d] pirimidina**

Usando el Procedimiento General IIb y la **Preparación 2a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (3-cloro-2-metil-fenil)borónico como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo la **Preparación 4j**.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,89 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,23 (dd, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,17 (t, 3H)  
HRMS calculado para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S: 322,0098; encontrado: 323,0164 (M+H)

**Preparación 4k: 4-cloro-6-etil-5-(1-naftil)tieno[2,3-d]pirimidina**

Usando el Procedimiento General IIb y la **Preparación 2a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y neopentil glicol éster del ácido 1-naftalenoborónico como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo la **Preparación 4k**.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,91 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H), 8,03 (dm, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,55 (tm, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,44 (tm, 1H), 7,33 (dm, 1H), 2,61 (c, 2H), 1,13 (t, 3H)  
HRMS calculado para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>S: 324,0488; encontrado: 325,0562 (M+H)

**Preparación 4l: 4-cloro-6-metil-5-(1-naftil)tieno[2,3-d]pirimidina**

Usando el Procedimiento General IVa y yoduro de metilo como el electrófilo adecuado, se obtuvo la **Preparación 4l**.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,90 (s, 1H), 8,04 (dd, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,54 (td, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,32 (d, 1H), 2,28 (s, 3H)  
EM (M+H): 311,0

**Preparación 4m: [4-cloro-5-(1-naftil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]metanol****Etapa A: 4-cloro-5-(1-naftil)tieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído**

Usando el Procedimiento General IVa y DMF como el electrófilo adecuado, se obtuvo 4-cloro-5-(1-naftil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,65 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,68-7,52 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,33 (d, 1H)

**Etapa B: Preparación 4m**

Se disolvió 4-cloro-5-(1-naftil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído en 1:1 de THF:MeOH (4 ml/mmol) y se añadieron 3 equiv. de NaBH<sub>4</sub> a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se inactivó con ácido cítrico 1 M. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la **Preparación 4m**.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,92 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 5,99 (t, 1H), 4,54 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H)  
EM (M+H): 327,0

**Preparación 4n1 y Preparación 4n2: 1-[4-cloro-5-(1-naftil)tieno[2,3-d] pirimidin-6-il]etanol**

Usando el Procedimiento General IVa y acetaldehído como el reactivo electrófilo adecuado, el producto en bruto se obtuvo como una mezcla de diaestereoisómeros que se separaron por cromatografía ultrarrápida secuencial usando DCM-acetona y heptano-MTBE como eluyentes. El orden de elusión de los pares diastereoméricos fue el mismo en



ambos sistemas de eluyente.

La **Preparación 4n1** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión más temprano (racemato).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,85 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,46-7,34 (m, 3H), 4,84 (m, 1H), 2,06 (d, 1H), 1,53 (d, 3H)  
EM (M+H): 341,0

La **Preparación 4n2** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior (racemato).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,85 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,27 (solapamiento, 1H), 4,98 (m, 1H), 2,14 (d, 1H), 1,35 (d, 3H)  
EM (M+H): 341,0

#### 15 **Preparación 4o: 1-[4-cloro-5-(1-naftil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]jetanona**

Se disolvieron 157 mg de reactivo de Dess-Martin (0,37 mmol) en 2 ml de DCM, después se añadió una mezcla de la **Preparación 4n1** y la **Preparación 4n2** (120 mg, 0,35 mmol disueltos en 10 ml de DCM) y la mezcla se agitó hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con soluciones de NaOH y NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la **Preparación 4o**.

20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,09 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 1,71 (s, 3H)  
25 EM (M+H): 339,0

#### **Preparación 4p: 2-[4-cloro-5-(1-naftil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il]propan-2-ol**

Usando el Procedimiento General IVa y acetona como el electrófilo adecuado, se obtuvo la **Preparación 4p**.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,80 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,59-7,46 (m, 2H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 2,53 (s, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,21 (s, 3H)  
EM (M+H): 355,0

#### 35 **Preparación 4q: 4-cloro-6-isopropil-5-(1-naftil)tieno[2,3-d]pirimidina**

##### *Etapa A: 6-isopropil-5-(1-naftil)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona*

40 Se pusieron 250 mg de la **Preparación 4p** (0,705 mmol) y 1,75 ml de Et<sub>3</sub>SiH (10,9 mmol) en un matraz y se trataron con 10 ml de TFA a -10 °C. Después, la mezcla se agitó a 50 °C hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se diluyó con DCM, se neutralizó con una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y NaHCO<sub>3</sub>. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para obtener 6-isopropil-5-(1-naftil)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona como un intermedio en bruto. EM (M+H): 321,0

##### 45 *Etapa B: Preparación 4q*

50 Se pusieron 2 ml de oxiclورو de fósforo y 0,161 ml de *N,N*-dimetilánilina (1,27 mmol) en un matraz en una atmósfera de argón y se añadieron en porciones 1,22 g de 6-isopropil-5-(1-naftil)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona a la mezcla durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C hasta que no se observó más conversión. La mezcla se enfrió a t.a. y se vertió en agua helada agitada. El medio acuoso obtenido se neutralizó mediante la adición cuidadosa de NaHCO<sub>3</sub> sólido. Después de que cesara el desprendimiento de gas, el producto se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la **Preparación 4q**.

55 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,80 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 3,02 (septuplete, 1H), 1,31 (d, 3H), 1,20 (d, 3H)  
EM (M+H): 339,0

#### 60 **Preparación 4r: 4-cloro-6-(difluorometil)-5-(1-naftil)tieno[2,3-d]pirimidina**

65 Se disolvieron 0,250 g de 4-cloro-5-(1-naftil)tieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído (intermedio de la Etapa A en la síntesis de la **Preparación 4m**, 0,77 mmol) en 7 ml de DCM, después se añadieron 270 µl de DAST (1,16 mmol). La mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua, después con una solución de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la **Preparación 4r**.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,97 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,47 (t, 1H)  
EM (M+H): 347,0

5 **Preparación 4s: 4-cloro-6-yodo-5-(1-naftil)tieno[2,3-d]pirimidina**

Usando el Procedimiento General IVa y yodo como el reactivo electrófilo adecuado, se obtuvo la **Preparación 4s**.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,94 (s, 1H), 8,10 (dm, 1H), 8,05 (dm, 1H), 7,66 (dm, 1H), 7,56 (tm, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,44 (tm, 1H), 7,31 (dm, 1H)  
HRMS calculado para C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>SClI: 421,9141; encontrado: 422,9211 (M+H)

**Preparación 4t: 4-cloro-5-(3-cloro-2-metil-fenil)-6-yodo-tieno[2,3-d]pirimidina**

15 **Etapa A: 4cloro-5-(3-cloro-2-metil-fenil)tieno[2,3-d]pirimidina**

Usando el Procedimiento General IIb y la **Preparación 1c** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (3-cloro-2-metil-fenil)borónico como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo 4-cloro-5-(3-cloro-2-metil-fenil)tieno[2,3-d]pirimidina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,89 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 2,14 (s, 3H)

20

**Etapa B: Preparación 4t**

Usando el Procedimiento General IVa y 4-cloro-5-(3-cloro-2-metil-fenil)tieno[2,3-d] pirimidina en lugar de la **Preparación 4i** y yodo como el reactivo electrófilo adecuado, se obtuvo la **Preparación 4t**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,82 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,05 (dd, 1H), 2,09 (s, 3H)

25

**Preparación 4u: 4-cloro-5-(3-cloro-2-metil-fenil)-6-isopropil-tieno[2,3-d] pirimidina**

30 Usando el Procedimiento General IIb y la Preparación 2d como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (3-cloro-2-metil-fenil)borónico como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo la **Preparación 4u**.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,90 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 2,94 (septuplete, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,22 (d, 3H)  
HRMS calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>SCl<sub>2</sub>: 336,0255; encontrado: 337,0335 (M+H)

35

**Preparación 4v: 4-cloro-6-etil-5-(1H-indol-4-il)tieno[2,3-d]pirimidina**

40 La mezcla de 0,664 g de la **Preparación 2a** (2,0 mmol), 0,400 g de ácido 1H-indol-4-ilborónico (1,2 equiv., 2,4 mmol), 44,9 mg de Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 %mol, 0,2 mmol), 152 mg de PCy<sub>3</sub>xHBF<sub>4</sub> (20 %mol, 0,4 mmol), 1,96 g de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 equiv., 6,0 mmol) en 7,3 ml dimetoxietano y 7,3 ml de agua se calentó en un reactor de microondas a 100 °C hasta que no se observó más conversión. La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con 2 x 10 ml de MTBE y 2 x 10 ml de agua. Las dos capas del filtrado se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando agua (que contenía 0,1 % de TFA) y acetonitrilo como eluyentes para obtener la **Preparación 4v**.

45

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,22 (s a, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,49 (dm, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,95 (dm, 1H), 5,96 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 1,14 (t, 3H)  
HRMS calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>S: 313,0440; encontrado 314,0508 (M+H)

50

**Preparación 4w: 4-cloro-5-(1-naftil)-6-vinil-tieno[2,3-d]pirimidina**

Usando el Procedimiento General IIc y la **Preparación 4s** como el derivado de 6-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y pinacol éster del ácido vinilborónico como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo la **Preparación 4w**.

55

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,95 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 5,90 (d, 1H), 5,45 (d, 1H)  
HRMS calculado para C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>S: 322,0331; encontrado 323,0415 (M+H)

60

**Preparación 4x: 4-cloro-5-(1-naftil)-6-[(E/Z)-prop-1-enil]tieno[2,3-d]pirimidina**

**Etapa A: 5,5-dimetil-2-[(Z/E)-prop-1-enil]-1,3,2-dioxaborinano**

65 A una solución de 0,172 g de ácido (Z)-prop-1-en-1-il borónico (2,0 mmol, mezcla 9:1 de isómeros Z/E) y 0,208 g de neopentil glicol (2,0 mmol) en 6 ml de 2-Me-THF se añadieron 20 mg de Amberlyst 15H+ resina de intercambio iónico

y se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. La conversión se siguió de una medición de RMN <sup>1</sup>H en solución de CDCl<sub>3</sub>. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, se lavó con 2 x 3 ml de 2-Me-THF y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto resultante fue lo suficientemente puro para la siguiente etapa como una mezcla 87:13 de isómeros Z/E de acuerdo con la medición de RMN. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,57-6,43 (m, 1H), 5,39-5,27 (dd, 1H), 3,67 (s, 4H), 1,95-1,83 (dd, 3H), 0,97 (s, 6H)

**Etapa B: Preparación 4x**

Usando el Procedimiento General IIc y la **Preparación 4s** como el derivado de 6-yodo-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y 5,5-dimetil-2-[(Z/E)-prop-1-enil]-1,3,2-dioxaborinano (mezcla de Z/E, Etapa A) como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo la **Preparación 4x** como una mezcla 63:37 de isómeros Z/E.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,95-8,90 (s, 1H), 8,11-8,06 (m, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 6,45-5,90 (m, 1H), 6,10-6,04 (m, 1H), 2,06-1,72 (dd, 3H)

HRMS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>S: 336,0488; encontrado 337,0541 (M+H)

**Preparación 4y: 4-cloro-6-isopropenil-5-(1-naftil)tieno[2,3-*d*]pirimidina**

Usando el Procedimiento General IIc y la **Preparación 4s** como el derivado de 6-yodo-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo la **Preparación 4y**.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,83 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,55-7,37 (m, 5H), 5,23 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 1,65 (dd, 3H)

HRMS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>S: 336,0488; encontrado 337,0551 (M+H)

**Preparación 4z: 4-cloro-5-(1-naftil)-6-[(E)-prop-1-enil]tieno[2,3-*d*]pirimidina**

**Etapa A: 5,5-dimetil-2-[(E)-prop-1-enil]-1,3,2-dioxaborinano**

A una solución de 0,172 g de ácido (E)-prop-1-en-1-il borónico (2,0 mmol) y 0,208 g de neopentil glicol (2,0 mmol) en 6 ml de 2-Me-THF se añadieron 20 mg de Amberlyst 15H+ resina de intercambio iónico y se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. La conversión se siguió de una medición de RMN <sup>1</sup>H en solución de CDCl<sub>3</sub>. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, se lavó con 2 x 3 ml de 2-Me-THF y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto resultante fue lo suficientemente puro para la siguiente etapa. Este contiene únicamente el estereoisómero E. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,57 (m, 1H), 5,39 (dd, 1H), 3,63 (s, 4H), 1,83 (dd, 3H), 0,97 (s, 6H)

**Etapa B: Preparación 4z**

Usando el Procedimiento General IIcIIIb y la **Preparación 4s** como el derivado de 6-yodo-tieno [2,3-*d*]pirimidina adecuado y 5,5-dimetil-2-[(E)-prop-1-enil]-1,3,2-dioxaborinano (Etapa A) como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo la **Preparación 4z**.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,90 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 1,72 (dd, 3H)

HRMS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>S: 336,0488; encontrado 337,0550 (M+H)

**Preparación 5a: ácido (2R)-2-[[5-(3-cloro-2-metil-fenil)-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoico**

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4t** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y D-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, se sintetizó la **Preparación 5a**. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes y se obtuvo la **Preparación 5a** como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 13,15 (s a, 1H), 8,42-8,41 (s, 1H), 7,62-7,54 (d, 1H), 7,39-7,17 (t, 1H), 7,21-7,01 (m, d, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,82-6,79 (d, 1H), 5,15-5,11 (d, 1H), 4,82-4,76 (c, 1H), 3,23-3,14 (dd, 1H), 2,73-2,67 (dd, 1H), 2,02-1,80 (s, 3H)

HRMS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SCl: 548,9775; encontrado 549,9842 y 549,9864 (M+H)

**Preparación 5b: ácido (2R)-2-[[5-(5S<sub>a</sub>)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil]-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-[2-[(2-metilpirazol-3-il)metoxi]fenil]propanoico**

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4a** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y la **Preparación A1** como el derivado de aminoácido adecuado, seguido de purificación de HILIC, se obtuvo la

**Preparación 5b** como el diastereoisómero de elusión posterior. EM: (M+H) = 802,0

**Preparación 5c:** ácido (2R)-2-[[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodo-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-[2-[(2-etilpirazol-3-il)metoxi]fenil]propanoico

5 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4a** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y la **Preparación A7** como el derivado de aminoácido adecuado, seguido de purificación de HILIC, se obtuvo la **Preparación 5c** como el diastereómero de elusión posterior. EM: (M+H) = 816,0

10 **Preparación 6a:** ácido (2R)-2-[[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il] amino]-3-(2-hidroxfenil)propanoico

15 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 2b** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (2R)-2-amino-3-(2-hidroxfenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo la **Preparación 6a**, aislada por filtración.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,90 (s a, 1H), 9,65 (s a, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,18 (dd, 1H), 7,04 (td, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,31 (dd, 1H), 3,08 (dd, 1H)  
EM (M+H): 488,0

**Preparación 6b:** ácido (2R)-3-(2-hidroxfenil)-2-[[5-yodo-6-prop-1-inil-tieno[2,3-d] pirimidin-4-il]amino]propanoico

25 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 2c** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (2R)-2-amino-3-(2-hidroxfenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo la **Preparación 6b**. El producto se aisló por filtración en lugar de cromatografía. EM: (M+H) = 480,0

**Preparación 6c:** (2R)-2-[[6-etil-5-yodo-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoato de metilo

30 Se disolvieron 3,246 g de la **Preparación 2a** (10 mmol), 3,70 g de cloruro de [(1R)-1-bencil-2-metoxi-2-oxo-etil] amonio (17 mmol) y 13,03 g de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 mmol) en 15 ml de DMSO y se agitaron a t.a. en una atmósfera de N<sub>2</sub> hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se acidificó con una solución 2 M de HCl a pH = 1 y se extrajo con 2 x 300 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la **Preparación 6c**.

40 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,39 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 3H), 5,11 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,33 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 2,82 (c, 2H), 1,23 (t, 3H)  
HRMS calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 467,0164; encontrado 468,0242 (M+H)

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

45 **Etapa A:** ácido (2R)-2-[[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxfenil)propanoico

50 Usando el Procedimiento General IId y la **Preparación 6a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y la **Preparación B4** como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo ácido (2R)-2-[[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil) tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxfenil)propanoico. HRMS calculado para C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 675,2082; encontrado 676,2097 (M+H)

**Etapa B: Preparación 7a**

55 Se disolvieron 2,3 g de ácido (2R)-2-[[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxfenil)propanoico (3,4 mmol) en 20 ml de HCl 1,25 M en EtOH y se agitaron a 40 °C durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la **Preparación 7a**. HRMS calculado para C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 703,2395; encontrado 704,2417 (M+H)

60 **Preparación 7ad2:** (2R)-2-[[5(S<sub>a</sub>)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxfenil)propanoato de etilo

65 **Etapa A:** ácido (2R)-2-[[5(S<sub>a</sub>)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxfenil)propanoico

Usando el Procedimiento General IId y la **Preparación 6a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y la **Preparación B4** como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo ácido (2*R*)-2-[[5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil) tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoico como una mezcla de diastereómeros. La mezcla se separó por cromatografía ultrarrápida usando eluyentes de HILIC. El diastereómero de elusión más temprano se recogió como la **Preparación 7a1**. EM (M+H): 676,2  
El diastereómero de elusión posterior se recogió como la **Preparación 7a2**. EM (M+H): 676,2

**Etapa B: Preparación 7ad2**

Se disolvieron 44,51 g de la Preparación 7a2 (6,67 mmol) en 85 ml de HCl 1,25 M en EtOH y se agitaron a 40 °C durante una noche. Después, la mezcla se diluyó cuidadosamente con una solución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la **Preparación 7ad2**.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,49 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,27-7,21 (m, 3H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,00 (td, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,60 (td, 1H), 6,39 (dd, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,26 (t, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,03 (dd, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,54 (a, 4H), 2,36 (dd, 1H), 2,30 (a, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,10 (t, 3H)  
HRMS calculado para C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 703,2395; encontrado 704,2450 (M+H)

**Preparación 7b: (2*R*)-2-[[5*S*<sub>a</sub>]-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-prop-1-inil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo**

**Etapa A: ácido (2*R*)-2-[[5*S*<sub>a</sub>]-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-prop-1-inil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoico**

Usando el Procedimiento General IIb y la **Preparación 6b** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y la **Preparación B4** como el derivado de ácido borónico adecuado, Ataphos como catalizador y 3:1 de THF:agua como disolvente, se obtuvo una mezcla diaestereoisómeros. Estos se separaron por cromatografía ultrarrápida usando eluyentes de HILIC. El diastereómero que se eluyó en último lugar se recogió como ácido (2*R*)-2-[[5*S*<sub>a</sub>]-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-prop-1-inil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoico. EM: (M+H): 620,2

**Etapa B: Preparación 7b**

Se disolvieron 2,3 g de ácido (2*R*)-2-[[5*S*<sub>a</sub>]-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-prop-1-inil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoico (3,71 mmol) en 20 ml de HCl 1,25 M en EtOH y se agitaron a 40 °C durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc o DCM y MeOH como eluyentes para obtener la **Preparación 7b**.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,47 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,00 (td, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,60 (td, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,06 (dd, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,55 (a, 4H), 2,40 (dd, 1H), 2,30 (a, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,11 (t, 3H)  
HRMS calculado para C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 647,2333; encontrado 648,2385 (M+H)

**Preparación 7c: (2*R*)-2-[[5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-prop-1-inil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo**

**Etapa A: ácido (2*R*)-2-[[5*S*<sub>a</sub>]-5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-prop-1-inil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoico**

Usando el Procedimiento General IId y la **Preparación 6b** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y la **Preparación B5** como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron por cromatografía ultrarrápida usando eluyentes de HILIC. El diastereómero que se eluyó en último lugar se recogió como (2*R*)-2-[[5*S*<sub>a</sub>]-5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-prop-1-inil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoico. EM (M+H): 565,2

**Etapa B: Preparación 7c**

Se disolvieron 2,3 g de ácido (2*R*)-2-[[5*S*<sub>a</sub>]-5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-prop-1-inil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoico (4,07 mmol) en 20 ml de HCl 1,25 M en EtOH y se agitaron a 40 °C durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH como eluyentes para obtener la **Preparación 7c**.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,45 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,00 (td, 1H), 6,70 (dd, 1H),

6,60 (td, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,06 (dd, 1H), 2,74 (t, 2H), 2,39 (dd, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,01 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,11 (t, 3H)

HRMS calculado para C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 592,1911; encontrado 593,1954 (M+H)

5 **Preparación 7d: (2R)-2-[[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo**

10 Se disolvieron 2,5 g de la **Preparación 6a** (5,1 mmol) en 20 ml de HCl 1,25 M en EtOH y se agitaron a 40 °C durante una noche. La mezcla resultante se diluyó con una solución ac. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la **Preparación 7d**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,67 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 3H), 7,14 (dd, 1H), 7,05 (td, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,72 (td, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,12 (c, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,14 (dd, 1H), 1,17 (t, 3H)

15 **Preparación 7e: (2R)-2-[[6-etil-5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)tieno[2,3-d] pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoato de metilo**

20 Se disolvieron 934 mg de la **Preparación 6c** (2 mmol), 903 mg de la **Preparación B6** (2,4 mmol), 231 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,2 mmol), 662 mg de Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,4 mmol) y 81 μl de metanol (2 mmol) en 20 ml de 2-Me-THF y se agitaron en un reactor de microondas a 110 °C hasta que no se observó más conversión. La mezcla se filtró a través de Celite, se diluyó con 100 ml de EtOAc, después se añadieron 2,5 ml de TBAF (solución 1 M en THF) y la mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se lavó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la **Preparación 7e** como una mezcla de diaestereoisómeros.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,43-8,43 (s, 1H), 7,26-6,80 (m, 7H), 6,76-6,64 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 3,66-3,65 (s, 3H), 3,16-3,13 (dd, 1H), 2,73 (dd, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,07-1,80 (s, 3H), 1,18-1,17 (t, 3H)  
EM (M+H): 448,2

30 **Preparación 7f: (2R)-2-[[5-(3,5-dicloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoato de metilo**

35 Se disolvieron 402 mg de **Preparación 7e** (0,898 mmol) y 300 mg de NCS (2,245 mmol) en 5 ml de THF y se agitaron a 60 °C hasta que no se observó más conversión. Los volátiles se eliminaron al vacío, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener el producto del título en forma de una mezcla de diaestereoisómeros.

40 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,46-10,44 (s, 1H), 8,40-8,38 (s, 1H), 7,29-7,24 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 6,80-6,78 (d, 2H), 5,09-5,01 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,59-3,58 (s, 3H), 3,15-3,13 (dd, 1H), 2,78-2,61 (dd, 1H), 2,53 (c, 2H), 2,02-1,84 (s, 3H), 1,11 (t, 3H)  
HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 515,0837; encontrado 516,0908 (M+H)

45 **Preparación 7g: (2R)-2-[[5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoato de metilo**

Usando el Procedimiento General IIc y la **Preparación 6c** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y la **Preparación B2** como el derivado de ácido borónico adecuado, Se obtuvo la **Preparación 7g** en forma de una mezcla de diaestereoisómeros. EM (M+H): 482,1

50 **Preparación 7gd1: (2R)-2-[[5(S<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metil-fenil)-6-etil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoato de metilo**

Los diaestereoisómeros de la **Preparación 7g** se separaron por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes. El diastereómero que se eluyó en último lugar se recogió como **Preparación 7gd1**.

55 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,53 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,11 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,10 (dd, 1H), 2,63 (dd, 1H), 2,51-2,46 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,10 (t, 3H)  
HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 481,1227; encontrado 482,1313 (M+H)

60 **Preparación 7h: ácido (2R)-2-[[6-etil-5-(1H-indol-4-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoico**

65 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4v** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d]pirimidina adecuado y ácido (2R)-2-amino-3-(2-hidroxifenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo la **Preparación 7h** como una mezcla de diaestereoisómeros.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,71-12,59 (s, 1H), 11,48-11,37 (s, 1H), 8,35-8,30 (s, 1H), 7,64-7,53 (d, 1H), 7,45-7,39 (dd, 1H), 7,30-7,08 (t, 1H), 7,17-6,33 (m, 6H), 6,07-6,01 (s, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,59/4,50 (m, 1H), 2,98-2,83 (dd, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,35-2,15 (dd, 1H), 1,11-1,09 (t, 3H)  
HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 442,1463; encontrado 443,1529 y 443,1538 (M+H)

**Preparación 7i: (2R)-2-[[5-(3-cloro-1H-indol-4-il)-6-etil-tieno[2,3-d] pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoato de metilo**

**Etapa A:** (2R)-2-[[6-etil-5-(1H-indol-4-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoato de metilo

Se disolvieron 8,87 g de la **Preparación 7h** (20 mmol) en 60 ml de MeOH y se añadieron 5,88 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> cc. (60 mmol). La mezcla se agitó a t.a. en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 horas. Después, la mezcla se vertió en agua helada, el precipitado se filtró para obtener (2R)-2-[[6-etil-5-(1H-indol-4-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoato de metilo en forma de una mezcla de diaestereoisómeros.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,52-11,43 (s, 1H), 8,39-8,34 (s, 1H), 7,65-7,57 (d, 1H), 7,47-7,42 (t, 1H), 7,30-7,11 (dd, 1H), 7,18-6,79 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,05 (dt, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,71-4,62 (m, 1H), 3,55-3,41 (s, 3H), 2,91-2,77 (dd, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,37-2,23 (dd, 1H), 1,11-1,10 (t, 3H)  
EM (M+H): 457,2 y 457,2

**Etapa B: Preparación 7i**

Se agitaron 8,477 g de (2R)-2-[[6-etil-5-(1H-indol-4-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoato de metilo (18,5 mmol), 2,47 g de NCS (18,5 mmol) y 30 ml de THF abs. a t.a. hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la **Preparación 7i** en forma de una mezcla de diaestereoisómeros.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,73-11,65 (d, 1H), 8,35-8,31 (s, 1H), 7,63-7,56 (d, 1H), 7,62-7,54 (d, 1H), 7,44-7,15 (dd, 1H), 7,20-7,03 (m, 3H), 7,04-6,84 (d, 1H), 6,70-6,44 (dm, 2H), 5,09-4,98 (d, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 3,51-3,38 (s, 3H), 2,93-2,81 (dd, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,46-2,29 (dd, 1H), 1,10-1,09 (t, 3H)  
HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 490,1230; encontrado 491,1282 y 491,1316 (M+H)

**Preparación 7j: 4-cloro-5-(3-cloro-1H-indol-4-il)-6-etil-tieno[2,3-d]pirimidina**

La mezcla de 1,099 g de la **Preparación 4v** (3,5 mmol) y 0,572 g de NCS (4,2 mmol) en 20 ml de CCl<sub>4</sub> se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se vertió en hielo picado y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-cloro-5-(3-cloro-1H-indol-4-il)-6-etil-tieno[2,3-d]pirimidina, **Preparación 7j**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,79 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 2,73 (m, 2H), 1,24 (t, 3H)

**Preparación 8a: (E)-4-(Dimetilamino)-1,1-dimetoxi-but-3-en-2-ona**

Se mezclaron 502,1 g de 1,1-dimetoxipropan-2-ona (4,25 mol) y 506,4 g de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-metanamina (4,25 mol) en un matraz de 2 l y se agitó a 105 °C durante 3 horas. El MeOH formado se retiró continuamente mediante destilación. Cuando se detuvo la formación de MeOH (a una temperatura de cabeza 65 °C), la mezcla de reacción se destiló al vacío (disminuyendo la presión lentamente a 30 mbar) para retirar los productos secundarios y los materiales de partida sin reaccionar. El producto en bruto se destiló a 0,1 mbar. Las fracciones se recogieron a una temperatura de cabeza entre 107-118 °C (temperatura del baño 160-165 °C) para dar un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,59 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,25 (s, 6H), 3,09 (s, 3H), 2,78 (s, 3H)

**Preparación 8b: 4-(Dimetoximetil)-2-metilsulfonil-pirimidina**

**Etapa A:** 4-(Dimetoximetil)-2-metilsulfonil-pirimidina

Se disolvieron 198 g de metóxido sódico (3,67 mmol) en 3 l de MeOH y se enfriaron a 0 °C. Se añadieron en porciones 322 g de tiocarbamida (4,23 mol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después, se añadieron gota a gota 488 g de la **Preparación 8a** (2,82 mol) a 0 °C, después se calentó a 70 °C hasta que no se observó más conversión. Se enfrió a t.a., se añadieron gota a gota 237 ml de yoduro de metilo (3,81 mol), manteniendo la temperatura por debajo de 28 °C, y la mezcla resultante se agitó durante una noche a t.a. Se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en 500 ml de Et<sub>2</sub>O, se filtraron a través de una capa de sílice, usando Et<sub>2</sub>O como eluyente. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite de color pardo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,69 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,33 (s, 6H), 2,52 (s, 3H)

**Etapa B: Preparación 8b**

A una solución de 180 g de 4-(dimetoximetil)-2-metilsulfanil-pirimidina (940 mmol) en 1,5 l de metanol y 1,5 l de agua se añadieron en porciones 752 g de Oxone® (peroximonosulfato potásico, 1220 mmol) a -5 °C, después se agitaron a 0 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a la mitad del volumen usando un baño a 30 °C y después la mezcla se filtró y el precipitado se lavó con DCM. El filtrado se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color pardo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,98 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,47 (s, 6H), 3,39 (s, 3H)

**Preparación 9a: clorhidrato de (2R)-2-amino-3-(2-hidroxifenil)propanoato de metilo**

Se agitaron 24,6 g de ácido (2R)-2-amino-3-(2-hidroxifenil)propanoico (136 mmol) a t.a. en 900 ml de una solución de HCl 3 M en metanol durante 40 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida manteniendo la temperatura del baño por debajo de 40 °C. El residuo se trituró con éter dietílico para dar el producto en forma de un polvo brillante de color crema. HRMS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (base libre): 209,1052; encontrado 210,1128 (M+H)

**Preparación 9b: (2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(2-hidroxifenil) propanoato de metilo**

Se suspendieron 16,7 g de la **Preparación 9a** (73,0 mmol) en 180 ml de DCM. Se añadieron 30,5 ml (219 mmol) de TEA y la solución se enfrió usando un baño de agua-hielo. Se añadió lentamente una solución de 15,6 g de bicarbonato de di-terc-butilo (73,0 mmol) en 75 ml de DCM (2,5 horas). La mezcla se agitó durante una noche a t.a. Después, se añadieron 100 ml de agua y la fase orgánica se separó, se lavó con agua, una solución 1 M de HCl y finalmente de nuevo con agua. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto en forma de un aceite.

**Preparación A1: ácido (2R)-2-amino-3-[2-[(2-metilpirazol-3-il)metoxi]fenil] propanoico**

Usando el Procedimiento general IXa y (2-metilpirazol-3-il)metanol como el derivado de alcohol adecuado, se obtuvo la **Preparación A1**. EM (M+H): 276,2

**Preparación A2: ácido (2R)-2-amino-3-[2-[(2-etoxipirimidin-4-il)metoxi]fenil] propanoico**

Usando el Procedimiento general IXa y la **Preparación C1** como el derivado de alcohol adecuado, se obtuvo la **Preparación A2**. EM (M+H): 318,1

**Preparación A3: ácido (2R)-2-amino-3-[2-[(2-butilpirazol-3-il)metoxi]fenil]propanoico**

Usando el Procedimiento general IXa y la **Preparación C2** como el derivado de alcohol adecuado, se obtuvo la **Preparación A3**. EM (M+H): 318,2

**Preparación A4: ácido (2R)-2-amino-3-[2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi] fenil]propanoico**

Usando el Procedimiento general IXa y la **Preparación C3** como el derivado de alcohol adecuado, se obtuvo la **Preparación A4**. EM (M+H): 380,2

**Preparación A5: ácido (2R)-2-amino-3-[2-(2-piridilmetoxi)fenil]propanoico**

Usando el Procedimiento general IXa y 2-piridilmetanol como el derivado de alcohol adecuado, se obtuvo la **Preparación A5**. EM (M+H): 273,1

**Preparación A6: ácido (2R)-2-amino-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoico**

Usando el Procedimiento general IXb y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo como el reactivo de alquilación adecuado, se obtuvo la **Preparación A6**. EM (M+H): 264,1

**Preparación A7: ácido (2R)-2-amino-3-[2-[(2-etilpirazol-3-il)metoxi]fenil]propanoico**

Usando el Procedimiento general IXa y (2-etilpirazol-3-il)metanol como el derivado de alcohol adecuado, se obtuvo la **Preparación A7**. HRMS calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 289,1426, encontrado: 290,1512 (M+H)

**Preparación A8: ácido (2R)-2-amino-3-[2-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il] metoxi]fenil]propanoico**

Usando el Procedimiento general IXa y la **Preparación C8** como el derivado de alcohol adecuado, se obtuvo la **Preparación A8**. EM (M+H): 372,1



**Preparación A9: ácido (2R)-2-amino-3-[2-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etoxi]fenil] propanoico**

Usando el Procedimiento general IXb y 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida como el reactivo de alquilación adecuado, se obtuvo la **Preparación A9**. EM (M+H): 267,1

**Preparación A10: ácido (2R)-2-amino-3-[2-(2-ciclopentiletoxi)fenil]propanoico**

Usando el Procedimiento general IXa y 2-ciclopentiletanol como el derivado de alcohol adecuado, se obtuvo la **Preparación A10**. EM (M+H): 278,2

**Preparación A11: clorhidrato del ácido (2R)-2-amino-3-(2-fenetiloxifenil)propanoico**

Usando el Procedimiento general IXa y 2-feniletanol como el derivado de alcohol adecuado, se obtuvo la **Preparación A11**. EM (M+H): 286,1

**Preparación A12: ácido (2R)-2-amino-3-[2-(3-fenilpropoxi)fenil]propanoico**

Usando el Procedimiento general IXa y 3-fenilpropan-1-ol como el derivado de alcohol adecuado, se obtuvo la **Preparación A12**. EM (M+H): 300,2

**Preparación A13: ácido (2R)-2-amino-3-[2-[(3-clorofenil)metoxi]fenil]propanoico**

Usando el Procedimiento general IXa y (3-clorofenil)metanol como el derivado de alcohol adecuado, se obtuvo la **Preparación A13**. EM (M+H): 306,1

**Preparación A14: ácido (2R)-2-amino-3-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil] propanoico**

Usando el Procedimiento general IXa y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el derivado de alcohol adecuado, se obtuvo la **Preparación A14**. EM (M+H): 308,2

**Preparación A15: ácido (2R)-2-amino-3-[2-(2-dimetilaminoetilo)fenil]propanoico**

Usando el Procedimiento general IXa y 2-(dimetilamino)etanol como el derivado de alcohol adecuado, se obtuvo la **Preparación A15**. EM (M+H): 253,2

**Preparación A16: ácido (2R)-2-amino-3-[2-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]propanoico**

Usando el Procedimiento general IXa y 3-(dimetilamino)propan-1-ol como el derivado de alcohol adecuado, se obtuvo la **Preparación A16**. EM (M+H): 267,2

**Preparación B1: 3-metil-4-(3,3,4,4-tetrametilborolan-1-il)-1H-indol**

Se disolvieron 1,87 g de 4-bromo-3-metil-1H-indol (8,9 mmol), 5,028 g de bis(pinacolato)diboro (19,6 mmol) y 2,65 g de acetato potásico (26,7 mmol) en 35 ml de DMF seca en una atmósfera de argón, después se añadieron 652 mg de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,89 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó hasta que no se observó más conversión. Después, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la **Preparación B1**.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,92 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 2,47 (d, 3H), 1,40 (s, 12H)

HRMS calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>B: 257,1587; encontrado 258,1665 (M+H)

**Preparación B2: 2-Cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenol****Etapa A: (4-Bromo-2-cloro-fenoxi)-trimetil-silano**

Se disolvieron 20,8 g de 4-bromo-2-cloro-fenol (100 mmol) en 150 ml de THF seco, después se añadieron 24,2 g de HMDS (150 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C en una atmósfera de argón durante 1,5 horas, después se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,49 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 0,26 (s, 9H)

**Etapa B: 4-Bromo-2-cloro-3-metil-fenol**

Se añadieron gota a gota 48 ml de una solución de <sup>n</sup>BuLi (120 mmol, 2,5 M en hexanos) a una solución de 12,1 g de DIPA seca (120 mmol) en 250 ml de THF seco a -78 °C en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura, después se añadieron gota a gota 28,0 g de (4-bromo-2-cloro-fenoxi)-trimetil-silano

(100 mmol). Después de 2,5 horas, se añadieron gota a gota 21,3 g de MeI (150 mmol), después el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con 100 ml de una solución de NH<sub>4</sub>OH y 200 ml de una solución de NH<sub>4</sub>Cl, después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La masa oscura resultante se calentó a reflujo con hexano puro varias veces (alícuotas de 150-150 ml) y se decantó dejando un alquitrán de color negro. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, proporcionando 19,0 g de producto en bruto, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,32 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,62 (s, 1H), 2,49 (s, 3H)

**Etapa C: (4-Bromo-2-cloro-3-metil-fenoxi)-trimetil-silano**

Se añadieron 20,8 g de HMDS (129 mmol) a la solución de 19,0 g de 4-bromo-2-cloro-3-metilfenol (86,0 mmol) en 150 ml de THF seco. La mezcla se agitó a 85 °C en una atmósfera de globo de argón durante 1,5 horas y después se concentró a presión reducida. El producto obtenido se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,30 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 2,50 (s, 3H), 0,28 (s, 9H)

**Etapa D: Preparación B2**

Una solución de 25,2 g de (4-bromo-2-cloro-3-metil-fenoxi)-trimetil-silano (86,0 mmol) en 250 ml de THF seco se enfrió a -78 °C en una atmósfera de argón y después se añadieron gota a gota 38 ml de una solución de <sup>n</sup>BuLi (94,6 mmol, 2,5 M en hexanos). Después de 5 minutos, se añadieron gota a gota 19,2 g de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (103 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta t.a. Después, la mezcla se añadió a 200 ml de una solución de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se pasaron a través de una capa de gel de sílice usando hexano y EtOAc como eluyentes. El producto en bruto se recristalizó en una mezcla de EtOAc y hexano para obtener la **Preparación B2**. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,40 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,27 (s, 12H)

**Preparación B3: [2-Cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenoxi]-triisopropil-silano**

**Etapa A: (4-Bromo-2-cloro-fenoxi)-triisopropil-silano**

Se disolvieron 200 g de 4-bromo-2-cloro-fenol (0,97 mol) y 126 ml de TIPSCI (1,18 mol) en 1,6 l de DCM. Se añadieron 167 g de imidazol (2,45 mol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas. Después, los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se disolvió en 1,5 l de EtOAc. La mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La impureza de hidróxido de triisopropilsililo se retiró por destilación (120 °C a 0,01 mmHg). El residuo se filtró a través de un lecho corto de sílice con hexano y se concentró a presión reducida. El producto (aceite incoloro) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,49 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 1,31 (septuplete, 3H), 1,14 (d, 18H)  
EM (EN, 70 eV) m/z (% intensidad relativa, [ion]): 63 (30), 79 (24), 93 (41), 170 (17), 235 (19), 251 (16), 265 (24), 293 (23), 319 (77), 321 (100), 323 (28), 362 (1, [M<sup>+</sup>]).

**Etapa B: (4-Bromo-2-cloro-3-metil-fenoxi)-triisopropil-silano**

Se disolvieron 76,0 ml de DIPA seca (0,54 mol) en 1,2 l de THF seco en una atmósfera de argón y se añadieron gota a gota 51,2 ml de una solución de <sup>n</sup>BuLi (0,512 mol, 10 M en hexanos) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 45 minutos a la misma temperatura. Después, se añadieron gota a gota 178 g de (4-bromo-2-cloro-fenoxi)-triisopropil-silano (0,488 mol) a -78 °C y la suspensión de color blanco se agitó hasta que no se observó más conversión. Después, se añadieron 36,5 ml de MeI (0,586 mmol) a esta temperatura y la mezcla de reacción se agitó durante una noche sin refrigeración adicional. Los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,5 l de EtOAc, se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se filtró a través de un lecho corto de sílice usando hexano como eluyente y se concentró a presión reducida para obtener el producto en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,30 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,32 (septuplete, 3H), 1,14 (d, 18H)

**Etapa C: Preparación B3**

Se disolvieron 178 g de (4-bromo-2-cloro-3-metil-fenoxi)-triisopropil-silano (0,472 mol) en 1,4 l de THF seco en una atmósfera de argón y se añadieron gota a gota 52 ml de solución de <sup>n</sup>BuLi (0,52 mol, 10 M en hexanos) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 5 minutos a esta temperatura. Después, se añadieron 116 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,569 mol) y la mezcla se dejó calentar hasta t.a. Los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,5 l de EtOAc, se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La impureza de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se retiró por destilación (80 °C a 0,01 mmHg). El producto en bruto se trituró en MeOH, proporcionando la **Preparación B3** en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,53 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,34 (s, 12H), 1,32 (m, 3H), 1,12 (d, 18H)

**Preparación B4: 1-[2-[2-Cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazina**

Se disolvieron 10,0 g de la **Preparación B2** (37,2 mmol), 8,7 g de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (60,3 mmol) y 15,8 g de PPh<sub>3</sub> (60,3 mmol) en 100 ml de tolueno seco y después se añadieron gota a gota 27 ml de azodicarboxilato de dietilo (60,3 mmol, solución al 40 % en tolueno). La mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de argón hasta que no se observó más conversión. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y se añadieron 100 ml de Et<sub>2</sub>O. Los cristales de color blanco precipitados se retiraron por filtración y se lavaron con Et<sub>2</sub>O. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando CHCl<sub>3</sub> y MeOH como eluyentes. El aceite de color pardo claro resultante se cristalizó en hexano para dar la **Preparación B4** en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,56 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,50 (s a, 4H), 2,29 (s a, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,29 (s, 12H)

**Preparación B5: 1-[2-[2-Cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]-4-metil-piperazina**

Se disolvieron 10,0 g de la **Preparación B2** (37,2 mmol), 5,366 g de *N,N*-dimetiletanolamina (60,3 mmol) y 15,8 g de PPh<sub>3</sub> (60,3 mmol) en 100 ml de tolueno seco y después se añadieron gota a gota 27 ml de azodicarboxilato de dietilo (60,3 mmol, solución al 40 % en tolueno). La mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de argón hasta que no se observó más conversión. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y se añadieron 100 ml de Et<sub>2</sub>O. Los cristales de color blanco precipitados se retiraron por filtración y se lavaron con Et<sub>2</sub>O. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando CHCl<sub>3</sub> y MeOH como eluyentes. El aceite de color pardo claro resultante se cristalizó en hexano para dar la **Preparación B5**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,56 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,13 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,29 (s, 12H)

**Preparación B6: [4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-metil-fenoxi]-triiisopropil-silano**

**Etapa A: 4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-metil-fenol**

Se agitaron 4,675 g de ácido (4-hidroxi-2-metil-fenil)borónico (30,76 mmol), 3,204 de neopentil glicol (32,9 mmol), Amberlyst 15H<sup>+</sup> y 150 ml de 2-Me-THF a t.a. en una atmósfera de N<sub>2</sub> hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-metil-fenol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,64 (m, 1H), 6,60 (m, 2H), 5,23 (s a, 1H), 3,75 (s, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,01 (s, 6H)

**Etapa B: Preparación B6**

Se disolvieron 30,76 mmol de 4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-metil-fenol, 8,56 ml de TIPSCI (40 mmol) y 4,19 g de imidazol (61,52 mmol) en 100 ml de DCM y se agitaron a t.a. en una atmósfera de N<sub>2</sub> hasta que no se observó más conversión. Se retiró clorhidrato de imidazol por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la **Preparación B6**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,62 (d, 1H), 6,68-6,66 (m, 2H), 3,76 (s, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,32-1,21 (m, 3H), 1,11 (d, 18H), 1,03 (s, 6H)

**Preparación B7: 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano**

Se disolvieron 2,362 g de 2,6-dibromo-tolueno (9,45 mmol) en 10 ml de THF seco en una atmósfera de N<sub>2</sub> y la mezcla se enfrió a -78 °C. Después, se añadieron gota a gota 5,2 ml de nBuLi (2,0 M en pentano, 10,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después, se añadieron gota a gota 2,31 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (11,3 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta t.a. Se agitó hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se inactivó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl, después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener la **Preparación B7**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,67 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,29 (s, 12H)

**Preparación C1: (2-etoxipirimidin-4-il)metanol**

**Etapa A: 4-(dimetoximetil)-2-etoxi-pirimidina**

Se disolvieron 1500 mg de la **Preparación 8b** (6,46 mmol) en 60 ml de etanol, después se añadieron gota a gota 527 mg de etóxido sódico (7,75 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 hora. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para dar 4-(dimetoximetil)-2-etoxi-pirimidina. EM (M+H): 199,2

**Etapa B: Preparación C1**

Usando el Procedimiento General Va y 4-(dimetoximetil)-2-etoxi-pirimidina como el acetal adecuado, se obtuvo la **Preparación C1**. EM (M+H): 155,2

**Preparación C2: (1-Butil-1H-pirazol-5-il)metanol**

Usando el Procedimiento General Vb y 1-butilpirazol como el alquil pirazol adecuado, se obtuvo la **Preparación C2**.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,30 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,06 (t, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,88 (t, 3H)  
EM (M+H): 155,2

**Preparación C3: [2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metanol**

10

**Etapa A: 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirimidina**

Usando el Procedimiento General Vc y sal de ácido acético de 2-metoxibenzamidina como la sal de amidina adecuada, se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirimidina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,93 (d, 1H), 7,55-7,44 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,37 (s, 6H)

15

**Etapa B: Preparación C3**

Se disolvieron 261 mg de 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirimidina (1,0 mmol) en 2 ml de HCl en dioxano (solución 4 M), después se añadieron 2 ml de agua y esta mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, después se añadieron en porciones 320 mg de NaOH (8,0 mmol). El pH se ajustó a 8 usando una solución al 10 % de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, después se añadieron 76 mg de borohidruro sódico (2,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para dar la **Preparación C3**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,84 (d, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 5,66 (t, 1H), 4,58 (d, 2H), 3,75 (s, 3H)

20

25

**Preparación C4: (1-terc-Butil-1H-pirazol-5-il)metanol**

30

**Etapa A: 1-terc-butil-5-(dimetoximetil)-1H-pirazol**

Usando el Procedimiento General Vd y clorhidrato de terc-butilhidrazina como el clorhidrato de hidrazina adecuado, se obtuvo 1-terc-butil-5-(dimetoximetil)-1H-pirazol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,34 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,24 (s, 6H), 1,57 (s, 9H)

35

*Nota:* también se obtuvo 1-terc-butil-3-(dimetoximetil)-1H-pirazol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,75 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,24 (s, 6H), 1,50 (s, 9H)

**Etapa B: Preparación C4**

40

Usando el Procedimiento General Ve y 1-terc-butil-5-(dimetoximetil)-1H-pirazol como el acetal adecuado, se obtuvo la **Preparación C4**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,27 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,61 (d, 2H), 1,56 (s, 9H)

**Preparación C5: [2-(2-metoxietil)pirimidin-4-il]metanol**

45

**Etapa A: 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxietil)pirimidina**

Usando el Procedimiento General Vc y clorhidrato de 3-metoxipropanamidina como el clorhidrato de amidina adecuado, se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxietil)pirimidina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,78 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,80 (t, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,22 (s, 3H), 3,11 (t, 2H)

50

*Nota:* también se obtuvo 2-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-etanamina. EM (M+H): 226,2

**Etapa B: Preparación C5**

55

Usando el Procedimiento General Va y 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxietil)pirimidina como el acetal adecuado, se obtuvo la **Preparación C5**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,70 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,60 (t, 1H), 4,52 (d, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,06 (t, 2H)

**Preparación C6: [1-(2,2,2-Trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]metanol**

60

**Etapa A: 5-(dimetoximetil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ol**

Usando el Procedimiento General Vd en ausencia de metóxido sódico y usando etanol en lugar de metanol y 2,2,2-trifluoroetilhidrazina (70 %p/pen agua) como la hidrazina adecuada, se obtuvo 5-(dimetoximetil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6,83 (t, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,40 (d, 6H), 2,88 (m, 1H), 2,50 (m, 1H)

65

Etapa B: Preparación C6

Usando el Procedimiento General Ve y 5-(dimetoximetil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ol como el acetal adecuado, se obtuvo la **Preparación C6**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,48 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,46 (t, 1H), 5,08 (c, 2H), 4,56 (d, 2H)

**Preparación C7: (2-(Morfolin-4-il)pirimidin-4-il)metanol**Etapa A: 4-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]morfolina

Se disolvieron 25,0 g de la **Preparación 8b** (107,6 mmol) en 161 ml de morfolina y la mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Después, se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]morfolina.

Etapa B: Preparación C7

Usando el Procedimiento General Va y 4-[4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il]morfolina como el acetal adecuado, se obtuvo la **Preparación C7**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,35 (d, 1H), 6,75 (dm, 1H), 5,431 (t, 1H), 4,36 (dm, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,63 (m, 4H)

**Preparación C8: [2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metanol**Etapa A: 4-(dimetoximetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidina

Se disolvieron 5,00 g de la **Preparación 8b** (21,5 mmol) en 54 ml de acetonitrilo seco, después se añadieron 5,95 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43,1 mmol) y 3,24 g de 2,2,2-trifluoroetanol (32,3 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C hasta que no se observó más conversión. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, el sólido se lavó con EtOAc, después el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para dar 4-(dimetoximetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,74 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,05 (c, 2H), 3,34 (s, 6H)

Etapa B: Preparación C8

Usando el Procedimiento General Va y 4-(dimetoximetil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidina como el acetal adecuado, se obtuvo la **Preparación C8**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,65 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,69 (t, 1H), 5,02 (c, 2H), 4,51 (d, 2H)

**Preparación C9: [2-(2-Fluorofenil)pirimidin-4-il]metanol**Etapa A: 2-Fluoro-N'-hidroxi-benzamidina

La mezcla de 11,48 g de clorhidrato de hidroxilamina (165 mmol), 13,87 g de NaHCO<sub>3</sub> (165 mmol) y 120 ml de MeOH se agitó a t.a. durante 30 minutos. Después, se añadieron 10 g de 2-fluorobenzonitrilo (82,6 mmol) y la mezcla se agitó a 75 °C hasta que no se observó más conversión. El disolvente se evaporó parcialmente a presión reducida, el residuo se filtró, se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se concentraron a presión reducida para dar 2-fluoro-N'-hidroxi-benzamidina.

Etapa B: 2-Fluorobenzamidina

Se disolvieron 12,67 g de 2-fluoro-N'-hidroxi-benzamidina (81,55 mmol) en 300 ml de AcOH a 0 °C y se añadieron 9,24 ml de Ac<sub>2</sub>O (97,86 mmol). La mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Después, se añadieron 630 mg de Pd al 10 %/C y la mezcla se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> (4 bares) hasta que no se observó más conversión. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener acetato de 2-fluorobenzamidina. EM (M(base libre)+H): 139,4

Etapa C: 4-(Dimetoximetil)-2-(2-fluorofenil)pirimidina

Usando el Procedimiento General Vc y 2-fluorobenzamidina como la amidina adecuada, se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-(2-fluorofenil)pirimidina. EM (M+H): 249,2

Etapa D: Preparación C9

Usando el Procedimiento General Va y 4-(dimetoximetil)-2-(2-fluorofenil)pirimidina como el acetal adecuado, se obtuvo la **Preparación C9**. EM (M+H): 205,2

**Preparación C10: [2-[2-(2-metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il]metanol**Etapa A: N'-Hidroxi-2-metoxietoxi-benzamidina

5 Se disolvieron 2 equiv. de clorhidrato de hidroxilamina en MeOH (1 ml/mmol), después se añadieron 2 equiv. de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se agitó a t.a. durante 20 minutos, después se añadió 1 equiv. de 2-metoxietoxi-benzonitrilo y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo hasta que no se observó más conversión. El MeOH se evaporó parcialmente, el residuo se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La N'-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)benzamidina obtenida se usó sin purificación adicional.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,48 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,94 (td, 1H), 5,65 (s a, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,31 (s, 3H)  
EM (M+H): 211,2

Etapa B: 2-metoxietoxi-benzamidina

15 Se disolvieron 8,22 g de N'-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)benzamidina (39,1 mmol) en 80 ml de AcOH a 0 °C, después se añadieron gota a gota 4,43 ml de Ac<sub>2</sub>O (46,92 mmol). La mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Se añadieron 575 mg de Pd al 10 %/C y la mezcla se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> (4 bares) hasta que no se observó más conversión. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener acetato de 2-(2-metoxietoxi)benzamidina. EM (M+H): 195,2

Etapa C: 4-(Dimetoximetil)-2-[2-metoxietoxi-fenil]pirimidina

25 Usando el Procedimiento general Vc y acetato de 2-(2-metoxietoxi)benzamidina como la sal de amidina adecuada, se obtuvo 4-(dimetoximetil)-2-[2-metoxietoxi-fenil]pirimidina.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,92 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,36 (s, 6H), 3,20 (s, 3H)  
EM (M+H): 305,0

Etapa D: Preparación C10

35 Usando el Procedimiento General Va y 4-(dimetoximetil)-2-[2-metoxietoxi-fenil]pirimidina como el acetal adecuado, se obtuvo la **Preparación C10**.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,84 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (td, 1H), 5,64 (t, 1H), 4,58 (d, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,21 (s, 3H)  
EM (M+H): 261,0

45 **Ejemplo 1:** N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metoxi-D-fenilalanina y

45 **Ejemplo 2:** N-[(5R<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metoxi-D-fenilalanina

50 Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7a** como el derivado de fenol adecuado y metanol como el alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 1** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 689,2240, encontrado: 345,6182 (M+2H)

El **Ejemplo 2** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 689,2240, encontrado: 345,6185 (M+2H)

55 **Ejemplo 3:** N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il) metoxi]-D-fenilalanina

60 Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7ad2** como el derivado de fenol adecuado y (2-metilpirazol-3-il)metanol como el alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 3**. HRMS calculado para C<sub>40</sub>H<sub>41</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S: 769,2613, encontrado: 385,6378 (M+2H)

60 **Ejemplo 4:** N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[(2-etoxipirimidin-4-il) metoxi]-D-fenilalanina y

65 **Ejemplo 5:** N-[(5R<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[(2-etoxipirimidin-4-il) metoxi]-D-fenilalanina

Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7a** como el derivado de fenol adecuado y la **Preparación C1** como el alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustada con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes, se obtuvo el **Ejemplo 4** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>42</sub>H<sub>43</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 811,2719, encontrado: 406,6417 (M+2H)

El **Ejemplo 5** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>42</sub>H<sub>43</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 811,2719, encontrado: 406,6436 (M+2H)

**Ejemplo 6: 2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]-N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7ad2** como el derivado de fenol adecuado y la **Preparación C2** como el alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 6**. HRMS calculado para C<sub>43</sub>H<sub>47</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S: 811,3082, encontrado: 406,6616 (M+2H)

**Ejemplo 7: N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi]-D-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7ad2** como el derivado de fenol adecuado y la **Preparación C3** como el alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 7**. HRMS calculado para C<sub>47</sub>H<sub>45</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 873,2875, encontrado: 437,6498 (M+2H)

**Ejemplo 8: N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metoxi-D-fenilalanina y**

**Ejemplo 9: N-[(5R<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metoxi-D-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General Ic y la **Preparación 4b** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (2R)-2-amino-3-(2-metoxifenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 8** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 661,2126, encontrado: 662,2203 (M+H). El **Ejemplo 9** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 661,2126, encontrado: 662,2203 (M+H)

**Ejemplo 10: 2-cloro-N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina, diastereoisómero 1**

Usando el Procedimiento General Ic y la **Preparación 4b** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (2R)-2-amino-3-(2-clorofenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 10** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 665,1630, encontrado: 666,1670 (M+H)

**Ejemplo 11: 2-carbamoil-N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

Etapa A: 5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-4-fluoro-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidina

Una mezcla de 150 mg de la **Preparación 4b** (0,3 mmol) y 380 mg de fluoruro de plata (3,0 mmol) en 6 ml de tolueno se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Después, se enfrió a t.a. y los componentes inorgánicos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B: **Ejemplo 11**

Una mezcla de 316 mg de 5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-4-fluoro-6-(2-furil)tieno[2,3-d]pirimidina (0,65 mmol), 271 mg de ácido (2R)-2-amino-3-(2-carbamoilfenil)propanoico (1,30 mmol) y 424 mg de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,30 mmol) en 6 ml de DMSO se agitó a 40 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua, el pH se ajustó a 5 usando una solución 1 M de HCl y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. El diastereómero de elusión más temprana se recogió como **Ejemplo 11**. HRMS calculado para C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 674,2078, encontrado: 675,2146 (M+H)

**Ejemplo 12:** *N*-[**(5S<sub>a</sub>)**-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-(piridin-2-ilmetoxi)-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 13:** *N*-[**(5R<sub>a</sub>)**-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-(piridin-2-ilmetoxi)-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General Ic y la **Preparación 4b** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y la **Preparación A5** como el derivado de aminoácido adecuado, El **Ejemplo 12** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 738,2391, encontrado: 370,1269 (M+2H)  
se obtuvo el **Ejemplo 13** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 738,2391, encontrado: 370,1263 (M+2H)

**Ejemplo 14:** *N*-[**(5S<sub>a</sub>)**-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-hidroxi-*D*-fenilalanina

Etapa A: ácido (2*R*)-2-[[**(5S<sub>a</sub>)**-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoico

Usando el Procedimiento General Ic y la **Preparación 4a** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-hidroxifenil)propanoico, se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía HILIC. Se obtuvo ácido (2*R*)-2-[[**(5S<sub>a</sub>)**-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoico como el diastereoisómero de elusión posterior. EM (M+H): 708,0

Etapa B: *Ejemplo 14*

Usando el Procedimiento general IIIb y ácido (2*R*)-2-[[**(5S<sub>a</sub>)**-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxi fenil)propanoico como el derivado de 6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidina adecuado y 2-(5-fluoro-2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de éster borónico adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 14**. HRMS calculado para C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 665,1875, encontrado: 333,6012 (M+2H)

**Ejemplo 15:** *N*-[**(5R<sub>a</sub>)**-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-metoxi-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 16:** *N*-[**(5S<sub>a</sub>)**-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-metoxi-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4c** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-metoxifenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, el **Ejemplo 15** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 679,2031, encontrado: 680,2100 (M+H)  
se obtuvo el **Ejemplo 16** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 679,2031, encontrado: 680,2092 (M+H)

**Ejemplo 17:** *N*-[**(5S<sub>a</sub>)**-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-*D*-fenilalanina

Etapa A: (2*R*)-2-[[**(5S<sub>a</sub>)**-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo

Se disolvieron 876 mg de ácido (2*R*)-2-[[**(5S<sub>a</sub>)**-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoico (1,24 mmol) en 5 ml de etanol, después se añadieron 0,05 ml de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua, el pH se ajustó a 5 usando una solución 1 M de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[[**(5S<sub>a</sub>)**-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo. EM (M+H): 736,1

Etapa B: (2*R*)-2-[[**(5S<sub>a</sub>)**-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil] propanoato de etilo

Se disolvieron 648 mg de (2*R*)-2-[[**(5S<sub>a</sub>)**-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo (0,88 mmol) en 10 ml de DMF, después se añadieron 415 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,00 mmol) y 348 mg de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,50 mmol) a t.a. La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por



cromatografía ultrarrápida usando DCM y metanol como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[[[(5*S<sub>a</sub>*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodo-tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]amino]-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoato de etilo. EM (M+H): 818,1

5 Etapa C: Ejemplo 17

Se hidrolizó (2*R*)-2-[[[(5*S<sub>a</sub>*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoato de etilo de acuerdo con el Procedimiento general VII para dar ácido (2*R*)-2-[[[(5*S<sub>a</sub>*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il] amino]-3-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propanoico. Este compuesto se usó como el derivado de 6-yodo-tieno[2,3-*d*]pirimidina adecuado y se convirtió en el **Ejemplo 17** de acuerdo con el Procedimiento General IIIb, usando 2-(5-fluoro-2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido borónico adecuado. HRMS calculado para C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 747,1905, encontrado: 374,6006 (M+2H)

15 **Ejemplo 18:** *N*-[[[(5*R<sub>a</sub>*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-(piridin-2-ilmetoxi)-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 19:** *N*-[[[(5*S<sub>a</sub>*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-(piridin-2-ilmetoxi)-*D*-fenilalanina

20 Usando el Procedimiento General Ic y la **Preparación 4c** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y la **Preparación A5** como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 18** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>39</sub>H<sub>38</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 756,2296, encontrado: 379,1230 (M+2H) el **Ejemplo 19** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>39</sub>H<sub>38</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 756,2296, encontrado: 379,1230 (M+2H)

**Ejemplo 20:** *N*-[[[(5*S<sub>a</sub>*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]-*D*-fenilalanina

30 Usando el Procedimiento General IIIb y la **Preparación 5b** como el derivado de 6-yodo-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y 2-(5-fluoro-2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 20**. HRMS calculado para C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 759,2406, encontrado: 380,6271 (M+2H)

35 **Ejemplo 21:** *N*-[[[(5*S<sub>a</sub>*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]-*D*-fenilalanina

40 Usando el Procedimiento General IIIb y la **Preparación 5c** como el derivado de 6-yodo-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y 2-(5-fluoro-2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 21**. HRMS calculado para C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 773,2562, encontrado: 387,6358 (M+2H)

**Ejemplo 22:** *N*-[[[(5*S<sub>a</sub>*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[(2-etoxipirimidin-4-il)metoxi]-*D*-fenilalanina

45 Usando el Procedimiento General Ic y la **Preparación 4c** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y la **Preparación A2** como el derivado de aminoácido adecuado, el **Ejemplo 22** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>40</sub>H<sub>41</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 801,2512, encontrado: 401,6326 (M+2H)

**Ejemplo 23:** 2-[(1-butil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]-*N*-[[[(5*R<sub>a</sub>*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

50 **Ejemplo 24:** 2-[(1-butil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]-*N*-[[[(5*S<sub>a</sub>*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

55 Usando el Procedimiento General Ic y la **Preparación 4c** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y la **Preparación A3** como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 23** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>41</sub>H<sub>45</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 801,2875, encontrado: 401,6502 (M+2H) el **Ejemplo 24** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>41</sub>H<sub>45</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 801,2875, encontrado: 401,6505 (M+2H)

60 **Ejemplo 25:** *N*-[[[(5*R<sub>a</sub>*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2,2,2-trifluoro etoxi)pirimidin-4-il]metoxi]-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 26:** *N*-[[[(5*S<sub>a</sub>*)-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2,2,2-trifluoro etoxi)pirimidin-4-il]metoxi]-*D*-fenilalanina

65 Usando el Procedimiento General Ic y la **Preparación 4c** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado

y la **Preparación A8** como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 25** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{40}H_{38}ClF_4N_7O_6S$ : 855,2228, encontrado: 428,6181 (M+2H)  
 el **Ejemplo 26** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{40}H_{38}ClF_4N_7O_6S$ : 855,2228, encontrado: 428,6193 (M+2H)

5 **Ejemplo 27:** *N*-[(5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi]-*D*-fenilalanina

10 *Etapa A:* (2*R*)-2-[[[(5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(5-fluoro-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil) propanoato de etilo

15 Se disolvieron 0,97 g del **Ejemplo 14** (1,46 mmol) en 15 ml de una solución de HCl (1,25 M en EtOH) y se agitaron a 40 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a t.a., se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH como eluyentes para obtener (2*R*)-2-[[[(5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluoro-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,48 (s a, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,01 (td, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,64 (t, 1H), 6,41 (d, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,56 (t, 1H), 5,08 (d, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,07 (dd, 1H), 2,81 (t, 2H), 2,56 (a, 4H), 2,36 (dd, 1H), 2,32 (a, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,91 (s, 3H)  
 EM (M+H): 694,2

25 *Etapa B: Ejemplo 27*

Usando el Procedimiento General VI y (2*R*)-2-[[[(5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluoro-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-hidroxifenil)propanoato de etilo como el derivado de fenol adecuado y la **Preparación C3** como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 27**. HRMS calculado para  $C_{45}H_{43}ClFN_7O_6S$ : 863,2668, encontrado: 432,6414 (M+2H)

30 **Ejemplo 28:** *N*-[(5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-hidroxi-*D*-fenilalanina

35 *Etapa A:* 2-[2-cloro-4-[4-cloro-6-(5-fluoro-2-furil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-3-metil-fenoxi]-*N,N*-dimetil-etanamina

Usando el Procedimiento General IIIb y la **Preparación 4e** como el derivado de 6-yodo-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y 2-(5-fluoro-2-furil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo 2-[2-cloro-4-[4-cloro-6-(5-fluoro-2-furil) tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-3-metil-fenoxi]-*N,N*-dimetil-etanamina.

40 *Etapa B: Ejemplo 28*

Usando el Procedimiento General Ib y 2-[2-cloro-4-[4-cloro-6-(5-fluoro-2-furil)tieno[2,3-*d*] pirimidin-5-il]-3-metil-fenoxi]-*N,N*-dimetil-etanamina como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*]pirimidina adecuado y 2-hidroxi-*D*-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, el **Ejemplo 28** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{30}H_{28}ClFN_4O_5S$ : 610,1453, encontrado: 611,1503 (M+H)

45 **Ejemplo 29:** *N*-[(5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(tiofen-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-3-piridin-2-il-*D*-alanina y

50 **Ejemplo 30:** *N*-[(5*R<sub>a</sub>*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(tiofen-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-3-piridin-2-il-*D*-alanina

Usando el Procedimiento General Ic y la **Preparación 4g** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-piridil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 29** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{32}H_{33}ClN_6O_3S_2$ : 648,1744, encontrado: 649,1811 (M+H)

60 el **Ejemplo 30** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{32}H_{33}ClN_6O_3S_2$ : 648,1744, encontrado: 649,1816 (M+H)

65 **Ejemplo 31:** *N*-[(5*R<sub>a</sub>*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(tiofen-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-3-ciclohexil-*D*-alanina y

**Ejemplo 32: *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(tiofen-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-3-ciclohexil-*D*-alanina**

Usando el Procedimiento General Ic y la **Preparación 4 g** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-ciclohexil-propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 31** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 653,2261, encontrado: 327,6194 (M+2H)

el **Ejemplo 32** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 653,2261, encontrado: 327,6195 (M+2H)

**Ejemplo 33: *N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(tiofen-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-fluoro-*D*-fenilalanina y****Ejemplo 34: *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(tiofen-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-fluoro-*D*-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General Ic y la **Preparación 4 g** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-fluorofenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, el **Ejemplo 33** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 665,1697, encontrado: 666,1776 (M+H)

se obtuvo el **Ejemplo 34** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 665,1697, encontrado: 666,1776 (M+H)

**Ejemplo 35: *N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(tiofen-3-il)tieno [2,3-*d*]pirimidin-4-il]-3-piridin-2-il-*D*-alanina y****Ejemplo 36: *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-(tiofen-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-3-piridin-2-il-*D*-alanina**

Usando el Procedimiento General Ic y la **Preparación 4h** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-piridil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 35** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 635,1428, encontrado: 636,1499 (M+H)

el **Ejemplo 36** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 635,1428, encontrado: 636,1508 (M+H)

**Ejemplo 37: 2-(aminometil)-*N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il) etoxi]fenil}-6-(tiofen-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y****Ejemplo 38: 2-(aminometil)-*N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il) etoxi]fenil}-6-(tiofen-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General Ic y la **Preparación 4h** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-[2-(aminometil)fenil]propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 37** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 663,1741, encontrado: 664,1808 (M+H)

el **Ejemplo 38** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 663,1741, encontrado: 664,1825 (M+H)

**Ejemplo 39: *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-metoxi-*D*-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7b** como el derivado de fenol adecuado y metanol como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 39**. HRMS calculado para C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 633,2176, encontrado: 317,6163 (M+2H)

**Ejemplo 40: 2-[(1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]-*N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7b** como el derivado de fenol adecuado y la **Preparación C4** como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 40**. HRMS calculado para C<sub>40</sub>H<sub>46</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S: 755,3021; encontrado: 378,6573 (M+2H)

**Ejemplo 41:** *N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxietil) pirimidin-4-il]metoxi]-D-fenilalanina*

Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7b** como el derivado de fenol adecuado y la **Preparación C5** como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 41**. HRMS calculado para C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 769,2813, encontrado: 385,6476 (M+2H).

**Ejemplo 42:** *N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-il]metoxi]-D-fenilalanina*

Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7b** como el derivado de fenol adecuado y la **Preparación C6** como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 42**. HRMS calculado para C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S: 781,2425, encontrado: 391,6300 (M+2H)

**Ejemplo 43:** *N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(morfolin-4-il) pirimidin-4-il]metoxi]-D-fenilalanina*

Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7b** como el derivado de fenol adecuado y la **Preparación C7** como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 43**. HRMS calculado para C<sub>41</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>5</sub>S: 796,2922, encontrado: 399,1546 (M+2H)

**Ejemplo 44:** *N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il]metoxi]-D-fenilalanina*

Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7b** como el derivado de fenol adecuado y la **Preparación C8** como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 44**. HRMS calculado para C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 809,2374, encontrado: 405,6262 (M+2H)

**Ejemplo 45:** *N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi]-D-fenilalanina*

Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7b** como el derivado de fenol adecuado y la **Preparación C3** como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 45**. HRMS calculado para C<sub>44</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 817,2813, encontrado: 409,6494 (M+2H)

**Ejemplo 46:** *N-[(5S<sub>a</sub>)-5-13-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-5-il] metoxi]-D-fenilalanina*

Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7c** como el derivado de fenol adecuado y la **Preparación C6** como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 46**. HRMS calculado para C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 726,2003, encontrado: 727,2092 (M+H)

**Ejemplo 47:** *N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il] metoxi]-D-fenilalanina*

Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7c** como el derivado de fenol adecuado y la **Preparación C7** como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 47**. HRMS calculado para C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 741,2500, encontrado: 371,6331 (M+2H)

**Ejemplo 48:** *N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi] -2-metilfenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]metoxi]-D-fenilalanina*

Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7c** como el derivado de fenol adecuado y la **Preparación C8** como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 48**. HRMS calculado para C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 754,1952, encontrado: 755,1971 (M+H)

**Ejemplo 49:** *N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il] metoxi]-D-fenilalanina*

Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7c** como el derivado de fenol adecuado y la **Preparación C3** como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 49**. HRMS calculado para C<sub>41</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 762,2391, encontrado: 371,6323 (M+2H)

**Ejemplo 50: N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-{[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il] metoxi]-D-fenilalanina**

*Etapa A:* (2R)-2-[[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo

Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7d** como el derivado de fenol adecuado y la **Preparación C9** como el derivado de alcohol adecuado, se obtuvo (2R)-2-[[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il] metoxi]fenil]propanoato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,84 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,95 (td, 1H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,39-7,24 (m, 8H), 7,13 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 5,29-5,15 (m, 3H), 4,16 (c, 2H), 3,63 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 1,19 (t, 3H)

*Etapa B:* (2R)-2-[[5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo

Se disolvieron 1 equiv. de (2R)-2-[[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo 1,2 equiv. de la **Preparación B5** en dioxano (5 ml/mmol), después se añadieron 5 %mol de AtaPhos, 3 equiv. de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y agua (5 ml/mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C en una atmósfera de argón hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-2-[[5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil] propanoato de etilo como una mezcla de diaestereoisómeros. EM (M+H): 834,6

*Etapa C: Ejemplo 50*

Usando el Procedimiento General VII y (2R)-2-[[5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetil oxo)-2-metil-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-fluorofenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo como el derivado de éster adecuado, el **Ejemplo 50** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>43</sub>H<sub>37</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 806,2254, encontrado: 807,2343 (M+H)

**Ejemplo 51: N-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-{[2-(2-metoxietoxi)fenil] pirimidin-4-il]metoxi]-D-fenilalanina**

*Etapa A:* (2R)-2-[[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo

Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7d** como el derivado de fenol adecuado y la **Preparación C10** como el derivado de alcohol adecuado, se obtuvo (2R)-2-[[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-metoxietoxi)fenil] pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,80 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 3H), 7,46-7,23 (m, 7H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,94 (t, 1H), 5,28-5,23 (m, 1H), 5,19 (dd, 2H), 4,18-4,11 (m, 4H), 3,61-3,57 (m, 3H), 3,27 (dd, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,19 (t, 3H)

*Etapa B:* (2R)-2-[[5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-metoxietoxi)fenil] pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo

Se disolvieron 1 equiv. de (2R)-2-[[5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo y 1,2 equiv. de la **Preparación B5** en dioxano (5 ml/mmol), después se añadieron 5 %mol de AtaPhos, 3 equiv. de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y agua (5 ml/mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C en una atmósfera de argón hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH como eluyentes para obtener (2R)-2-[[5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetiloxi)-2-metil-fenil]-6-(4-fluorofenil) tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il] metoxi]fenil]propanoato de etilo como una mezcla de diaestereoisómeros. EM (M+H): 890,6

*Etapa C: Ejemplo 51*

Usando el Procedimiento General VII y (2R)-2-[[5-[3-cloro-4-(2-dimetilaminoetil oxo)-2-metil-fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-[2-[[2-(2-metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoato de etilo como el derivado de éster adecuado, el **Ejemplo 51** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>46</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 862,2716, encontrado: 432,1442 (M+2H)

**Ejemplo 52:** *N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-(3,5-dicloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 53:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-(3,5-dicloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

- 5 Usando el Procedimiento General VII y la **Preparación 7f** como el derivado de éster adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. El **Ejemplo 52** se obtuvo como el diastereómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 501,0681, encontrado: 502,0755 (M+H)  
 El **Ejemplo 53** se obtuvo como el diastereómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S:  
 10 501,0681, encontrado: 502,0772 (M+H)

**Ejemplo 54:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3,5-dicloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

- 15 **Ejemplo 55:** *N*-[(*S**R*<sub>a</sub>)-5-{3,5-dicloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

- Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7f** como el derivado de fenol adecuado y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, el **Ejemplo 54** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 627,1838, encontrado: 628,1935 (M+H)  
 20 se obtuvo el **Ejemplo 55** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 627,1838, encontrado: 628,1932 (M+H)

- 25 **Ejemplo 56:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-[3-cloro-4-(2-hidroxietoxi)-2-metilfenil]-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

- Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7gd1** como el derivado de fenol adecuado y 10 equiv. de etilenglicol como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 56**. HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 511,1333, encontrado:  
 30 512,1390 (M+H)

**Ejemplo 57:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-[4-(carboxi metoxi)-3-cloro-2-metilfenil]-6-etiltieno [2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

- Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7gd1** como el derivado de fenol adecuado y 2-hidroxi-*N,N*-dimetilacetamida como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 57**. HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 525,1125, encontrado:  
 35 526,1217 (M+H)

- 40 **Ejemplo 58:** *N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*L*-fenilalanina y

**Ejemplo 59:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-13-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil]-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*L*-fenilalanina

- 45 Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7g** como el derivado de fenol adecuado y 2-(dimetilamino)etanol como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 58** como el diastereoisómero de elusión más temprana.  
 50 HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 538,1805, encontrado: 539,1869 (M+H)  
 el **Ejemplo 59** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 538,1805, encontrado: 539,1866 (M+H)

- 55 **Ejemplo 60:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-metilfenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

- Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7gd1** como el derivado de fenol adecuado y 3-(dimetilamino)propanol como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 60**. HRMS calculado para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 552,1962,  
 60 encontrado: 553,2036 (M+H)

**Ejemplo 61:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

- 65 Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7gd1** como el derivado de fenol adecuado y 2-morfolinoetanol como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento

General VII, se obtuvo el **Ejemplo 61**. HRMS calculado para  $C_{30}H_{33}ClN_4O_4S$ : 580,1911, encontrado: 581,1981 (M+H)

**Ejemplo 62:** *N*-((5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*D*-fenilalanina y

5 **Ejemplo 63:** *N*-((5*R*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*D*-fenilalanina

10 Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7g** como el derivado de fenol adecuado y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 62** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{31}H_{36}ClN_5O_3S$ : 593,2227, encontrado: 594,2313 (M+H)

15 el **Ejemplo 63** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{31}H_{36}ClN_5O_3S$ : 593,2227, encontrado: 594,2304 (M+H)

**Ejemplo 64:** *N*-((5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-6-etiltieno [2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*D*-fenilalanina

20 Usando el Procedimiento General VI y la **Preparación 7gd1** como el derivado de fenol adecuado y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ol como el derivado de alcohol adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo el **Ejemplo 64**. HRMS calculado para  $C_{32}H_{38}ClN_5O_3S$ : 607,2384, encontrado: 608,2444 (M+H)

25 **Ejemplo 65:** *N*-((5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[5-(metoxicarbonil)-4-metilfuran-2-il]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2-metoxi-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 66:** *N*-((5*R*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-[5-(metoxicarbonil)-4-metilfuran-2-il]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2-metoxi-*D*-fenilalanina

30 **Etapa A:** [4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-trimetil-estano

35 Se disolvieron 1,97 g de 4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno [2,3-*d*]pirimidina (4,50 mmol, de la Etapa A de la **Preparación 4a**) en 40 ml de THF seco en una atmósfera de  $N_2$ , y la mezcla se enfrió a -78 °C. Después, se añadieron 4,5 ml de LDA (9 mmol, solución 2 M en heptano, THF y etil benceno) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Después, se añadieron 13,5 ml de una solución de  $Me_3SnCl$  (13,5 mmol, 1 M en hexano) y la mezcla se dejó calentar hasta t.a. Después, la mezcla se diluyó con una solución cc. de  $NH_4Cl$  y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Después, se disolvió en 60 ml de EtOAc y se añadieron 40 ml de una solución saturada de NaF, y esta se agitó a t.a. durante una noche. Después, se filtró, las fases del filtrado se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH como eluyentes para obtener [4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-trimetil-estano. HRMS calculado para  $C_{23}H_{30}N_4OSCl_2Sn$ : 600,0539, encontrado: 601,0584 (M+H)

45 **Etapa B:** 5-[4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-3-metil-furan-2-carboxilato de metilo

50 Se agitaron 900 mg de [4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-trimetil-estano (1,50 mmol), 657 mg de 5-bromo-3-metil-furan-2-carboxilato de metilo (3 mmol), 29 mg de CuI (0,15 mmol), 29 mg de  $Pd(PhCN)_2Cl_2$  (0,075 mmol), 46 mg de  $Ph_3As$  (0,15 mmol) y 2 ml de NMP a 100 °C hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaF. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando DCM y MeOH como eluyentes para obtener 5-[4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-3-metil-furan-2-carboxilato de metilo. HRMS calculado para  $C_{27}H_{28}Cl_2N_4O_4S$ : 574,1208, encontrado: 575,1263 (M+H)

**Etapa C:** **Ejemplo 65**

60 Usando el Procedimiento General Ib y 5-[4-cloro-5-[3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi]fenil]tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il]-3-metil-furan-2-carboxilato de metilo como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*]pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-metoxifenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 65** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{37}H_{40}ClN_5O_7S$ : 733,23369, encontrado: 367,6263 (M+2H)

65 el **Ejemplo 66** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{37}H_{40}ClN_5O_7S$ : 733,23369, encontrado: 367,6223 (M+2H)

**Ejemplo 67: N-[6-etil-5-(3-hidroxi-2-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General IId y la **Preparación 3a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 67** como una mezcla de diaestereoisómeros. HRMS calculado para  $C_{24}H_{23}N_3O_3S$ : 433,1460, encontrado: 434,1545 y 434,1535 (M+H)

**Ejemplo 68: N-[6-etil-5-(3-fluoro-2-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General IIa y la **Preparación 3a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (3-fluoro-2-metil-fenil)borónico como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 68** como una mezcla de diastereómeros. HRMS calculado para  $C_{24}H_{22}FN_3O_2S$ : 435,1417, encontrado: 436,1489 y 436,1484 (M+H)

**Ejemplo 69: N-[6-etil-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-fluoro-2-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina y****Ejemplo 70: N-[6-etil-(5R<sub>a</sub>)-5-(3-fluoro-2-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

Los diaestereoisómeros del **Ejemplo 68** se separaron por cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 25 mM de  $NH_4HCO_3$  y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 69** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{24}H_{22}FN_3O_2S$ : 435,1417, encontrado: 436,1481 (M+H) el **Ejemplo 70** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{24}H_{22}FN_3O_2S$ : 435,1417, encontrado: 436,1498 (M+H)

**Ejemplo 71: N-[6-etil-5-(1H-indol-7-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina, diastereoisómero 1 y****Ejemplo 72: N-[6-etil-5-(1H-indol-7-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina, diastereoisómero 2**

Usando el Procedimiento General IIa y la **Preparación 3a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 71** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{25}H_{22}N_4O_2S$ : 442,1463, encontrado: 443,1540 (M+H) el **Ejemplo 72** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{25}H_{22}N_4O_2S$ : 442,1463, encontrado: 443,1537 (M+H)

**Ejemplo 73: N-[6-etil-(5S<sub>a</sub>)-5-(1H-indol-4-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina y****Ejemplo 74: N-[6-etil-(5R<sub>a</sub>)-5-(1H-indol-4-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

Los diaestereoisómeros de la **Preparación 7h** se separaron por cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 73** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{25}H_{22}N_4O_2S$ : 442,1463, encontrado: 443,1529 (M+H) el **Ejemplo 74** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{25}H_{22}N_4O_2S$ : 442,1463, encontrado: 443,1538 (M+H)

**Ejemplo 75: N-[6-etil-(5S<sub>a</sub>)-5-(3-metoxi-2-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina y****Ejemplo 76: N-[6-etil-(5R<sub>a</sub>)-5-(3-metoxi-2-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General IIb y la **Preparación 3a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y 2-(3-metoxi-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido borónico adecuado, usando 5:1 de DME:agua en lugar de 2-Me-THF, y separando los diaestereoisómeros por cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 25 mM de  $NH_4HCO_3$  y acetonitrilo como eluyentes, se obtuvo el **Ejemplo 75** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{25}H_{25}N_3O_3S$ : 447,1617, encontrado: 448,1701 (M+H) el **Ejemplo 76** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{25}H_{25}N_3O_3S$ : 447,1617, encontrado: 448,1672 (M+H)

**Ejemplo 77: N-[(5R<sub>a</sub>)-5-(2-cloro-3-metilpiridin-4-il)-6-etiltieno[2,3-d] pirimidin-4-il]-D-fenilalanina y****Ejemplo 78: N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(2-cloro-3-metilpiridin-4-il)-6-etiltieno[2,3-d] pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General IIb y la **Preparación 3a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y 2-cloro-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como el derivado de ácido borónico adecuado, usando 5:1 de DME:agua en lugar de 2-Me-THF, y separando los diaestereoisómeros por cromatografía preparativa



de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes, se obtuvo el **Ejemplo 77** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{23}H_{21}ClN_4O_2S$ : 452,1074, encontrado: 453,1158 (M+H)

5 el **Ejemplo 78** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{23}H_{21}ClN_4O_2S$ : 452,1074, encontrado: 453,1165 (M+H)

**Ejemplo 79: *N*-[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina**

10 Usando el Procedimiento General IIb y la **Preparación 3a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-naftil)-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros. Se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes, se obtuvo el **Ejemplo 79** como la mezcla de diastereoisómeros. HRMS calculado para  $C_{27}H_{23}N_3O_2S$ : 453,1511, encontrado: 454,1580 y 454,1580 (M+H)

15 **Ejemplo 80: *N*-[6-etil-5-(quinolin-5-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina**

20 Usando el Procedimiento General IIa y la **Preparación 3a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolona como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros. Se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de  $NH_4OAc$  (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. El **Ejemplo 80** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros. HRMS calculado para  $C_{26}H_{22}N_4O_2S$ : 454,1463, encontrado: 455,1554 y 455,1518 (M+H)

25 **Ejemplo 81: *N*-[6-etil-(5*S<sub>a</sub>*)-5-(isoquinolin-4-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y**

**Ejemplo 82: *N*-[6-etil-(5*R<sub>a</sub>*)-5-(isoquinolin-4-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina**

Etapa A: 4-cloro-6-etil-5-(4-isoquinolil)tieno[2,3-*d*]pirimidina

30 Usando el Procedimiento General IIc y la **Preparación 2a** como la 5-yodo-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuada y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo 4-cloro-6-etil-5-(4-isoquinolil)tieno[2,3-*d*] pirimidina.

35 RMN  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 9,46 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 2,65 (c, 2H), 1,14 (t, 3H)

HRMS calculado para  $C_{17}H_{12}ClN_3S$ : 325,0440; encontrado 326,0502 (M+H)

Etapa B: *N*-[6-etil-5-(isoquinolin-4-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

40 Usando el Procedimiento General Ia, el producto de la Etapa A como el derivado de 4-cloro-tieno [2,3-*d*]pirimidina adecuado y *D*-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo *N*-[6-etil-5-(isoquinolin-4-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina como una mezcla de diastereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando agua y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 81** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{26}H_{22}N_4O_2S$ : 454,1463, encontrado: 455,1526 (M+H)

45 el **Ejemplo 82** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{26}H_{22}N_4O_2S$ : 454,1463, encontrado: 455,1538 (M+H)

50 **Ejemplo 83: *N*-[6-etil-(5*S<sub>a</sub>*)-5-(1-metil-1*H*-indol-7-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y**

**Ejemplo 84: *N*-[6-etil-(5*R<sub>a</sub>*)-5-(1-metil-1*H*-indol-7-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina**

55 Usando el Procedimiento General IIb y la **Preparación 3a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y 1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de  $NH_4OAc$  (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 83** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{26}H_{24}N_4O_2S$ : 456,1620, encontrado: 457,1671 (M+H)

60 el **Ejemplo 84** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{26}H_{22}N_4O_2S$ : 456,1620, encontrado: 457,1701 (M+H)

**Ejemplo 85: *N*-[6-etil-(5*S<sub>a</sub>*)-5-(3-metil-1*H*-indol-4-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y**

**Ejemplo 86: *N*-[6-etil-(5*R<sub>a</sub>*)-5-(3-metil-1*H*-indol-4-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina**

65 Usando el Procedimiento General IIc y la **Preparación 3a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado

y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 456,1620, encontrado: 457,1691 (M+H)

5 el **Ejemplo 86** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 456,1620, encontrado: 457,1688 (M+H)

**Ejemplo 87: N-[6-etil-5-(1-metil-1H-indazol-4-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

10 Usando el Procedimiento General IIa y la **Preparación 3a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 87** como una mezcla de diaestereoisómeros. HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 457,1572, encontrado: 458,1646 y 458,1648 (M+H)

15 **Ejemplo 88: N-[6-etil-(5S<sub>a</sub>)-5-(1-metil-1H-indazol-7-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina y**

**Ejemplo 89: N-[6-etil-(5R<sub>a</sub>)-5-(1-metil-1H-indazol-7-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

20 Usando el Procedimiento General IIa y la **Preparación 3a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (1-metilindazol-7-il)borónico como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 88** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 457,1572, encontrado: 458,1641 (M+H)

el **Ejemplo 89** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 457,1572, encontrado: 458,1634 (M+H)

25

**Ejemplo 90: N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d] pirimidin-4-il]-D-fenilalanina y**

**Ejemplo 91: N-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d] pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

30 Se disolvieron 500 mg de la **Preparación 7e** (1,12 mmol) y 157 mg de NCS (1,173 mmol) en 30 ml de THF y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 2-[[5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-etil-tieno[2,3-d] pirimidin-4-il]amino]-3-fenil-propanoato de metilo como una mezcla de diaestereoisómeros (junto con otros regioisómeros). La mezcla en bruto se hidrolizó de acuerdo con el Procedimiento General VII. Los diaestereoisómeros se purificaron y se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 25 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> y acetonitrilo como eluyentes. El **Ejemplo 90** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 467,1070, encontrado: 468,1153 (M+H)

35 se obtuvo el **Ejemplo 91** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 467,1070, encontrado: 468,1143 (M+H)

40

**Ejemplo 92: N-[(5R<sub>a</sub>)-5-(2,3-diclorofenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina y**

**Ejemplo 93: N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(2,3-diclorofenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

45 Usando el Procedimiento General IIa y la **Preparación 3a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (2,3-diclorofenil)borónico como el derivado de ácido borónico adecuado, usando Xantphos en lugar de <sup>t</sup>BuPAd<sub>2</sub>, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes, se obtuvo el **Ejemplo 92** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 471,0575, encontrado: 472,0667 (M+H)

50

El **Ejemplo 93** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 471,0575, encontrado: 472,0654 (M+H)

**Ejemplo 94: N-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3,4-dicloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina y**

55

**Ejemplo 95: N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3,4-dicloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

60 Usando el Procedimiento General IIb y la **Preparación 3a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (3,4-dicloro-2-metil-fenil)borónico como el derivado de ácido borónico adecuado, usando Xantphos como ligando en lugar de Q-Phos y 4:1 de DME:agua en lugar de 2-Me-THF, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes, se obtuvo el **Ejemplo 94** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 485,0731, encontrado: 486,0816 (M+H)

65

El **Ejemplo 95** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 485,0731, encontrado: 486,0797 (M+H)

**Ejemplo 96:** *N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-(3-bromo-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 97:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-(3-bromo-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

5 Usando el Procedimiento General IIa y la **Preparación 3a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y la **Preparación B7** como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 96** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 495,0616, encontrado: 496,0673 (M+H)  
10 El **Ejemplo 97** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 495,0616, encontrado: 496,0687 (M+H)

**Ejemplo 98:** *N*-[6-etil-5-(1*H*-indazol-4-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

15 Usando el Procedimiento General IIa y la **Preparación 3a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido 1*H*-indazol-4-ilborónico como el derivado de ácido borónico adecuado, purificando después el producto en bruto mediante cromatografía preparativa de fase inversa, usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes, dieron el **Ejemplo 98** como una mezcla de diaestereoisómeros. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 443,1416, encontrado: 444,1485 y 444,1481 (M+H)  
20

**Ejemplo 99:** *N*-[6-etil-5-(quinolin-8-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

25 Usando el Procedimiento General IIb y la **Preparación 3a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido 8-quinolinilborónico como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 99** como una mezcla de diaestereoisómeros. HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 454,1463, encontrado: 455,1558 (M+H)

**Ejemplo 100:** *N*-[6-etil-(5*R*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

30 **Ejemplo 101:** *N*-[6-etil-(5*S*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

Separando los diaestereoisómeros del **Ejemplo 79**, usando cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes, se obtuvo el **Ejemplo 100** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 453,1511, encontrado: 454,1596 (M+H)  
35 El **Ejemplo 101** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 453,1511, encontrado: 454,1577 (M+H)

**Ejemplo 102:** *N*-[6-etenil-(5*S*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

40 **Ejemplo 103:** *N*-[6-etenil-(5*R*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General Ia y la **Preparación 4w** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y *D*-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 102** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 451,1354, encontrado: 452,1411 (M+H)  
45 El **Ejemplo 103** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 451,1354, encontrado: 452,1412 (M+H)

**Ejemplo 104:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)-6-((1*Z*)-prop-1-en-1-il)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

50 **Ejemplo 105:** *N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)-6-((1*Z*)-prop-1-en-1-il)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4x** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y *D*-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 104** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 465,1511, encontrado: 466,1577 (M+H)  
55 El **Ejemplo 104** también contiene un 55 % del **Ejemplo 108**.  
El **Ejemplo 105** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 465,1511, encontrado: 466,1578 (M+H)  
60 El **Ejemplo 105** también contiene un 55 % del **Ejemplo 109**.

**Ejemplo 106:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)-6-(prop-1-en-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

65 **Ejemplo 107:** *N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)-6-(prop-1-en-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General Ia y la **Preparación 4y** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado

y D-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes.

se obtuvo el **Ejemplo 106** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 465,1511, encontrado: 466,1581 (M+H)

El **Ejemplo 107** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 465,1511, encontrado: 466,1597 (M+H)

**Ejemplo 108: N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)-6-[(1E)-prop-1-en-1-il]tieno[2,3-d] pirimidin-4-il]-D-fenilalanina y**

**Ejemplo 109: N-[(5R<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)-6-[(1E)-prop-1-en-1-il]tieno[2,3-d] pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General Ia y la **Preparación 4z** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y D-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 108** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 465,1511, encontrado: 466,1593 (M+H)

El **Ejemplo 109** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 465,1511, encontrado: 466,1581 (M+H)

**Ejemplo 110: N-[5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-3-(1H-pirazol-1-il)alanina**

Usando el Procedimiento General Ic y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y clorhidrato de 2-amino-3-pirazol-1-il-propanoato de metilo como el derivado de aminoácido adecuado, después hidrolizando el intermedio formado de acuerdo con el Procedimiento General VII, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes, y se obtuvo el **Ejemplo 110** como la mezcla de diaestereoisómeros. HRMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 441,1026, encontrado: 442,1120 y 442,1123 (M+H)

**Ejemplo 111: N-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-3-ciclopentil-D-alanina y**

**Ejemplo 112: N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-3-ciclopentil-D-alanina**

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (2R)-2-amino-3-ciclopentil-propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 111** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 443,1434, encontrado: 444,1519 (M+H)

El **Ejemplo 112** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 443,1434, encontrado: 444,1518 (M+H)

**Ejemplo 113: N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina y**

**Ejemplo 114: N-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General IIa y la **Preparación 3a** como el derivado de 5-yodo-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (3-cloro-2-metil-fenil)borónico como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 113** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 451,1121, encontrado: 452,1192 (M+H)

El **Ejemplo 114** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 451,1121, encontrado: 452,1174 (M+H)

**Ejemplo 115: N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-L-fenilalanina y**

**Ejemplo 116: N-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-L-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y L-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 115** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 451,1121, encontrado: 452,1207 (M+H)

El **Ejemplo 116** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 451,1121, encontrado: 452,1183 (M+H)

**Ejemplo 117:** *N*-[(*SR*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-3-ciclohexil-*D*-alanina y

**Ejemplo 118:** *N*-[(*5S*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-3-ciclohexil-*D*-alanina

- 5 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-ciclohexil-propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 117** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 457,1591, encontrado: 458,1672 (M+H)
- 10 El **Ejemplo 118** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 457,1591, encontrado: 458,1663 (M+H)

**Ejemplo 119:** *N*-[5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-alfa-metil-*D*-fenilalanina

- 15 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-2-metil-3-fenil-propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 119** como una mezcla de diaestereoisómeros. HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 465,1278, encontrado: 466,1372 y 466,1356 (M+H)
- 20

**Ejemplo 120:** *N*-[(*5R*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-hidroxi-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 121:** *N*-[(*5S*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-hidroxi-*D*-fenilalanina

- 25 Usando el Procedimiento General Ib, la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-hidroxifenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 120** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 467,1070, encontrado: 468,1135 (M+H)
- 30 El **Ejemplo 121** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 467,1070, encontrado: 468,1162 (M+H)

**Ejemplo 122:** (*βS*)-*N*-[(*5R*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-beta-hidroxi-*D*-fenilalanina y

- 35 **Ejemplo 123:** (*βS*)-*N*-[(*5S*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-beta-hidroxi-*D*-fenilalanina

- Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y (2*R*,3*S*)-3-fenilserina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 122** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 467,1070, encontrado: 468,1151 (M+H)
- 40 El **Ejemplo 123** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 467,1070, encontrado: 468,1133 (M+H)

- 45 **Ejemplo 124:** (*βR*)-*N*-[(*5R*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-beta-hidroxi-*L*-fenilalanina y

**Ejemplo 125:** (*βR*)-*N*-[(*5S*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-beta-hidroxi-*L*-fenilalanina

- 50 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxi-3-fenilpropiónico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 124** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 467,1070, encontrado: 468,1144 (M+H). El **Ejemplo 125** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 467,1070, encontrado: 468,1153 (M+H)
- 55

**Ejemplo 126:** *N*-[(*5R*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-ciano-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 127:** *N*-[(*5S*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-ciano-*D*-fenilalanina

- 60 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-cianofenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 126** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 476,1074, encontrado: 477,1129 (M+H). El **Ejemplo 127** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 476,1074, encontrado:
- 65

477,1134 (M+H)

**Ejemplo 128:** *N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-metoxi-*D*-fenilalanina y

5 **Ejemplo 129:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-metoxi-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento general Ic y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-metoxifenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 128** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 481,1227, encontrado: 482,1320 (M+H). El **Ejemplo 129** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 481,1227, encontrado: 482,1319 (M+H)

15 **Ejemplo 130:** *N*-[(*S**R*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2,6-difluoro-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 131:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2,6-difluoro-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2,6-difluorofenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 130** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 487,0933, encontrado: 488,1009 (M+H). El **Ejemplo 131** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 487,0933, encontrado: 488,1020 (M+H)

**Ejemplo 132:** ácido (2*R*)-2-[[5(*R*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]amino]-3-(1*H*-indol-4-il)propanoico y

30 **Ejemplo 133:** ácido (2*R*)-2-[[5(*S*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]amino]-3-(1*H*-indol-4-il)propanoico

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y clorhidrato del ácido (2*R*)-2-amino-3-(1*H*-indol-4-il)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 132** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 490,1230, encontrado: 491,1289 (M+H). El **Ejemplo 133** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 490,1230, encontrado: 491,1309 (M+H)

40 **Ejemplo 134:** 2-carbamoil-*N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-carbamoilfenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. El **Ejemplo 134** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: 494,1179, encontrado: 495,1255 (M+H)

50 **Ejemplo 135:** *N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-nitro-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 136:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-nitro-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-nitrofenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 135** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 496,0972, encontrado: 497,1026 (M+H). El **Ejemplo 136** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 496,0972, encontrado: 497,1045 (M+H)

60 **Ejemplo 137:** *N*-[(*S**R*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 138:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-(trifluorometil)-*D*-fenilalanina

65 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una

mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 137** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{25}H_{21}ClF_3N_3O_2S$ : 519,0995, encontrado: 520,1068 (M+H)

El **Ejemplo 138** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{25}H_{21}ClF_3N_3O_2S$ : 519,0995, encontrado: 520,1047 (M+H)

**Ejemplo 139: 2-bromo-N-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d] pirimidin-4-il]-D-fenilalanina y**

**Ejemplo 140: 2-bromo-N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d] pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (2R)-2-amino-3-[2-bromofenil]propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 139** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{24}H_{21}ClBrN_3O_2S$ : 529,0226, encontrado: 530,0312 (M+H)

El **Ejemplo 140** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{24}H_{21}ClBrN_3O_2S$ : 529,0226, encontrado: 530,0294 (M+H)

**Ejemplo 141: N-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-D-fenilalanina y**

**Ejemplo 142: N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-D-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y la **Preparación A9** como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 141** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{28}H_{29}ClN_4O_4S$ : 552,1598, encontrado: 553,1694 (M+H)

El **Ejemplo 142** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{28}H_{29}ClN_4O_4S$ : 552,1598, encontrado: 553,1673 (M+H)

**Ejemplo 143: N-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-(2-ciclopentiletoxi)-D-fenilalanina y**

**Ejemplo 144: N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-(2-ciclopentiletoxi)-D-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y la **Preparación A10** como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 143** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{31}H_{34}ClN_3O_3S$ : 563,2009, encontrado: 564,2106 (M+H)

El **Ejemplo 144** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{31}H_{34}ClN_3O_3S$ : 563,2009, encontrado: 564,2101 (M+H)

**Ejemplo 145: N-[(SR<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-(2-feniletoxi)-D-fenilalanina y**

**Ejemplo 146: N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-(2-feniletoxi)-D-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y la **Preparación A11** como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 145** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{32}H_{30}ClN_3O_3S$ : 571,1696, encontrado: 572,1769 (M+H)

El **Ejemplo 146** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{32}H_{30}ClN_3O_3S$ : 571,1696, encontrado: 572,1763 (M+H)

**Ejemplo 147: N-[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-(3-fenilpropoxi)-D-fenilalanina y**

**Ejemplo 148: N-[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-(3-fenilpropoxi)-D-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y la **Preparación A12** como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 147** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS

calculado para  $C_{33}H_{32}ClN_3O_3S$ : 585,1853, encontrado: 586,1917 (M+H)

El **Ejemplo 148** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{33}H_{32}ClN_3O_3S$ : 585,1853, encontrado: 586,1906 (M+H)

5 **Ejemplo 149:** 2-[(3-clorobencil)oxi]-*N*-[(5*R<sub>a</sub>*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etil tieno [2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 150:** 2-[(3-clorobencil)oxi]-*N*-[(5*S<sub>a</sub>*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etil tieno [2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

10 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y la **Preparación A13** como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 149** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS

15 calculado para  $C_{31}H_{27}Cl_2N_3O_3S$ : 591,1150, encontrado: 592,1211 (M+H)

El **Ejemplo 150** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{31}H_{27}Cl_2N_3O_3S$ : 591,1150, encontrado: 592,1234 (M+H)

El **Ejemplo 151** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{23}H_{21}ClN_4O_2S$ : 452,1074, encontrado: 453,1146 (M+H)

El **Ejemplo 152** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{23}H_{21}ClN_4O_2S$ : 452,1074, encontrado: 453,1135 (M+H)

20 **Ejemplo 151:** *N*-[(5*R<sub>a</sub>*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-3-piridin-2-il-*D*-alanina y

**Ejemplo 152:** *N*-[(5*S<sub>a</sub>*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-3-piridin-2-il-*D*-alanina

25 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-piridil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 151** como el diastereoisómero de elusión

30 más temprana. HRMS calculado para  $C_{23}H_{21}ClN_4O_2S$ : 452,1074, encontrado: 453,1146 (M+H)

El **Ejemplo 152** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{23}H_{21}ClN_4O_2S$ : 452,1074, encontrado: 453,1135 (M+H)

35 **Ejemplo 153:** *N*-[(5*R<sub>a</sub>*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 154:** *N*-[(5*S<sub>a</sub>*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-*D*-fenilalanina

40 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y la **Preparación A14** como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 153** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS

45 calculado para  $C_{31}H_{36}ClN_5O_3S$ : 593,2227, encontrado: 594,2297 (M+H)

El **Ejemplo 154** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{31}H_{36}ClN_5O_3S$ : 593,2227, encontrado: 594,2289 (M+H)

50 **Ejemplo 155:** *N*-[(5*R<sub>a</sub>*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[2-(dimetilamino)etoxi]-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 156:** *N*-[(5*S<sub>a</sub>*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[2-(dimetilamino)etoxi]-*D*-fenilalanina

55 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y la **Preparación A15** como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 155** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS

60 calculado para  $C_{28}H_{31}ClN_4O_3S$ : 538,1805, encontrado: 539,1890 (M+H)

El **Ejemplo 156** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{28}H_{31}ClN_4O_3S$ : 538,1805, encontrado: 539,1887 (M+H)

65 **Ejemplo 157:** *N*-[(5*R<sub>a</sub>*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[3-(dimetilamino)propoxi]-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 158:** *N*-[(5*S<sub>a</sub>*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[3-(dimetilamino)propoxi]-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado



y la **Preparación A16** como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 157** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{29}H_{33}ClN_4O_3S$ : 552,1962, encontrado: 553,2043 (M+H)

5 El **Ejemplo 158** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{29}H_{33}ClN_4O_3S$ : 552,1962, encontrado: 553,2053 (M+H).

**Ejemplo 159: 3-ciclopropil-N-[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-D-alanina**

10 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-ciclopropil-propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 159** como la mezcla de diaestereoisómeros. HRMS calculado para  $C_{24}H_{23}N_3O_2S$ : 417,1511, encontrado: 418,1570 (M+H)

15 **Ejemplo 160: ácido (2*R*)-{[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino} (fenil)etanoico, diastereoisómero 1 y**

20 **Ejemplo 161: ácido (2*R*)-{[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino} (fenil)etanoico, diastereoisómero 2**

25 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-2-fenil-acético como el derivado de aminoácido adecuado, usando DMA como disolvente en lugar de DMSO, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 160** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{26}H_{21}N_3O_2S$ : 439,1354, encontrado: 440,1428 (M+H)

30 El **Ejemplo 161** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{26}H_{21}N_3O_2S$ : 439,1354, encontrado: 440,1412 (M+H)

**Ejemplo 162: N-[6-etil-(5*S<sub>a</sub>*)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-3-piridin-3-il-D-alanina y**

**Ejemplo 163: N-[6-etil-(5*R<sub>a</sub>*)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-3-piridin-3-il-D-alanina**

35 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(3-piridil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de  $NH_4OAc$  (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 162** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{26}H_{22}N_4O_2S$ : 454,1463, encontrado: 455,1520 (M+H)

40 El **Ejemplo 163** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{26}H_{22}N_4O_2S$ : 454,1463, encontrado: 455,1536 (M+H)

**Ejemplo 164: 3-ciclohexil-N-[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-D-alanina**

45 Usando el Procedimiento General Ia y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-ciclohexil-propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,02 % de HCOOH y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 164** como la mezcla de diaestereoisómeros. HRMS calculado para  $C_{27}H_{29}N_3O_2S$ : 459,1980, encontrado: 460,2042 (M+H)

**Ejemplo 165: 3-ciclohexil-N-[6-etil-(5*R<sub>a</sub>*)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-D-alanina y**

**Ejemplo 166: 3-ciclohexil-N-[6-etil-(5*S<sub>a</sub>*)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-D-alanina**

55 Los diaestereoisómeros del **Ejemplo 164** se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de  $NH_4OAc$  (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 165** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{27}H_{29}N_3O_2S$ : 459,1980, encontrado: 460,2043 (M+H)

60 El **Ejemplo 166** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{27}H_{29}N_3O_2S$ : 459,1980, encontrado: 460,2058 (M+H)

**Ejemplo 167: N-[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-metil-D-fenilalanina, diastereoisómero 1 y**

65

**Ejemplo 168: *N*-[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-metil-*D*-fenilalanina, diastereoisómero 2**

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y *D*-2'-metilfenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 167** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 467,1667, encontrado: 468,1747 (M+H)

El **Ejemplo 168** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 467,1667, encontrado: 468,1748 (M+H)

**Ejemplo 169: ácido (2*R*)-2-[[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il] amino]-4-fenilbutanoico**

Usando el Procedimiento General Ia y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-4-fenil-butanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,02 % de HCOOH y acetonitrilo como eluyentes. El **Ejemplo 169** se obtuvo como una mezcla de diaestereoisómeros. HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 467,1667, encontrado: 468,1731 (M+H)

**Ejemplo 170: ácido (2*R*)-2-[[6-etil-(5*S*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il] amino]-4-fenilbutanoico y****Ejemplo 171: ácido (2*R*)-2-[[6-etil-(5*R*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il] amino]-4-fenilbutanoico**

Los diaestereoisómeros del **Ejemplo 169** se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 170** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 467,1667, encontrado: 468,1733 (M+H)

El **Ejemplo 171** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 467,1667, encontrado: 468,1726 (M+H)

**Ejemplo 172: *N*-[6-etil-(5*R*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-tirosina y****Ejemplo 173: *N*-[6-etil-(5*S*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-tirosina**

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, usando DMA como disolvente en lugar de DMSO, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 172** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 469,1460, encontrado: 470,1539 (M+H)

El **Ejemplo 173** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 469,1460, encontrado: 470,1534 (M+H)

**Ejemplo 174: *N*-[6-etil-(5*S*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-hidroxi-*D*-fenilalanina y****Ejemplo 175: *N*-[6-etil-(5*R*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-hidroxi-*D*-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-hidroxifenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 174** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 469,1460, encontrado: 470,1546 (M+H)

El **Ejemplo 175** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 469,1460, encontrado: 470,1520 (M+H)

**Ejemplo 176: *N*-[6-etil-(5*R*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-fluoro-*D*-fenilalanina y****Ejemplo 177: *N*-[6-etil-(5*S*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-fluoro-*D*-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, usando DMA como disolvente en lugar de DMSO, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 176** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 471,1417, encontrado: 472,1493 (M+H)

El **Ejemplo 177** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{27}H_{22}FN_3O_2S$ : 471,1417, encontrado: 472,1494 (M+H)

**Ejemplo 178:** *N*-[6-etil-(5*R*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-3-fluoro-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 179:** *N*-[6-etil-(5*S*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-3-fluoro-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 178** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{27}H_{22}FN_3O_2S$ : 471,1417, encontrado: 472,1486 (M+H)

El **Ejemplo 179** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{27}H_{22}FN_3O_2S$ : 471,1417, encontrado: 472,1482 (M+H)

**Ejemplo 180:** *N*-[6-etil-(5*R*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-fluoro-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 181:** *N*-[6-etil-(5*S*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-fluoro-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-fluorofenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, usando DMA como disolvente en lugar de DMSO, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 180** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{27}H_{22}FN_3O_2S$ : 471,1417, encontrado: 472,1501 (M+H)

El **Ejemplo 181** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{27}H_{22}FN_3O_2S$ : 471,1417, encontrado: 472,1492 (M+H)

**Ejemplo 182:** *N*-[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-metoxi-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-metoxifenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de  $NH_4OAc$  (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 182** como una mezcla de diaestereoisómeros. HRMS calculado para  $C_{28}H_{25}N_3O_3S$ : 483,1617, encontrado: 484,1682 y 484,1695 (M+H)

**Ejemplo 183:** 2-cloro-*N*-[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-clorofenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 183** como la mezcla de diaestereoisómeros. HRMS calculado para  $C_{27}H_{22}ClN_3O_2S$ : 487,1121, encontrado: 488,1198 y 488,1199 (M+H)

**Ejemplo 184:** *N*-[6-etil-(5*R*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-triptófano y

**Ejemplo 185:** *N*-[6-etil-(5*S*<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-triptófano

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, usando DMA como disolvente en lugar de DMSO, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 184** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{29}H_{24}N_4O_2S$ : 492,1620, encontrado 493,1693 (M+H)

El **Ejemplo 185** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{29}H_{24}N_4O_2S$ : 492,1620, encontrado 493,1690 (M+H)

**Ejemplo 186:** *N*-[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-3-naftalen-1-il-*D*-alanina, diastereoisómero 1 y

**Ejemplo 187:** *N*-[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-3-naftalen-1-il-*D*-alanina, diastereoisómero 2

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(1-naftil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, usando DMA como disolvente en lugar de DMSO, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el

**Ejemplo 186** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{31}H_{25}N_3O_2S$ : 503,1667, encontrado: 504,1754 (M+H)

El **Ejemplo 187** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{31}H_{25}N_3O_2S$ : 503,1667, encontrado: 504,1758 (M+H)

5 **Ejemplo 188: ácido (2R)-bifenil-2-il[[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]etanoico, diastereoisómero 2**

10 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (R)-amino-bifenil-2-il-acético como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de  $NH_4OAc$  (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. El **Ejemplo 188** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{32}H_{25}N_3O_2S$ : 515,1667, encontrado: 516,1747 (M+H)

15 **Ejemplo 189: ácido (2R)-bifenil-3-il[[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]etanoico, diastereoisómero 1**

20 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (R)-amino-bifenil-3-il-acético como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de  $NH_4OAc$  (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 189** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{32}H_{25}N_3O_2S$ : 515,1667, encontrado: 516,1743 (M+H)

25 **Ejemplo 190: N-[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-histidina**

30 Usando el Procedimiento General Ia y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (2R)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 190** como una mezcla de diaestereoisómeros. HRMS calculado para  $C_{24}H_{21}N_5O_2S$ : 443,1416, encontrado: 444,1462 y 444,1471 para los dos diaestereoisómeros (M+H)

35 **Ejemplo 191: N-[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il] -3-piridin-2-il-D-alanina**

40 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (2R)-2-amino-3-(2-piridil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 191** como una mezcla de diaestereoisómeros. HRMS calculado para  $C_{26}H_{22}N_4O_2S$ : 454,1463, encontrado: 455,1537 y 455,1558 para los dos diaestereoisómeros (M+H)

45 **Ejemplo 192: N-[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il] -3-piridin-3-il-D-alanina**

50 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y 3-(3-piridil)-D-alanina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 192** como una mezcla de diaestereoisómeros. HRMS calculado para  $C_{26}H_{22}N_4O_2S$ : 454,1445, encontrado: 455,1545 y 455,1553 para los dos diaestereoisómeros (M+H)

**Ejemplo 193: N-[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il] -3-piridin-4-il-D-alanina**

55 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (2R)-2-amino-3-(4-piridil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 193** como una mezcla de diaestereoisómeros. HRMS calculado para  $C_{26}H_{22}N_4O_2S$ : 454,1440, encontrado: 455,1540 y 455,1545 para los dos diaestereoisómeros (M+H)

60 **Ejemplo 194: N-[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-1-metil-D-histidina**

65 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-d] pirimidina adecuado y ácido (2R)-2-amino-3-(1-metilimidazol-4-il)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 194** como una mezcla de

diaestereoisómeros. HRMS calculado para  $C_{25}H_{23}N_5O_2S$ : 457,1572, encontrado: 458,1641 y 458,1654 para los dos diaestereoisómeros (M+H)

**Ejemplo 195: 1-bencil-N-[6-etil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-D-histidina**

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4k** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(1-bencilimidazol-4-il)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 195** como una mezcla de diaestereoisómeros. HRMS calculado para  $C_{31}H_{27}N_5O_2S$ : 533,1885, encontrado: 534,1934 y 534,1934 para los dos diaestereoisómeros (M+H)

**Ejemplo 196: N-[6-metil-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General Ia y la **Preparación 41** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y D-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 196** como una mezcla de diaestereoisómeros. HRMS calculado para  $C_{26}H_{21}N_3O_2S$ : 439,1354, encontrado: 440,1421 y 440,1429 (M+H)

**Ejemplo 197: N-[6-(hidroximetil)-(5*R<sub>a</sub>*)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-D-fenilalanina y**

**Ejemplo 198: N-[6-(hidroximetil)-(5*S<sub>a</sub>*)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General Ia y la **Preparación 4m** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y D-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 197** como el diaestereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{26}H_{21}N_3O_3S$ : 455,1304, encontrado: 456,1356 (M+H)

El **Ejemplo 198** se obtuvo como el diaestereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{26}H_{21}N_3O_3S$ : 455,1304, encontrado: 456,1390 (M+H)

**Ejemplo 199: N-[6-acetil-(5*S<sub>a</sub>*)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina y**

**Ejemplo 200: N-[6-acetil-(5*R<sub>a</sub>*)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina**

Usando el Procedimiento General Ia y la **Preparación 4o** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y D-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de  $NH_4OAc$  (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 199** como el diaestereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{27}H_{21}N_3O_3S$ : 467,1304, encontrado: 468,1379 (M+H)

El **Ejemplo 200** se obtuvo como el diaestereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{27}H_{21}N_3O_3S$ : 467,1304, encontrado: 468,1377 (M+H)

**Ejemplo 201: N-[5-(naftalen-1-il)-6-(propan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina, diastereoisómero 1 y**

**Ejemplo 202: N-[5-(naftalen-1-il)-6-(propan-2-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina, diastereoisómero 2**

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4q** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y D-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de  $NH_4OAc$  (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 201** como el diaestereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{28}H_{25}N_3O_2S$ : 467,1667, encontrado: 468,1731 (M+H)

El **Ejemplo 202** se obtuvo como el diaestereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{28}H_{25}N_3O_2S$ : 467,1667, encontrado: 468,1720 (M+H)

**Ejemplo 203: N-[6-(1-hidroxietil)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina, diastereoisómero 1 y**

**Ejemplo 204: N-[6-(1-hidroxietil)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina, diastereoisómero 2**

Usando el Procedimiento General Ia y la **Preparación 4n1** como el derivado de 4-cloro-tieno [2,3-*d*]pirimidina adecuado y D-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,10 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 203** como el diaestereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{27}H_{23}N_3O_3S$ : 469,1460, encontrado: 470,1511 (M+H)

El **Ejemplo 204** se obtuvo como el diaestereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{27}H_{23}N_3O_3S$ :

469,1460, encontrado: 470,1536 (M+H)

**Ejemplo 205:** *N*-[6-(1-hidroxietil)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina, diastereoisómero 3 y

5 **Ejemplo 206:** *N*-[6-(1-hidroxietil)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina, diastereoisómero 4

Usando el Procedimiento General Ia y la **Preparación 4n2** como el derivado de 4-cloro-tieno [2,3-*d*]pirimidina adecuado y *D*-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 205** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 469,1460, encontrado: 470,1539 (M+H)

El **Ejemplo 206** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 469,1460, encontrado: 470,1534 (M+H)

15 **Ejemplo 207:** *N*-[6-(difluorometil)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina, diastereoisómero 1 y

**Ejemplo 208:** *N*-[6-(difluorometil)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina, diastereoisómero 2

20 Usando el Procedimiento General Ia y la **Preparación 4r** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y *D*-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 207** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 475,1166, encontrado: 476,1242 (M+H)

El **Ejemplo 208** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 475,1166, encontrado: 476,1244 (M+H)

**Ejemplo 209:** *N*-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-(5*R<sub>a</sub>*)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 210:** *N*-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-(5*S<sub>a</sub>*)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

30 Usando el Procedimiento General Ia y la **Preparación 4p** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y *D*-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 209** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 483,1617, encontrado: 484,1689 (M+H)

El **Ejemplo 210** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 483,1617, encontrado: 484,1704 (M+H)

**Ejemplo 211:** *N*-[6-yodo-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

40 Usando el Procedimiento General Ia y la **Preparación 4s** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y *D*-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, usando DMA como disolvente en lugar de DMSO, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 211** como una mezcla de diaestereoisómeros. HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>I N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 551,0164, encontrado: 552,0258 (M+H)

**Ejemplo 212:** *N*-[(5*R<sub>a</sub>*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etenil-tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

50 **Ejemplo 213:** *N*-[(5*S<sub>a</sub>*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-etenil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General IIc y la **Preparación 5a** como el derivado de 6-yodo-tieno [2,3-*d*]pirimidina adecuado y pinacol éster del ácido vinilborónico como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 212** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 449,0965, encontrado: 450,1038 (M+H)

El **Ejemplo 213** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 449,0965, encontrado: 450,1050 (M+H)

60 **Ejemplo 214:** *N*-[(5*R<sub>a</sub>*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-(prop-1-en-2-il)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 215:** *N*-[(5*S<sub>a</sub>*)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-(prop-1-en-2-il)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

65 Usando el Procedimiento General IIc y la **Preparación 5a** como la 6-yodo-tieno [2,3-*d*]pirimidina adecuada y 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como el derivado de ácido borónico adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una

solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 214** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{25}H_{22}ClN_3O_2S$ : 463,1121, encontrado: 464,1178 (M+H)  
El **Ejemplo 215** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{25}H_{22}ClN_3O_2S$ : 463,1121, encontrado: 464,1179 (M+H)

5

**Ejemplo 216:** *N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-ciclopropil-tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 217:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-ciclopropil-tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

10 Usando el Procedimiento General IIa y la **Preparación 5a** como la 6-yodo-tieno [2,3-*d*]pirimidina adecuada y ácido ciclopropilborónico como el derivado de ácido borónico adecuado, y Bu<sub>4</sub>NOH en lugar de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 216** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{25}H_{22}ClN_3O_2S$ : 463,1121, encontrado: 464,1177 (M+H)

15 El **Ejemplo 217** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{25}H_{22}ClN_3O_2S$ : 463,1121, encontrado: 464,1182 (M+H)

**Ejemplo 218:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-(propan-2-il)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*L*-fenilalanina y

20 **Ejemplo 219:** *N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-(propan-2-il)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*L*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4u** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*]pirimidina adecuado y *L*-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 218** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{25}H_{24}ClN_3O_2S$ : 465,1278, encontrado: 466,1371 (M+H)

25 El **Ejemplo 219** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{25}H_{24}ClN_3O_2S$ : 465,1278, encontrado: 466,1361 (M+H)

30 **Ejemplo 220:** *N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-(propan-2-il)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 221:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-(propan-2-il)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4u** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*]pirimidina adecuado y *D*-fenilalanina como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 220** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{25}H_{24}ClN_3O_2S$ : 465,1278, encontrado: 466,1348 (M+H)

40 El **Ejemplo 221** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{25}H_{24}ClN_3O_2S$ : 465,1278, encontrado: 466,1350 (M+H)

**Ejemplo 222:** *N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-(propan-2-il)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-2-metoxi-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 223:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-2-metilfenil)-6-(propan-2-il)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-2-metoxi-*D*-fenilalanina

45 Usando el Procedimiento General Ib y la **Preparación 4u** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*]pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-metoxifenil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 222** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{26}H_{26}ClN_3O_3S$ : 495,1383, encontrado: 496,1460 (M+H)

50 El **Ejemplo 223** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{26}H_{26}ClN_3O_3S$ : 495,1383, encontrado: 496,1454 (M+H)

**Ejemplo 224:** *N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-1*H*-indol-4-il)-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

55

**Ejemplo 225:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-1*H*-indol-4-il)-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

Se agitaron 522 mg de la **Preparación 7h** (1 mmol), 164 mg de NCS (1,2 mmol), 15 ml de CCl<sub>4</sub> y 10 ml de THF a t.a. en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 horas. Después, la mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. Los diaestereoisómeros formados se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. El **Ejemplo 224** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para  $C_{25}H_{21}ClN_4O_2S$ : 476,1074, encontrado: 477,1133 (M+H)

65 se obtuvo el **Ejemplo 225** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para  $C_{25}H_{21}ClN_4O_2S$ : 476,1074, encontrado: 477,1137 (M+H)

**Ejemplo 226:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-(3-bromo-1*H*-indol-4-il)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 227:** *N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-(3-bromo-1*H*-indol-4-il)-6-etiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

5 Se agitaron 522 mg de la **Preparación 7h** (1 mmol), 216 mg de NBS (1,2 mmol), 15 ml de CCl<sub>4</sub> y 5 ml de THF a t.a. en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 horas. Después, la mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. Los diaestereoisómeros formados se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 226**  
10 como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 520,0569, encontrado: 521,0653 (M+H)  
El **Ejemplo 227** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 520,0569, encontrado: 521,0629 (M+H)

15 **Ejemplo 228:** *N*-[6-etil-(5*S*<sub>a</sub>)-5-(3-yodo-1*H*-indol-4-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 229:** *N*-[6-etil-(5*R*<sub>a</sub>)-5-(3-yodo-1*H*-indol-4-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

20 Se agitaron 522 mg de la **Preparación 7h** (1 mmol), 196 mg de KOH (3,5 mmol), 15 ml de DMF y 267 mg de yodo (1,05 mmol) a t.a. en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 18 horas. Después, la mezcla se vertió en agua helada y se añadió una solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. Los diaestereoisómeros formados se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 228** como el diastereoisómero de elusión más  
25 temprana. HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 568,043, encontrado: 569,0498 (M+H)  
El **Ejemplo 229** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 568,043, encontrado: 569,0502 (M+H)

30 **Ejemplo 230:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-indol-4-il]-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 231:** *N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-indol-4-il]-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

35 Usando el Procedimiento General VIII y la **Preparación 7i** como el derivado de indol adecuado y 2-(*N,N*-dimetilamino)etanol como el alcohol adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 230** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 547,1809, encontrado: 548,1902 (M+H)  
El **Ejemplo 231** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 547,1809, encontrado: 548,1889 (M+H)

40 **Ejemplo 232:** *N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1*H*-indol-4-il]-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

45 **Ejemplo 233:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1*H*-indol-4-il]-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General VIII y la **Preparación 7i** como el derivado de indol adecuado y 2-pirrolidin-1-iletanol como el alcohol adecuado, El **Ejemplo 232** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 573,1965, encontrado: 574,2059 (M+H)  
50 se obtuvo el **Ejemplo 233** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 573,1965, encontrado: 574,2060 (M+H)

55 **Ejemplo 234:** *N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-1-[2-(piperidin-1-il)etil]-1*H*-indol-4-il]-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 235:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-1-[2-(piperidin-1-il)etil]-1*H*-indol-4-il]-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina

60 Usando el Procedimiento General VIII y la **Preparación 7i** como el derivado de indol adecuado y 2-(1-piperidil)etanol como el alcohol adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 234** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 587,2122, encontrado: 588,2201 (M+H)  
65 El **Ejemplo 235** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 587,2122, encontrado: 588,2199 (M+H)



**Ejemplo 236:** *N*-((5*R*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-indol-4-il]-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 237:** *N*-((5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-indol-4-il]-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General VIII y la **Preparación 7i** como el derivado de indol adecuado y 2-morfolinoetanol como el alcohol adecuado, El **Ejemplo 236** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 589,1914, encontrado: 590,1998 (M+H)  
se obtuvo el **Ejemplo 237** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 589,1914, encontrado: 590,1994 (M+H).

**Ejemplo 238:** *N*-((5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1*H*-indol-4-il]-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 239:** *N*-((5*R*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1*H*-indol-4-il]-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General VIII y la **Preparación 7i** como el derivado de indol adecuado y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 238** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S: 602,2231, encontrado: 603,2312 (M+H)

El **Ejemplo 239** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S: 602,2231, encontrado: 603,2311 (M+H)

**Ejemplo 240:** *N*-((5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-1*H*-indol-4-il]-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*D*-fenilalanina y

**Ejemplo 241:** *N*-((5*R*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-1*H*-indol-4-il]-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*D*-fenilalanina

Usando el Procedimiento General VIII y la **Preparación 7i** como el derivado de indol adecuado y 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ol como el alcohol adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 240** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S: 616,2387, encontrado: 617,2466 (M+H)

El **Ejemplo 241** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S: 616,2387, encontrado: 617,2473 (M+H)

**Ejemplo 242:** 3-ciclohexil-*N*-[6-etil-5-(1*H*-indol-4-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-alanina, diastereoisómero 1 y

**Ejemplo 243:** 3-ciclohexil-*N*-[6-etil-5-(1*H*-indol-4-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-alanina, diastereoisómero 2

Usando el Procedimiento General Ia y la **Preparación 4v** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-ciclohexil-propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa al 0,1 % de TFA y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 242** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 448,1933, encontrado: 449,1994 (M+H)

El **Ejemplo 243** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 448,1933, encontrado: 449,2006 (M+H)

**Ejemplo 244:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-1*H*-indol-4-il)-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-3-piridin-2-il-*D*-alanina y

**Ejemplo 245:** *N*-[(5*R*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-1*H*-indol-4-il)-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-3-piridin-2-il-*D*-alanina

Usando el Procedimiento General Ia y la **Preparación 7j** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-piridil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 244** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 477,1026, encontrado: 478,1087 (M+H)

El **Ejemplo 245** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 477,1026, encontrado: 478,1089 (M+H)

**Ejemplo 246:** *N*-((5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-indol-4-il]-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-piridin-2-il-*D*-alanina

Etapa A: (2*R*)-2-[[[(5*S*<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-1*H*-indol-4-il)-6-etil-tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-piridil)propanoato de metilo

Se disolvieron 0,13 g del **Ejemplo 244** (0,27 mmol) en 13 ml de MeOH, después se añadieron 0,3 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> cc. y la mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Después, se concentró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se agitó. El precipitado formado se recogió por filtración para obtener (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-1H-indol-4-il)-6-etil-tieno[2,3-d] pirimidin-4-il]amino]-3-(2-piridil)propanoato de metilo.

**Etapa B: Ejemplo 246**

Usando el Procedimiento general VIII y (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-1H-indol-4-il)-6-etil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-piridil)propanoato de metilo como el derivado de indol adecuado y 2-morfolinoetanol como el alcohol adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 246**. HRMS calculado para C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S: 590,1867, encontrado: 591,1938 (M+H)

**Ejemplo 247: N-((5R<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-indol-4-il}-6-etil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-piridin-2-il-D-alanina**

**Etapa A:** (2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-1H-indol-4-il)-6-etil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-piridil)propanoato de metilo

Se disolvieron 0,157 g del **Ejemplo 245** (0,33 mmol) en 15 ml de MeOH, después se añadieron 0,3 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> cc. y la mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Después, se concentró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se agitó. El precipitado formado se recogió por filtración para obtener (2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-1H-indol-4-il)-6-etil-tieno[2,3-d] pirimidin-4-il]amino]-3-(2-piridil)propanoato de metilo.

**Etapa B: Ejemplo 247**

Usando el Procedimiento general VIII y (2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-1H-indol-4-il)-6-etil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-piridil)propanoato de metilo como la amina adecuada y 2-morfolinoetanol como el alcohol adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 247**. HRMS calculado para C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S: 590,1867, encontrado: 591,1918 (M+H)

**Ejemplo 248: N-((5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-indol-4-il}-6-etil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-piridin-2-il-D-alanina**

**Etapa A:** (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-1H-indol-4-il)-6-etil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-piridil)propanoato de metilo

Se disolvieron 0,13 g del **Ejemplo 244** (0,27 mmol) en 13 ml de MeOH, después se añadieron 0,3 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> cc. y la mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Después, se concentró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se agitó. El precipitado formado se recogió por filtración para obtener (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-1H-indol-4-il)-6-etil-tieno[2,3-d] pirimidin-4-il]amino]-3-(2-piridil)propanoato de metilo.

**Etapa B: Ejemplo 248**

Usando el Procedimiento general VIII y (2R)-2-[[[(5S<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-1H-indol-4-il)-6-etil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-piridil)propanoato de metilo como el derivado de indol adecuado y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 248**. HRMS calculado para C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S: 603,2183, encontrado: 302,6172 (M+2H)

**Ejemplo 249: N-((5R<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-indol-4-il}-6-etil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-piridin-2-il-D-alanina**

**Etapa A:** (2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-1H-indol-4-il)-6-etil-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-piridil)propanoato de metilo

Se disolvieron 0,157 g del **Ejemplo 245** (0,33 mmol) en 15 ml de MeOH, después se añadieron 0,3 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> cc. y la mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Después, se concentró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla se agitó. El precipitado formado se recogió por filtración para obtener (2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-1H-indol-4-il)-6-etil-tieno[2,3-d] pirimidin-4-il]amino]-3-(2-piridil)propanoato de metilo.

**Etapa B: Ejemplo 249**

Usando el Procedimiento general VIII y (2R)-2-[[[(5R<sub>a</sub>)-5-(3-cloro-1H-indol-4-il)-6-etiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino]-3-(2-piridil)propanoato de metilo como el derivado de indol adecuado y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol como el alcohol adecuado, se obtuvo el **Ejemplo 249**. HRMS calculado para C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S: 603,2183, encontrado: 302,6164 (M+2H)

**Ejemplo 250: N-[6-(difluorometil)-(5S<sub>a</sub>)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-3-piridin-2-il-D-alanina y**

**Ejemplo 251: *N*-[6-(difluorometil)-(5*R<sub>a</sub>*)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-3-piridin-2-il-*D*-alanina**

Usando el Procedimiento General Ia y la **Preparación 4r** como el derivado de 4-cloro-tieno[2,3-*d*] pirimidina adecuado y ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-piridil)propanoico como el derivado de aminoácido adecuado, se obtuvo una mezcla de diaestereoisómeros. Estos se separaron mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes. se obtuvo el **Ejemplo 250** como el diastereoisómero de elusión más temprana. HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 476,1119, encontrado: 477,1195 (M+H)

El **Ejemplo 251** se obtuvo como el diastereoisómero de elusión posterior. HRMS calculado para C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 476,1119, encontrado: 477,1182 (M+H)

**Ejemplo 252: *N*-[(5*S<sub>a</sub>*)-5-(naftalen-1-il)-6-propiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina**

Se disolvieron 266 mg del **Ejemplo 108** (0,57 mmol) en 10 ml de MeOH y 2 ml de AcOH, después se añadieron 61 mg de Pd al 10 %/C. La mezcla se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> a 40 °C durante 2 horas. Se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes para obtener el **Ejemplo 252**. HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 467,1667, encontrado: 468,1746 (M+H)

**Ejemplo 253: *N*-[(5*R<sub>a</sub>*)-5-(naftalen-1-il)-6-propiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalanina**

Se disolvieron 266 mg del **Ejemplo 109** (0,57 mmol) en 10 ml de MeOH y 2 ml de AcOH, después se añadieron 61 mg de Pd al 10 %/C. La mezcla se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> a 40 °C durante 2 horas. Se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 40 mM de NH<sub>4</sub>OAc (pH = 4, ajustado con AcOH) y acetonitrilo como eluyentes para obtener el **Ejemplo 253**. HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 467,1667, encontrado: 468,1736 (M+H)

**Ejemplo 254: *N*-[6-etil-(5*S<sub>a</sub>*)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalaninato de metilo**

Se disolvieron 102 mg del **Ejemplo 101** (0,225 mmol) en 2 ml de MeOH y la mezcla se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, se añadieron 135 µl de una solución de diazometil(trimetil)silano (2 M en Et<sub>2</sub>O) y la mezcla se dejó calentar hasta t.a. Después, la mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener el **Ejemplo 254**. HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 467,1667, encontrado: 468,1746 (M+H)

**Ejemplo 255: *N*-[6-etil-(5*R<sub>a</sub>*)-5-(naftalen-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*D*-fenilalaninato de metilo**

Se disolvieron 102 mg del **Ejemplo 100** (0,225 mmol) en 2 ml de MeOH y la mezcla se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, se añadieron 135 µl de una solución de diazometil(trimetil)silano (2 M en Et<sub>2</sub>O) y la mezcla se dejó calentar hasta t.a. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener el **Ejemplo 255**. HRMS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 467,1667, encontrado: 468,1737 (M+H)

**Ejemplo 256: *N*-[(5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxi fenil)pirimidin-4-il]metoxi]-*D*-fenilalaninato de etilo**

El **Ejemplo 7** se disolvió en una solución de HCl (20 ml/mmol, 1,25 M en EtOH) y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. Después, la mezcla se neutralizó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 25 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> y acetonitrilo como eluyentes para dar el **Ejemplo 256**. HRMS calculado para C<sub>49</sub>H<sub>49</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 901,3188, encontrado: 902,3225 (M+H)

**Ejemplo 257: 2-[(1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi]-*N*-[(5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*] pirimidin-4-il]-*D*-fenilalaninato de etilo**

El **Ejemplo 40** se disolvió en una solución de HCl (20 ml/mmol, 1,25 M en EtOH) y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. Después, la mezcla se neutralizó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 25 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> y acetonitrilo como eluyentes para dar el **Ejemplo 257**. HRMS calculado para C<sub>42</sub>H<sub>50</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S: 783,3334, encontrado: 392,6744 (M+2H)

**Ejemplo 258: *N*-[(5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxi fenil)pirimidin-4-il]metoxi]-*D*-fenilalaninato de etilo**

El **Ejemplo 45** se disolvió en una solución de HCl (20 ml/mmol, 1,25 M en EtOH) y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. Después, la mezcla se neutralizó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La fase orgánica se

secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 25 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> y acetonitrilo como eluyentes para dar el **Ejemplo 258**. HRMS calculado para C<sub>46</sub>H<sub>48</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 845,3126, encontrado: 423,6650 (M+H)

5 **Ejemplo 259:** *N*-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metil fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-{{2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il}metoxi}-*D*-fenilalaninato de etilo

10 El **Ejemplo 49** se disolvió en una solución de HCl (20 ml/mmol, 1,25 M en EtOH) y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. Después, la mezcla se neutralizó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 25 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> y acetonitrilo como eluyentes para dar el **Ejemplo 259**. HRMS calculado para C<sub>43</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 790,2704, encontrado: 396,1425 (M+2H)

15 **Ejemplo 260:** *N*-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metil fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-{{2-[2-(2-metoxietoxi) fenil]pirimidin-4-il}metoxi)-*D*-fenilalaninato de etilo

20 El **Ejemplo 51** se disolvió en una solución de HCl (20 ml/mmol, 1,25 M en EtOH) y la mezcla se agitó a 60 °C hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se neutralizó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 25 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> y acetonitrilo como eluyentes para obtener el **Ejemplo 260**. HRMS calculado para C<sub>48</sub>H<sub>48</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 890,3029, encontrado: 891,3105 (M+H)

25 **Ejemplo 261:** *N*-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-{{2-[2-(2-metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il}metoxi)-*D*-fenilalaninato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

30 Se disolvieron 1 equiv. del **Ejemplo 51** y 1,1 equiv. de 4-(clorometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona en DMF (10 ml/mmol), después se añadieron 2 equiv. de NaI y 2 equiv. de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y la mezcla se agitó hasta que no se observó más conversión. Después, la mezcla se inyectó directamente y se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 25 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> y acetonitrilo como eluyentes para obtener el **Ejemplo 261**. HRMS calculado para C<sub>51</sub>H<sub>48</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S: 974,2876, encontrado: 975,2949 (M+H)

35 **Ejemplo 262:** *N*-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il}metoxi}-*D*-fenilalaninato de 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilo

**Ejemplo 263:** *N*-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il}metoxi}-*D*-fenilalaninato de 1-[(dimetilcarbamoil)oxi]etilo

40 **Ejemplo 264:** *N*-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-{{2-[3-(hidroximetil) fenil]pirimidin-4-il}metoxi)-*D*-fenilalanina

**Ejemplo 265:** *N*-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-{{2-[2-(hidroximetil) piridin-4-il]pirimidin-4-il}metoxi)-*D*-fenilalanina

45 **Ejemplo 266:** *N*-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-{{2-[6-(hidroximetil) piridazin-4-il]pirimidin-4-il}metoxi)-*D*-fenilalanina

50 **Ejemplo 267:** *N*-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-{{2-[6-(hidroximetil) pirazin-2-il]pirimidin-4-il}metoxi)-*D*-fenilalanina

**Ejemplo 268:** *N*-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-{{2'-(hidroximetil)-2,5'-bipirimidin-4-il}metoxi)-*D*-fenilalanina

55 **Ejemplo 269:** *N*-[(5S<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-{{2-[4-(fosfonooxi) fenil]pirimidin-4-il}metoxi)-*D*-fenilalanina

**Ejemplo 270:** *N*-[5-{3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-{{2-(2-metoxi fenil)pirimidin-4-il}metoxi)-*D*-fenilalanina

60 Etapa A: 4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetil-fenol

65 Se disolvieron 30,16 g de 4-bromo-3,5-dimetil-fenol (150 mmol) en una mezcla de 75 ml de 1,2-dicloroetano y 75 ml de acetonitrilo, después se añadieron en porciones 40,06 g de NCS (300 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10,10 (s, 1H), 2,46 (s, 6H)

Etapa B: 1-bromo-3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-benceno

A una solución de 26,0 g de 4-bromo-2,6-dicloro-3,5-dimetil-fenol (96,3 mmol) y 26,6 g de  $K_2CO_3$  (192,6 mmol) en 300 ml de MeCN se añadieron 6,6 ml de MeI (105,9 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró a presión reducida, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 3,78 (s, 3H), 2,49 (s, 6H)

Etapa C: 2-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Se disolvieron 10,0 g de 1-bromo-3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-benceno (35,2 mmol) en 360 ml de THF seco en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a  $-78\text{ }^\circ C$  con hielo seco-acetona. Se añadieron 23,2 ml de nBuLi (1,6 M en hexanos) (37,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos, después se añadieron 8,6 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (42,24 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta t.a. Esto se inactivó con salmuera, se extrajo con DCM, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 2-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 3,81 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 1,34 (s, 12H)

Etapa D: 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo

Se disolvieron 3,92 g de 4-bromotiofeno-3-carboxilato de etilo (16,68 mmol) y 9,9 g de 2-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (30,0 mmol) en 140 ml de dioxano, después se añadieron 10,87 g de  $Cs_2CO_3$  (33,36 mmol) disueltos en 40 ml de agua. Después, se añadieron 590 mg de AtaPhos (0,83 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a la temperatura de reflujo hasta que no se observó más conversión. Después, se diluyó con DCM y salmuera. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo.

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 8,53 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,02 (c, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,00 (t, 3H)  
HRMS ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup> = 376,0538

Etapa E: 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-2,5-diyodo-tiofeno-3-carboxilato de etilo

Se disolvieron 2,65 g de 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)tiofeno-3-carboxilato (7,38 mmol) en 75 ml de acetonitrilo, después se añadieron 2,2 ml de complejo de éster dietílico del ácido fluorobórico (16,23 mmol) y 3,65 g de *N*-yodosuccinimida (16,23 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-2,5-diyodo-tiofeno-3-carboxilato de etilo. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 3,98 (c, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 0,84 (t, 3H)

Etapa F: 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-yodo-tiofeno-3-carboxilato de etilo

Se disolvieron 5,29 g de 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-2,5-diyodo-tiofeno-3-carboxilato (8,66 mmol) en 90 ml de THF seco, después se enfrió a  $-78\text{ }^\circ C$  en una atmósfera de argón. Se añadieron 6,7 ml de cloruro de isopropil magnesio, complejo de cloruro de litio (1,3 M en THF) (8,66 mmol) y la mezcla se agitó a  $-78\text{ }^\circ C$  durante 30 minutos. Después, se añadió  $NH_4Cl$  ac. saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-yodo-tiofeno-3-carboxilato de etilo. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 8,71 (s, 1H), 4,01 (c, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,89 (s, 6H), 0,99 (t, 3H)

Etapa G: 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil) tiofeno-3-carboxilato de etilo

Se disolvieron 4,20 g de 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-yodo-tiofeno-3-carboxilato de etilo (8,66 mmol) y ácido 1,82 g 4-fluorofenilborónico (13,0 mmol) en 80 ml de dioxano, después se añadieron 5,64 g de  $Cs_2CO_3$  (17,32 mmol) disueltos en 20 ml de agua. Después, se añadieron 500 mg de  $Pd(PPh_3)_4$  (0,43 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a  $80\text{ }^\circ C$  hasta que no se observó más conversión. Después, se diluyó con DCM y salmuera. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo.

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 8,58 (s, 1H), 7,22-7,10 (m, 4H), 4,03 (c, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,00 (t, 3H).  
HRMS ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 453,0498

Etapa H: 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-2-nitro-tiofeno-3-carboxilato de etilo

Se disolvieron 1,97 g de 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil) tiofeno-3-carboxilato de etilo (4,34 mmol) en 40 ml de acetonitrilo seco, después se añadieron 576 mg de tetrafluoroborato de nitronio (4,34 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. Después, se diluyó con DCM y salmuera. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-2-nitrotiofeno-3-carboxilato de etilo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7,37-7,33 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 2H), 4,14 (c, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 0,88 (t, 3H)

Etapa I: 2-amino-4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil) tiofeno-3-carboxilato de etilo

Se disolvieron 1,85 g de 4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil)-2-nitro-tiofeno-3-carboxilato de etilo (3,71 mmol) en una mezcla de 90 ml de ácido acético y 18 ml de agua, después se añadieron en porciones 2,43 g de polvo de cinc (37,1 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. hasta que no se observó más conversión. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 2-amino-4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7,73 (s, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,02-6,97 (m, 2H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 0,72 (t, 3H)  
HRMS (M+H)<sup>+</sup> = 456,0598

Etapa J: 5-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-6-(4-fluorofenil)-3H-tieno [2,3-d]pirimidin-4-ona

Se disolvieron 1,1 g de 2-amino-4-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-5-(4-fluorofenil) tiofeno-3-carboxilato de etilo (2,35 mmol) en 20 ml formamida y se agitaron a 150 °C hasta que no se observó más conversión. Después, se vertió en agua y el producto precipitado se recogió por filtración para dar 5-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-6-(4-fluorofenil)-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12,53 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,23-7,16 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 1,96 (s, 6H)  
HRMS (M+H)<sup>+</sup> = 449,0289

Etapa K: 4-cloro-5-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-6-(4-fluorofenil) tieno[2,3-d]pirimidina

Se disolvieron 700 mg de 5-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-6-(4-fluorofenil)-3H-tieno [2,3-d]pirimidin-4-ona (1,56 mmol) en 6 ml de oxicluro de fósforo y se agitó a 90 °C hasta que no se observó más conversión. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después al producto en bruto se añadió agua helada y se sometió a ultrasonidos durante 10 minutos. El producto precipitado se recogió por filtración para dar 4-cloro-5-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d] pirimidina.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,02 (s, 1H), 7,38-7,26 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 1,99 (s, 6H)  
HRMS (M+H)<sup>+</sup> = 466,9954

Etapa L: 2,6-dicloro-4-[4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3,5-dimetil-fenol y 4-[4-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2,6-dicloro-3,5-dimetil-fenol

A una solución agitada de 700 mg de 4-cloro-5-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina (1,50 mmol) en 15 ml de DCM se añadieron 3,0 ml de tribromuro de boro (1 M en DCM) (3,0 mmol) a 0 °C y la mezcla se dejó calentar hasta t.a. y se agitó hasta que no se observó más conversión. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl ac. saturado y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 2,6-dicloro-4-[4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3,5-dimetil-fenol y 4-[4-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2,6-dicloro-3,5-dimetil-fenol como una mezcla 37:63 de productos.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,14 (s a, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,40-7,23 (m, 4H), 1,95 (s, 6H) y 10,14 (s a, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,40-7,23 (m, 4H), 1,93 (s, 6H)  
HRMS (M+H)<sup>+</sup> = 452,9800 y 496,9287

Etapa M: 4-cloro-5-[3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidina y 4-bromo-5-[3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d] pirimidina

Se disolvieron 300 mg de una mezcla de 2,6-dicloro-4-[4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-3,5-dimetil-fenol y 4-[4-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il]-2,6-dicloro-3,5-dimetil-fenol (0,62 mmol), 286 mg de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (1,98 mmol) y 520 mg de trifenil fosfina (1,98 mmol) en 10 ml de tolueno seco, después se

añadieron 460 mg de azodicarboxilato de *tert*-butilo (1,98 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno hasta que no se observó más conversión. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el intermedio en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc y metanol como eluyentes para obtener 4-cloro-5-[3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*] pirimidina y 4-bromo-5-[3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina como una mezcla 35:65 de productos.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9,02 (s, 1H), 7,40-7,22 (m, 4H), 4,11 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,63-2,20 (m, 8H), 2,17 (s a, 3H), 1,98 (s, 6H) y 8,94 (s, 1H), 7,40-7,22 (m, 4H), 4,11 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,63-2,20 (m, 8H), 2,15 (s a, 3H), 1,98 (s, 6H)  
HRMS (M+H)<sup>+</sup> = 579,0968 y 623,0455

#### Etapa N: Ejemplo 270

Se disolvieron 250 mg de una mezcla de 4-cloro-5-[3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina y 4-bromo-5-[3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina (0,41 mmol), 327 mg de ácido (2*R*)-2-amino-3-[2-[[2-(2-metoxi fenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil]propanoico (Preparación A4, 0,86 mmol) y 280 mg de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,86 mmol) en 5 ml de *tert*-butanol y la mezcla se agitó a 70 °C hasta que no se observó más conversión. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa usando una solución acuosa 25 mM de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> y MeCN, se obtuvo el **Ejemplo 270**. HRMS calculado para C<sub>48</sub>H<sub>46</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>FSCl<sub>2</sub>: 921,2642, encontrado: 461,6398 (M+2H)

**Ejemplo 271:** *N*-[5-{2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-*D*-fenilalanina

**Ejemplo 272:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-β-(hidroximetil)-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenilalanina

**Ejemplo 273:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-β-hidroxi-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenilalanina

**Ejemplo 274:** *N*-[(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-β-(2-hidroxietil)-2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenilalanina

### ESTUDIO FARMACOLÓGICO

#### EJEMPLO A Inhibición de Mcl-1 por la técnica de polarización de la fluorescencia

Se determinó la potencia de unión relativa de cada compuesto mediante polarización de la fluorescencia (FP). El método utilizó un ligando marcado con fluoresceína (Fluoresceína-βAla-Ahx-A-REIGAQLRRMADDLNAQY-OH; Pm 2.765) que se une a la proteína Mcl-1 (de tal manera que Mcl-1 corresponde al número de registro primario UniProtKB®: Q07820) que conduce a una anisotropía aumentada medida en unidades de milipolarización (mP) utilizando un lector. La adición de un compuesto que se une competitivamente al mismo sitio que el ligando dará como resultado una mayor proporción de ligando no unido en el sistema indicado por una disminución en las unidades mP

**Método 1:** Se preparó una dilución en serie de 11 puntos de cada compuesto en DMSO y se transfirieron 2 μl a una placa de 384 pocillos de fondo plano y baja unión (concentración final en DMSO 5 %). 38 μl de tampón (10 mM ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico [HEPES], NaCl 150 mM, Tween 20 al 0,05 %, pH 7,4), que contenía el ligando marcado con fluoresceína (concentración final 1 nM) y proteína Mcl-1 (concentración final 5 nM) se añadieron a continuación).

Las placas de ensayo se incubaron ~2 horas a t.a. antes de medir FP en un lector Biomek Synergy2 (Ex. 528 nm, Em. 640 nm, corte 510 nm) y se calcularon las unidades mP. La unión de dosis crecientes de compuesto de ensayo se expresó en forma de porcentaje de reducción de mP en comparación con una ventana establecida entre controles '5 % DMSO solamente' y '100 % de inhibición'. Las curvas dosis-respuesta de 11 puntos se representaron gráficamente con el programa informático XL-Fit usando un modelo logístico de 4 parámetros (modelo dosis-respuesta sigmoideal) y se determinaron las concentraciones inhibitorias que proporcionaron una reducción del 50 % en mP (CI<sub>50</sub>). Los resultados obtenidos usando el Método 1 se presentan en la Tabla 1 siguiente; La CI<sub>50</sub> de la inhibición de Mcl-1 obtenida usando el Método 1 no está subrayada.

**Método 2:** Se preparó una dilución en serie de 11 puntos de cada compuesto en DMSO y se transfirieron 2 μl a una placa de 384 pocillos de fondo plano y baja unión (concentración final en DMSO 5 %). 38 μl de tampón (20 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1 mM EDTA, NaCl 50 mM, pH 7,4), que contenía el ligando marcado con fluoresceína (concentración final 10 nM) y proteína Mcl-1 (concentración final 10 nM) se añadieron a continuación).

Las placas de ensayo se incubaron ~2 horas a t.a. antes de medir FP en un lector Biomek Synergy2 (Ex. 528 nm, Em. 640 nm, corte 510 nm) y se calcularon las unidades mP. La unión de dosis crecientes de compuesto de ensayo se expresó en forma de porcentaje de reducción de mP en comparación con una ventana establecida entre controles '5 % DMSO solamente' y '100 % de inhibición' (ligando no marcado 50  $\mu\text{M}$ ). Las curvas dosis-respuesta de 11 puntos se representaron gráficamente con el programa informático XL-Fit usando un modelo logístico de 4 parámetros (modelo dosis-respuesta sigmoideal) y se determinaron las concentraciones inhibitoras que proporcionaron una reducción del 50 % en mP ( $CI_{50}$ ). Los resultados obtenidos usando el Método 2 se presentan en la Tabla 1 siguiente; La  $CI_{50}$  de la inhibición de Mcl-1 obtenida usando el Método 2 está subrayada.

- 5
- 10 Los resultados muestran que los compuestos de la invención inhiben la interacción entre la proteína Mcl-1 y el péptido fluorescente descrito anteriormente en el presente documento.

**EJEMPLO B: Citotoxicidad *in vitro***

- 15 Los estudios de citotoxicidad se realizaron en la línea de tumor de mieloma múltiple H929.
- Las células se distribuyeron en microplacas y se expusieron a los compuestos de ensayo durante 48 horas. A continuación se cuantificó la viabilidad celular en un ensayo colorimétrico, el ensayo de tetrazolio en microcultivo (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).
- 20 Los resultados se expresaron en  $CI_{50}$  (la concentración del compuesto que inhibe la viabilidad celular en un 50 %) y se presentan en la Tabla 1 siguiente.

Los resultados muestran que los compuestos de la invención son citotóxicos.

25 **Tabla 1:  $CI_{50}$  de la inhibición de Mcl-1 (ensayo de polarización de fluorescencia) y de toxicidad para las células H929**

<i>Nota: La <math>CI_{50}</math> de la inhibición de Mcl-1 obtenida usando el Método 2 está subrayada.</i>					
	$CI_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) Mcl-1 FP	$CI_{50}$ (M) MTT H929		$CI_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) Mcl-1 FP	$CI_{50}$ (M) MTT H929
<b>Ejemplo 1</b>	<u>0,127</u>	>6,0E-07	<b>Ejemplo 29</b>	<u>0,063</u>	2,52E-06
<b>Ejemplo 2</b>	<u>56,9 % a 10 <math>\mu\text{M}</math></u>	>6,0E-07	<b>Ejemplo 30</b>	<u>68,2 % a 10 <math>\mu\text{M}</math></u>	>3,75E-06
<b>Ejemplo 3</b>	<u>0,114</u>	3,18E-07	<b>Ejemplo 31</b>	<u>16,7 % a 10 <math>\mu\text{M}</math></u>	>3,75E-06
<b>Ejemplo 4</b>	<u>0,005</u>	2,15E-07	<b>Ejemplo 32</b>	0,007	>3,75E-06
<b>Ejemplo 5</b>	ND	ND	<b>Ejemplo 33</b>	54,9 % a 10 $\mu\text{M}$	ND
<b>Ejemplo 6</b>	<u>0,013</u>	>6,0E-07	<b>Ejemplo 34</b>	<u>0,726</u>	4,27E-06
<b>Ejemplo 7</b>	<u>0,008</u>	1,38E-08	<b>Ejemplo 35</b>	<u>24,78 % a 10 <math>\mu\text{M}</math></u>	>3,0E-05
<b>Ejemplo 8</b>	<u>0,054</u>	2,58E-07	<b>Ejemplo 36</b>	<u>0,086</u>	>7,50E-06
<b>Ejemplo 9</b>	<u>2,697</u>	>3,75E-06	<b>Ejemplo 37</b>	<u>18,7 % a 10 <math>\mu\text{M}</math></u>	>3,75E-06
<b>Ejemplo 10</b>	<u>72,75 % a 3,3 <math>\mu\text{M}</math></u>	>3,75E-06	<b>Ejemplo 38</b>	<u>1,871</u>	>3,75E-06
<b>Ejemplo 11</b>	<u>35,55 % a 10 <math>\mu\text{M}</math></u>	>3,75E-06	<b>Ejemplo 39</b>	<u>0,025</u>	4,01E-07
<b>Ejemplo 12</b>	<u>0,014</u>	6,47E-07	<b>Ejemplo 40</b>	<u>0,006</u>	3,28E-08
<b>Ejemplo 13</b>	<u>58 % a 10 <math>\mu\text{M}</math></u>	>3,75E-06	<b>Ejemplo 41</b>	<u>0,006</u>	7,38E-09
<b>Ejemplo 14</b>	<u>0,038</u>	7,21E-07	<b>Ejemplo 42</b>	<u>0,010</u>	6,1E-08
<b>Ejemplo 15</b>	<u>40,05 % a 10 <math>\mu\text{M}</math></u>	>3,75E-06	<b>Ejemplo 43</b>	<u>0,006</u>	1,25E-08
<b>Ejemplo 16</b>	<u>0,006</u>	9,93E-08	<b>Ejemplo 44</b>	<u>0,007</u>	3,44E-09
<b>Ejemplo 17</b>	<u>0,057</u>	2,94E-07	<b>Ejemplo 45</b>	<u>0,005</u>	8,96E-10
<b>Ejemplo 18</b>	<u>1,821</u>	$\geq 1,14\text{E-}07$	<b>Ejemplo 46</b>	<u>0,024</u>	1,66E-07
<b>Ejemplo 19</b>	<u>0,020</u>	1,75E-07	<b>Ejemplo 47</b>	<u>0,008</u>	8,39E-08
<b>Ejemplo 20</b>	<u>0,026</u>	7,86E-08	<b>Ejemplo 48</b>	<u>0,007</u>	1,61E-08
<b>Ejemplo 21</b>	<u>0,006</u>	3,97E-08	<b>Ejemplo 49</b>	<u>0,003</u>	4,12E-09
<b>Ejemplo 22</b>	<u>0,002</u>	8,59E-09	<b>Ejemplo 50</b>	<u>0,007</u>	>1,50E-07
<b>Ejemplo 23</b>	<u>41,27 % a 1 <math>\mu\text{M}</math></u>	>6,0E-07	<b>Ejemplo 51</b>	<u>0,005</u>	2,33E-08
<b>Ejemplo 24</b>	<u>0,008</u>	4,73E-08	<b>Ejemplo 52</b>	0,301	ND
<b>Ejemplo 25</b>	<u>55,5 % a 10 <math>\mu\text{M}</math></u>	>6,0E-07	<b>Ejemplo 53</b>	0,020	ND
<b>Ejemplo 26</b>	<u>0,012</u>	6,36E-09	<b>Ejemplo 54</b>	0,541	ND
<b>Ejemplo 27</b>	<u>0,011</u>	2,09E-09	<b>Ejemplo 55</b>	8,839	ND
<b>Ejemplo 28</b>	<u>0,116</u>	>1,88E-06	<b>Ejemplo 56</b>	0,019	ND



ES 2 703 997 T3

	Cl <sub>50</sub> (μM) Mcl-1 FP	Cl <sub>50</sub> (M) MTT H929		Cl <sub>50</sub> (μM) Mcl-1 FP	Cl <sub>50</sub> (M) MTT H929
<b>Ejemplo 57</b>	0,106	ND	<b>Ejemplo 88</b>	1,225	ND
<b>Ejemplo 58</b>	52,8 % a 10 μM	ND	<b>Ejemplo 89</b>	72,13 % a 200 μM	ND
<b>Ejemplo 59</b>	0,127	ND	<b>Ejemplo 90</b>	0,023	ND
<b>Ejemplo 60</b>	0,092	ND	<b>Ejemplo 91</b>	6,372	ND
<b>Ejemplo 61</b>	0,036	ND	<b>Ejemplo 92</b>	12,887	ND
<b>Ejemplo 62</b>	0,060	ND	<b>Ejemplo 93</b>	0,080	ND
<b>Ejemplo 63</b>	12,18 % a 10 μM	ND	<b>Ejemplo 94</b>	6,901	ND
<b>Ejemplo 64</b>	0,025	ND	<b>Ejemplo 95</b>	0,077	ND
<b>Ejemplo 65</b>	0,345	≥ 2,78E-06	<b>Ejemplo 96</b>	1,628	ND
<b>Ejemplo 66</b>	36,9 % a 10 μM	>3,75E-06	<b>Ejemplo 97</b>	0,073	ND
<b>Ejemplo 67</b>	2,079	ND	<b>Ejemplo 98</b>	2,873	ND
<b>Ejemplo 68</b>	0,142	ND	<b>Ejemplo 99</b>	28,3 % a 200 μM	ND
<b>Ejemplo 69</b>	0,109	ND	<b>Ejemplo 100</b>	4,747	ND
<b>Ejemplo 70</b>	0,974	ND	<b>Ejemplo 101</b>	0,462	ND
<b>Ejemplo 71</b>	39,015	ND	<b>Ejemplo 102</b>	0,073	ND
<b>Ejemplo 72</b>	12,007	ND	<b>Ejemplo 103</b>	0,715	ND
<b>Ejemplo 73</b>	0,276	ND	<b>Ejemplo 104</b>	0,046	ND
<b>Ejemplo 74</b>	0,621	ND	<b>Ejemplo 105</b>	0,704	ND
<b>Ejemplo 75</b>	0,280	ND	<b>Ejemplo 106</b>	0,065	ND
<b>Ejemplo 76</b>	3,177	ND	<b>Ejemplo 107</b>	0,544	ND
<b>Ejemplo 77</b>	75,45 % a 200 μM	ND	<b>Ejemplo 108</b>	0,079	ND
<b>Ejemplo 78</b>	0,135	ND	<b>Ejemplo 109</b>	1,858	ND
<b>Ejemplo 79</b>	0,429	ND	<b>Ejemplo 110</b>	0,839	ND
<b>Ejemplo 80</b>	0,487	ND	<b>Ejemplo 111</b>	4,452	ND
<b>Ejemplo 81</b>	20,241	ND	<b>Ejemplo 112</b>	0,104	ND
<b>Ejemplo 82</b>	1,109	ND	<b>Ejemplo 113</b>	0,045	ND
<b>Ejemplo 83</b>	0,258	ND	<b>Ejemplo 114</b>	0,981	ND
<b>Ejemplo 84</b>	4,022	ND	<b>Ejemplo 115</b>	1,753	ND
<b>Ejemplo 85</b>	0,228	ND	<b>Ejemplo 116</b>	1,059	ND
<b>Ejemplo 86</b>	9,976	ND	<b>Ejemplo 117</b>	2,603	ND
<b>Ejemplo 87</b>	62,6 % a 7,4 μM	ND	<b>Ejemplo 118</b>	0,056	ND
<b>Ejemplo 119</b>	1,456	ND	<b>Ejemplo 150</b>	0,528	ND
<b>Ejemplo 120</b>	9,445	ND	<b>Ejemplo 151</b>	71,3 % a 66,7 μM	ND
<b>Ejemplo 121</b>	0,167	ND	<b>Ejemplo 152</b>	0,047	ND
<b>Ejemplo 122</b>	10,215	ND	<b>Ejemplo 153</b>	75,7 % a 50 μM	ND
<b>Ejemplo 123</b>	0,152	ND	<b>Ejemplo 154</b>	2,316	2,03E-05
<b>Ejemplo 124</b>	75,7 % a 50 μM	ND	<b>Ejemplo 155</b>	63,15 % a 50 μM	ND
<b>Ejemplo 125</b>	13,710	ND	<b>Ejemplo 156</b>	0,309	ND
<b>Ejemplo 126</b>	41,2 % a 50 μM	ND	<b>Ejemplo 157</b>	62,05 % a 50 μM	ND
<b>Ejemplo 127</b>	0,913	ND	<b>Ejemplo 158</b>	0,104	ND
<b>Ejemplo 128</b>	10,722	ND	<b>Ejemplo 159</b>	1,770	ND
<b>Ejemplo 129</b>	0,053	ND	<b>Ejemplo 160</b>	11,725	ND
<b>Ejemplo 130</b>	67,4 % a 50 μM	ND	<b>Ejemplo 161</b>	12,579	ND
<b>Ejemplo 131</b>	0,495	ND	<b>Ejemplo 162</b>	0,597	ND
<b>Ejemplo 132</b>	9,844	ND	<b>Ejemplo 163</b>	8,375	ND
<b>Ejemplo 133</b>	0,079	ND	<b>Ejemplo 164</b>	0,227	ND
<b>Ejemplo 134</b>	0,176	ND	<b>Ejemplo 165</b>	0,315	ND
<b>Ejemplo 135</b>	75,25 % a 50 μM	ND	<b>Ejemplo 166</b>	0,064	ND
<b>Ejemplo 136</b>	0,146	ND	<b>Ejemplo 167</b>	1,146	ND

ES 2 703 997 T3

Ejemplo 137	71,05 % a 50 µM	ND	Ejemplo 168	4,775	ND
Ejemplo 138	0,664	ND	Ejemplo 169	2,105	ND
Ejemplo 139	32,75 % a 10 µM	ND	Ejemplo 170	0,955	ND
Ejemplo 140	0,208	ND	Ejemplo 171	2,775	ND
Ejemplo 141	26,78 % a 10 µM	ND	Ejemplo 172	28,849	ND
Ejemplo 142	0,335	ND	Ejemplo 173	6,794	ND
Ejemplo 143	68,85 % a 50 µM	ND	Ejemplo 174	0,466	ND
Ejemplo 144	0,154	ND	Ejemplo 175	3,856	ND
Ejemplo 145	3,888	ND	Ejemplo 176	8,409	ND
Ejemplo 146	0,071	ND	Ejemplo 177	0,957	ND
Ejemplo 147	14,236	ND	Ejemplo 178	3,232	ND
Ejemplo 148	0,416	ND	Ejemplo 179	0,881	ND
Ejemplo 149	14,001	ND	Ejemplo 180	2,104	ND
Ejemplo 181	0,299	ND	Ejemplo 212	12,674	ND
Ejemplo 182	0,407	ND	Ejemplo 213	0,111	ND
Ejemplo 183	2,044	ND	Ejemplo 214	1,911	ND
Ejemplo 184	76,8 % a 200 µM	ND	Ejemplo 215	0,015	ND
Ejemplo 185	2,533	ND	Ejemplo 216	58,95 % a 10 µM	ND
Ejemplo 186	7,880	ND	Ejemplo 217	0,065	ND
Ejemplo 187	1,385	ND	Ejemplo 218	71,5 % a 50 µM	ND
Ejemplo 188	21,302	ND	Ejemplo 219	10,940	ND
Ejemplo 189	8,327	ND	Ejemplo 220	31,7 % a 10 µM	ND
Ejemplo 190	34,602	ND	Ejemplo 221	0,097	ND
Ejemplo 191	0,171	ND	Ejemplo 222	70 % a 50 µM	ND
Ejemplo 192	2,082	ND	Ejemplo 223	0,086	ND
Ejemplo 193	36,522	ND	Ejemplo 224	8,607	ND
Ejemplo 194	1,752	ND	Ejemplo 225	0,053	ND
Ejemplo 195	14,228	ND	Ejemplo 226	0,069	ND
Ejemplo 196	2,908	ND	Ejemplo 227	3,312	ND
Ejemplo 197	54,1 % a 200 µM	ND	Ejemplo 228	0,025	ND
Ejemplo 198	9,862	ND	Ejemplo 229	6,325	ND
Ejemplo 199	0,298	ND	Ejemplo 230	3,236	ND
Ejemplo 200	5,440	ND	Ejemplo 231	56,75 % a 50 µM	ND
Ejemplo 201	0,136	ND	Ejemplo 232	62,2 % a 50 µM	ND
Ejemplo 202	0,751	ND	Ejemplo 233	3,408	ND
Ejemplo 203	71,85 % a 100 µM	ND	Ejemplo 234	68,7 % a 50 µM	ND
Ejemplo 204	44,8 % a 100 µM	ND	Ejemplo 235	1,393	ND
Ejemplo 205	26,2 % a 100 µM	ND	Ejemplo 236	13,498	ND
Ejemplo 206	8,844	ND	Ejemplo 237	0,569	ND
Ejemplo 207	0,136	ND	Ejemplo 238	2,785	ND
Ejemplo 208	0,632	ND	Ejemplo 239	20,328	ND
Ejemplo 209	56,85 % a 200 µM	ND	Ejemplo 240	0,958	ND
Ejemplo 210	8,363	ND	Ejemplo 241	14,334	ND
Ejemplo 211	0,668	ND	Ejemplo 242	0,091	ND
Ejemplo 243	0,073	ND	Ejemplo 259	1,347	>6,0E-07
Ejemplo 244	0,120	ND	Ejemplo 260	1,982	ND
Ejemplo 245	11,367	ND	Ejemplo 261	ND	ND
Ejemplo 246	0,293	>1,50E-05	Ejemplo 262	ND	ND
Ejemplo 247	11,826	ND	Ejemplo 263	ND	ND
Ejemplo 248	2,176	ND	Ejemplo 264	ND	ND

<b>Ejemplo 249</b>	36,761	ND	<b>Ejemplo 265</b>	ND	ND
<b>Ejemplo 250</b>	0,617	ND	<b>Ejemplo 266</b>	ND	ND
<b>Ejemplo 251</b>	12,053	ND	<b>Ejemplo 267</b>	ND	ND
<b>Ejemplo 252</b>	0,223	ND	<b>Ejemplo 268</b>	ND	ND
<b>Ejemplo 253</b>	1,363	ND	<b>Ejemplo 269</b>	ND	ND
<b>Ejemplo 254</b>	22,08 % a 200 µM	ND	<b>Ejemplo 270</b>	0,055	5,22E-07
<b>Ejemplo 255</b>	41,08 % a 200 µM	ND	<b>Ejemplo 271</b>	ND	ND
<b>Ejemplo 256</b>	<u>1,606</u>	>6,0E-07	<b>Ejemplo 272</b>	ND	ND
<b>Ejemplo 257</b>	<u>57,15 % a 10 µM</u>	ND	<b>Ejemplo 273</b>	ND	ND
<b>Ejemplo 258</b>	<u>1,070</u>	4,28E-07	<b>Ejemplo 274</b>	ND	ND

ND: no determinado

Para inhibidores parciales, se indica el porcentaje de inhibición de la polarización de fluorescencia para una concentración dada de compuesto de ensayo. En consecuencia, 45,1 % a 10 µM significa que se ha observado un 45,1 % de inhibición de la polarización de fluorescencia para una concentración de compuesto de ensayo igual a 10 µM.

### **EJEMPLO C: Cuantificación de la forma escindida de PARP *in vivo***

5 La capacidad de los compuestos de la invención para inducir apoptosis, por medición de los niveles de PARP tras escisión, se evaluó en un modelo de xenoinjerto de células de mieloma múltiple AMO-1.

1,10<sup>7</sup> células AMO-1 se injertaron por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID). 12-14 días después del injerto, los animales se trataron por vía intravenosa o vía oral con los diversos compuestos. Tras el tratamiento, las masas tumorales se recuperaron y se lisaron, y la forma escindida de PARP se cuantificó en los lisados tumorales. La cuantificación se llevó a cabo mediante el ensayo "Plataforma ELISA para descubrimientos en mesoescala (MSD)", que analiza específicamente la forma escindida de PARP. Se expresa en la forma de un factor de activación correspondientes a la relación entre la cantidad de PARP escindido en los ratones tratados por la cantidad de PARP escindido en los ratones de control.

15 Los resultados (presentados en la Tabla 2 siguiente) muestran que los compuestos de la invención son capaces de inducir apoptosis en células tumorales AMO-1 *in vivo*.

**Tabla 2: Cuantificación de la forma escindida de PARP *in vivo***

	PARP plegado		PARP plegado		PARP plegado
<b>Ejemplo 7</b>	81,4	<b>Ejemplo 43</b>	114,6	<b>Ejemplo 51</b>	52,2
<b>Ejemplo 22</b>	222,2	<b>Ejemplo 44</b>	85,8	<b>Ejemplo 256</b>	99,5
<b>Ejemplo 24</b>	164,5	<b>Ejemplo 45</b>	103,7	<b>Ejemplo 258</b>	132,3
<b>Ejemplo 40</b>	114,3	<b>Ejemplo 49</b>	138,8	<b>Ejemplo 259</b>	134,4

### **EJEMPLO D: Actividad antitumoral *in vivo***

20 La actividad antitumoral de los compuestos de la invención se evaluó en un modelo de xenoinjerto de células de mieloma múltiple AMO-1.

1x10<sup>7</sup> células AMO-1 se injertaron por vía subcutánea en ratones inmunodeprimidos (cepa SCID).

25 6-8 días después del injerto, cuando la masa del tumor alcanzó aproximadamente 150 mm<sup>3</sup>, los ratones se trataron con los diversos compuestos en una programación diaria (tratamiento de 5 días). La masa del tumor se midió dos veces a la semana desde el inicio del tratamiento.

30 Los compuestos de la invención tienen actividades antitumorales (regresión del tumor) en el modelo de mieloma múltiple AMO-1 con ΔT/C (parámetro de calificación de la actividad de un producto, que se mide restando el volumen tumoral medio del día del último tratamiento del volumen tumoral medio en el día del primer tratamiento / volumen tumoral del grupo del control no tratado el día del último tratamiento) en un intervalo de -1,5 a -24,5 %. Los resultados obtenidos muestran que los compuestos de la invención inducen una regresión tumoral significativa durante el periodo de tratamiento.

### **Ejemplo E: Composición farmacéutica: Comprimidos**

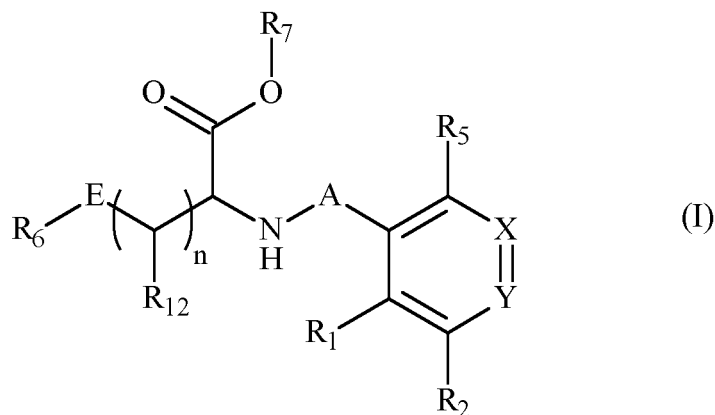
1000 comprimidos que contienen una dosis de 5 mg de un compuesto seleccionado entre los Ejemplos 1 a 274	5 g
Almidón de trigo,	20 g
Almidón de maíz	20 g

## ES 2 703 997 T3

Lactosa	30 g
Estearato de magnesio	2 g
Sílice	1 g
Hidroxipropilcelulosa	2 g

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula (I):

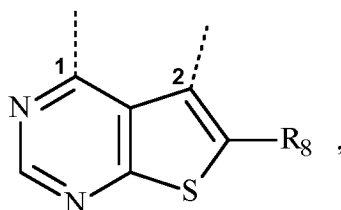


5

en la que:

♦ A representa el grupo

10

en el que **1** está unido al grupo -NH- y **2** está unido al anillo aromático,

15

♦ E representa un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo,

♦ X representa un átomo de nitrógeno o un grupo C-R<sub>4</sub>,♦ Y representa un átomo de nitrógeno o un grupo C-R<sub>3</sub>,

20

♦ R<sub>1</sub> representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo polihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>10</sub>, -C(O)-OR<sub>9</sub>, -O-C(O)-R<sub>9</sub>, -C(O)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -NR<sub>9</sub>-C(O)-R<sub>9</sub>', -NR<sub>9</sub>-C(O)-OR<sub>9</sub>', -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>-C(O)-R<sub>9</sub>', -SO<sub>2</sub>-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -SO<sub>2</sub>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

25

♦ R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente unos de otros representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo polihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>10</sub>, -C(O)-OR<sub>9</sub>, -O-C(O)-R<sub>9</sub>, -C(O)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -NR<sub>9</sub>-C(O)-R<sub>9</sub>', -NR<sub>9</sub>-C(O)-OR<sub>9</sub>', -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>-C(O)-R<sub>9</sub>', -SO<sub>2</sub>-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>' o -SO<sub>2</sub>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

30

o los sustituyentes del par (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>) forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un anillo aromático o no aromático compuesto de 5 a 7 miembros de anillo, que pueden contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el anillo resultante puede estar sustituido con de 1 a 2 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, -alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>', -alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, u oxo,

35

♦ R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo polihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo ciano, un grupo nitro, -alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -O-Cy<sub>1</sub>, -alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -alquinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>10</sub>, -C(O)-OR<sub>9</sub>, -O-C(O)-R<sub>9</sub>, -C(O)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -NR<sub>9</sub>-C(O)-R<sub>9</sub>', -NR<sub>9</sub>-C(O)-OR<sub>9</sub>', -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>-C(O)-R<sub>9</sub>', -SO<sub>2</sub>-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>' o -SO<sub>2</sub>-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

40

♦ R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, un grupo -CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),♦ R<sub>8</sub> representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, -Cy<sub>2</sub>, un átomo de halógeno, un grupo ciano, -C(O)-R<sub>11</sub>, o -C(O)-NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>',♦ R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>', independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o los sustituyentes del par (R<sub>9</sub>, R<sub>9</sub>') forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo aromático o no aromático compuesto de 5 a 7 miembros de anillo, que pueden contener, además del átomo de

45

nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un átomo de hidrógeno un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,

♦ R<sub>10</sub> representa -Cy<sub>3</sub>, -Cy<sub>3</sub>-alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>4</sub>, -C(O)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -OR<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>-C(O)-R<sub>9</sub>', -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OR<sub>9</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>, -C(O)-OR<sub>9</sub>, o -NH-C(O)-NH-R<sub>9</sub>,

♦ R<sub>11</sub> y R<sub>11</sub>', independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido,

♦ R<sub>12</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

♦ R<sub>a</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,

♦ R<sub>b</sub> representa un grupo -O-C(O)-O-R<sub>c</sub>, un grupo -O-C(O)-NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>' o un grupo -O-P(O)(OR<sub>c</sub>)<sub>2</sub>,

♦ R<sub>c</sub> y R<sub>c</sub>', independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alcocarbonil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

o los sustituyentes del par (R<sub>c</sub>, R<sub>c</sub>') forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo no aromático compuesto de 5 a 7 miembros de anillo, que pueden contener, además del nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,

♦ Cy<sub>1</sub>, Cy<sub>2</sub>, Cy<sub>3</sub> y Cy<sub>4</sub>, independientemente unos de otros, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo,

♦ n es un número entero igual a 0, 1 o 2,

entendiéndose que:

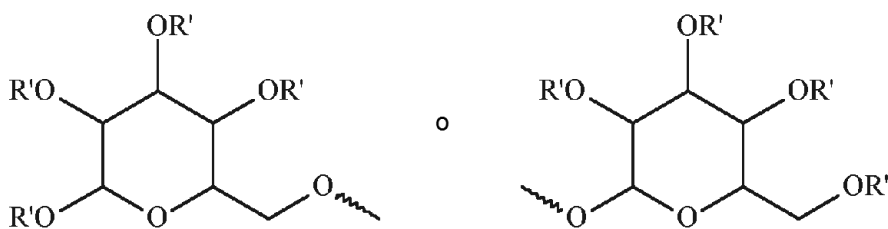
- "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, bifenilo,

- "heteroarilo" significa cualquier grupo mono- o bi-cíclico compuesto de 5 a 10 miembros de anillo, que tiene al menos un resto aromático y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno,

- "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico, no aromático, mono- o bi-cíclico que contiene de 3 a 10 miembros de anillo,

- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático, mono- o bi-cíclico, que contiene de 3 a 10 miembros de anillo, y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, que pueden incluir sistemas de anillo condensados, puenteados o espiral,

siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, estar sustituidos con de 1 a 4 grupos seleccionados entre alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S- opcionalmente sustituido, hidroxilo, hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), oxo (o N-óxido cuando sea adecuado), nitro, ciano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R", -O-C(O)-NR'R", -NR'R", -(C=NR')-OR", -O-P(O)(OR')<sub>2</sub>, -O-P(O)(O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, polihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, trifluorometoxi, halógeno o una aldohexosa de fórmula:



en la que cada R' es independiente;

entendiéndose que R' y R'', independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido y M<sup>+</sup> representa un catión monovalente farmacéuticamente aceptable, sus enantiómeros, diaestereoisómeros y atropisómeros, y sales de adición de los mismos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

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

♦ R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente uno de otro, representan un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,

o los sustituyentes del par (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>) forman, junto con los átomos de carbono que los portan, un anillo aromático compuesto de 5 a 7 miembros de anillo, que pueden contener de 1 a 3 átomos de nitrógeno, entendiéndose que el anillo resultante puede estar sustituido con de 1 a 2 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado o -alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>',

♦ R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un

grupo hidroxilo, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado u -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>'

♦ R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,

♦ R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo polihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo ciano, un grupo nitro, -alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', -alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>1</sub>, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sub>10</sub>, o -C(O)-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>'

♦ R<sub>7</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo -CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> o un grupo heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

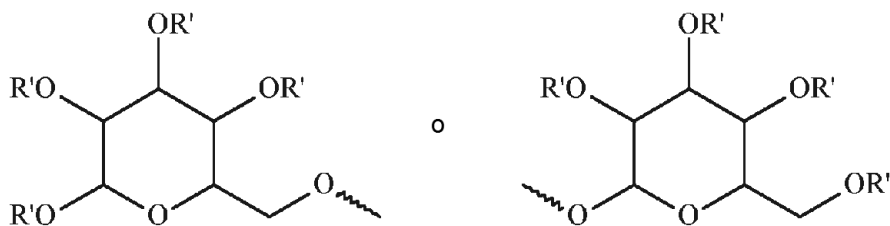
♦ R<sub>8</sub> representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo alquino(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, -Cy<sub>2</sub>, un átomo de halógeno o -C(O)-R<sub>11</sub>,

♦ R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>', independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o los sustituyentes del par (R<sub>9</sub>, R<sub>9</sub>') forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo no aromático compuesto de 5 a 7 miembros de anillo, que pueden contener, además del nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo que representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,

♦ R<sub>10</sub> representa -Cy<sub>3</sub> o -Cy<sub>3</sub>-alquil(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-Cy<sub>4</sub>,

♦ R<sub>11</sub> representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,

siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y los grupos alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, estar sustituidos con de 1 a 4 grupos seleccionados entre alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxo (o N-óxido cuando sea adecuado), -C(O)-OR', -C(O)-NR'R'', -O-C(O)-NR'R'', -NR'R'', -O-P(O)(OR')<sub>2</sub>, -O-P(O)(O<sup>M+</sup>)<sub>2</sub>, polihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, halógeno o una aldohexosa de fórmula:



en la que cada R' es independiente; entendiéndose que R' y R'', independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado opcionalmente sustituido y M<sup>+</sup> representa un catión monovalente farmacéuticamente aceptable.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en la que n es un número entero igual a 1.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos uno de los grupos seleccionados entre R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no representa un átomo de hidrógeno.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>12</sub> representa un átomo de hidrógeno.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado o un átomo de halógeno.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R<sub>2</sub> representa un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno.

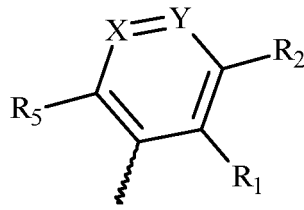
8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que X representa un grupo C-R<sub>4</sub>.

9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que Y representa un grupo C-R<sub>3</sub>.

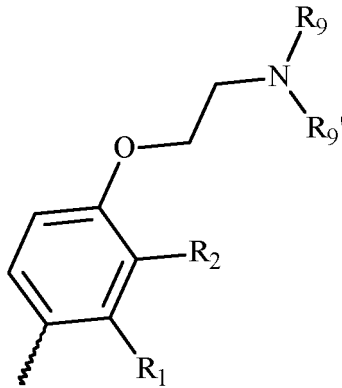
10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan un átomo de hidrógeno.

11. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los sustituyentes del par (R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>) son idénticos y los sustituyentes del par (R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>) son idénticos.

12. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que:



representa

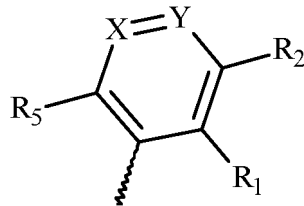


5

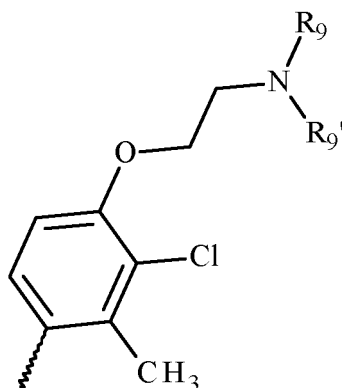
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>' son como se definen en la reivindicación 1.

13. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que:

10



representa



15

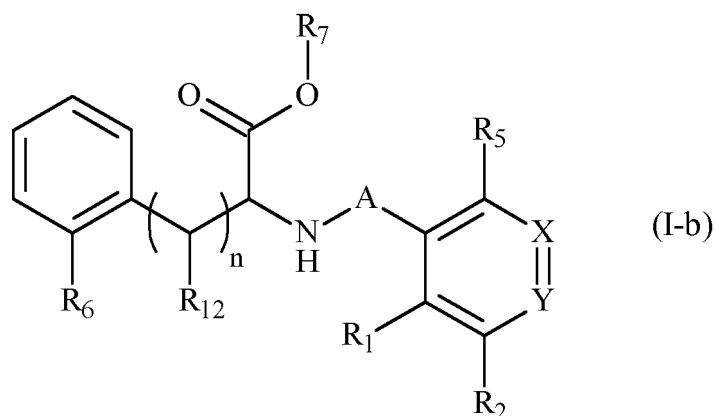
en la que R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>' son como se definen en la reivindicación 1.

14. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que E representa un grupo fenilo, un piridin-2-ilo, un grupo ciclohexilo, un grupo pirazol-1-ilo, un grupo ciclopentilo, un grupo indol-4-ilo, un grupo ciclopropilo, un grupo piridin-3-ilo, un grupo indol-3-ilo, un grupo naft-1-ilo, un grupo imidazol-4-ilo o un grupo piridin-4-ilo.

20

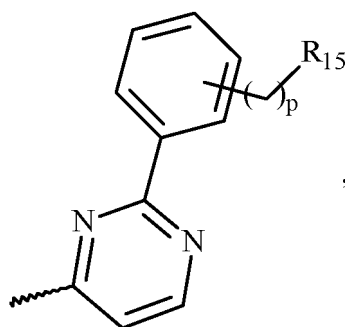
15. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, que son compuestos de fórmula (I-b):



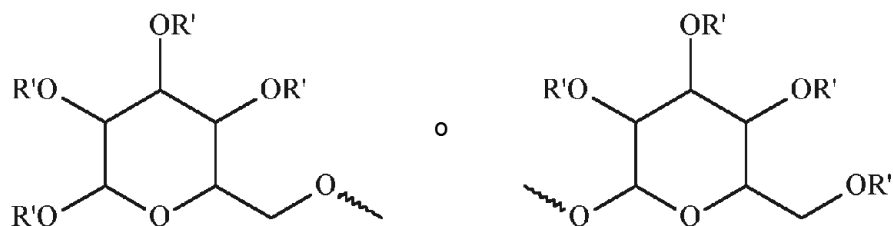


en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_{12}$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $A$  y  $n$  son como se definen para la fórmula (I).

- 5 **16.** Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que  $R_6$  representa un átomo de hidrógeno; un átomo de flúor; un átomo de cloro; un átomo de bromo; un grupo metilo; un grupo trifluorometilo; un grupo hidroxilo; un grupo metoxi; un grupo alcoxi( $C_1-C_6$ ) lineal sustituido con átomos de halógeno, un grupo  $-C(O)-NR'R''$  o un grupo  $-NR'R''$ ; un ciano; un grupo nitro; un grupo aminometilo; un grupo bencilo;  $-O$ -alquil( $C_1-C_6$ )- $R_{10}$ ;  $-C(O)-NR_9R_9'$ .
- 10 **17.** Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que  $R_7$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un grupo  $-CHR_aR_b$  o un grupo heteroarilalquilo( $C_1-C_6$ ).
- 18.** Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que  $R_8$  representa un grupo alquinilo( $C_2-C_6$ ) lineal o ramificado, un grupo arilo o un grupo heteroarilo.
- 15 **19.** Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que  $R_9$  y  $R_9'$ , independientemente uno de otro, representan un grupo alquilo( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado, o los sustituyentes del par ( $R_9$ ,  $R_9'$ ) forman, junto con el átomo de nitrógeno que los porta, un anillo no aromático compuesto de 5 a 7 miembros de anillo, que pueden contener, además del nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno, entendiéndose que el nitrógeno en cuestión puede estar sustituido con un grupo alquilo( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado.
- 20 **20.** Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que  $R_{10}$  representa  $-Cy_3$  o  $-Cy_3$ -alquil( $C_0-C_6$ )- $Cy_4$ .
- 21.** Compuestos de acuerdo con la reivindicación 20, en los que  $Cy_3$  representa un grupo cicloalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo.
- 25 **22.** Compuestos de acuerdo con la reivindicación 20, en los que  $Cy_4$  representa un grupo fenilo o un grupo morfolinilo.
- 23.** Compuestos de acuerdo con la reivindicación 20, en los que  $R_{10}$  representa
- 30



- en el que  $p$  es un número entero igual a 0 o 1 y  $R_{15}$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado, un grupo  $-O-(CHR_{16}-CHR_{17}-O)_q-R'$ , un grupo  $-O-P(O)(OR')_2$ , un grupo  $-O-P(O)(O^*M^*)_2$ , un grupo  $-O-C(O)-NR_{18}R_{19}$ , un grupo dialquilamino( $C_1-C_6$ )alcoxi( $C_1-C_6$ ), un átomo de halógeno o una aldohexosa de fórmula:
- 35



en la que cada R' es independiente; entendiéndose que:

- 5     ♦ R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,  
 ♦ R<sub>16</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 ♦ R<sub>17</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 ♦ R<sub>18</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 10    ♦ R<sub>19</sub> representa un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>' o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-(CHR<sub>16</sub>-  
 CHR<sub>17</sub>-O)<sub>q</sub>-R',  
 ♦ q es un número entero igual a 1, 2 o 3 y r es un número entero igual a 0 o 1,  
 ♦ M<sup>+</sup> representa un catión monovalente farmacéuticamente aceptable.

24. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 23, en los que la aldexosa es D-manosa.

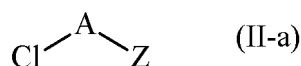
15

25. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, que son:

- 20 - N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il) metoxi]-D-fenilalanina,  
 - N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[(2-etoxipirimidin-4-il)metoxi]-D-fenilalanina,  
 - N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-D-fenilalanina,  
 25 - N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(furan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metoxi-D-fenilalanina,  
 - N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metoxi-D-fenilalanina,  
 - N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-D-fenilalanina,  
 30 - N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-(piridin-2-il)metoxi]-D-fenilalanina,  
 - N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il) metoxi]-D-fenilalanina,  
 - N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[(1-etil-1H-pirazol-5-il) metoxi]-D-fenilalanina,  
 35 - N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[(2-etoxipirimidin-4-il) metoxi]-D-fenilalanina,  
 - 2-[(1-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]-N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina,  
 40 - N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[(2-(2,2,2-trifluoroetoxi) pirimidin-4-il)metoxi]-D-fenilalanina,  
 - N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(5-fluorofuran-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[(2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il)metoxi]-D-fenilalanina,  
 - N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metoxi-D-fenilalanina,  
 45 - 2-[(1-terc-butil-1H-pirazol-5-il)metoxi]-N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-D-fenilalanina,  
 - N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[(2-(2-metoxietil)pirimidin-4-il) metoxi]-D-fenilalanina,  
 50 - N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il) metoxi]-D-fenilalanina,  
 - N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[(2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il) metoxi]-D-fenilalanina,  
 - N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il) metoxi]-D-fenilalanina,  
 55 - N-[5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-[(2-(2-

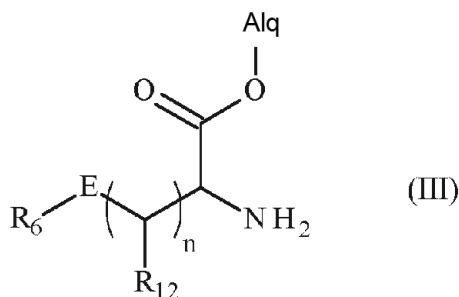
- metoxifenil]pirimidin-4-il] metoxi}-*D*-fenilalanina,
- *N*-[5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(prop-1-in-1-il) trifluoroetil)-1*H*-pirazo1-5-il] metoxi}-*D*-fenilalanina,
- 5 - *N*-[5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(prop-1-in-1-il) pirimidin-4-il]metoxi}-*D*-fenilalanina,
- *N*-[5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(prop-1-in-1-il) trifluoroetoxi]pirimidin-4-il] metoxi}-*D*-fenilalanina,
- *N*-[5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(prop-1-in-1-il) metoxifenil]pirimidin-4-il]metoxi}-*D*-fenilalanina,
- 10 - *N*-[5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(4-fluoro metoxietoxi)fenil]pirimidin-4-il]metoxi}-*D*-fenilalanina;
- *N*-[(5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-{[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi}-*D*-fenilalaninato de etilo;
- *N*-[(5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-cloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-{[2-(2-metoxifenil) pirimidin-4-il]metoxi}-*D*-fenilalaninato de etilo;
- 15 - *N*-[(5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-metilfenil}-6-(prop-1-in-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}-*D*-fenilalaninato de etilo;
- *N*-[5-{3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}-*D*-fenilalanina.
- 20

26. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** en él se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II-a):



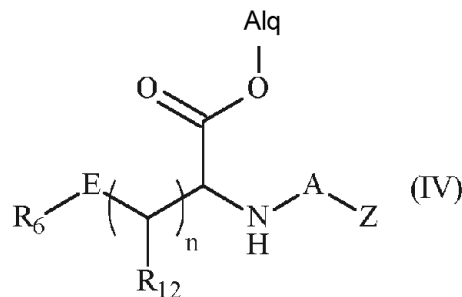
en la que Z representa bromo o yodo y A es como se define para la fórmula (I) en la que **1** está unido al átomo de cloro y **2** está unido al grupo Z,

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

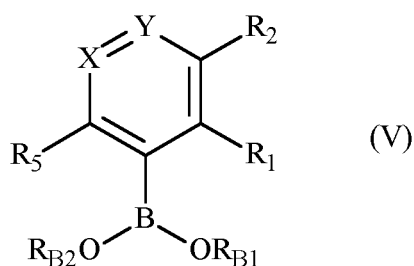


en la que R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, E y n son como se definen para la fórmula (I), y Alq representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado,

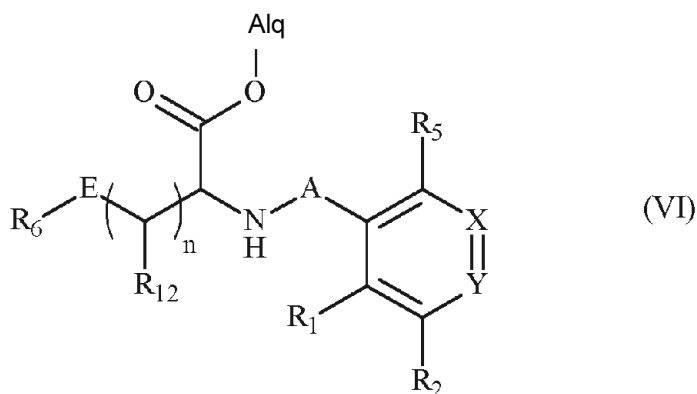
para producir el compuesto de fórmula (IV):



en la que R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, A, E y n son como se definen para la fórmula (I) y, Z y Alq son como se han definido anteriormente, compuesto de fórmula (IV) que se somete adicionalmente a acoplamiento con el compuesto de fórmula (V):

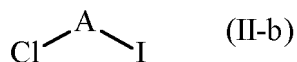


5 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, X e Y son como se definen para la fórmula (I), y R<sub>B1</sub> y R<sub>B2</sub> representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o R<sub>B1</sub> y R<sub>B2</sub> forman con el oxígeno que los porta un anillo opcionalmente metilado, para producir el compuesto de fórmula (VI):

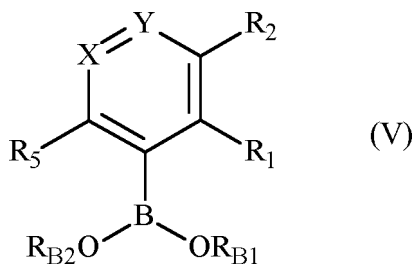


10 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, X, Y, A, E y n son como se definen para la fórmula (I) y Alq es como se ha definido anteriormente,  
 la función Alq-O-C(O)- éster de la cual el compuesto de fórmula (VI) se hidroliza para producir el ácido carboxílico, que puede hacerse reaccionar opcionalmente con un alcohol de fórmula R<sub>7</sub>'-OH o un compuesto clorado de fórmula R<sub>7</sub>'-Cl en la que R<sub>7</sub>' representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) lineal o ramificado, un grupo -CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, un grupo arilo, un grupo  
 15 heteroarilo, un grupo arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son como se definen para la fórmula (I),  
 para producir el compuesto de fórmula (I), que puede purificarse de acuerdo con una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros de acuerdo con una técnica de separación convencional,  
 20 entendiéndose que en cualquier momento considerado adecuado durante el curso del proceso descrito anteriormente, algunos grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos de partida o de los intermedios de síntesis pueden protegerse, posteriormente desprotegerse y funcionalizarse, según sea requerido por la síntesis.

25 **27. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que** en él se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II-b):

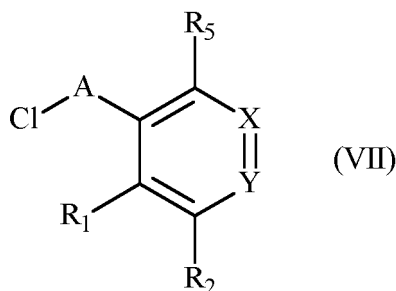


30 en la que A es como se define en la fórmula (I) en la que **1** está unido al átomo de cloro y **2** está unido al átomo de yodo, dicho compuesto de fórmula (II-b) se somete a acoplamiento con un compuesto de fórmula (V):



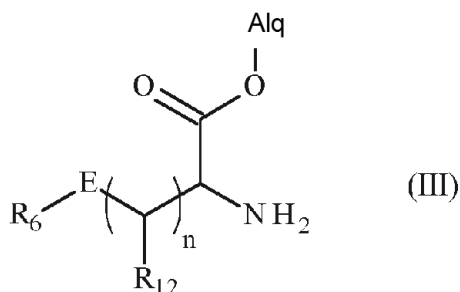
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, X e Y son como se definen para la fórmula (I), y R<sub>B1</sub> y R<sub>B2</sub> representan un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o R<sub>B1</sub> y R<sub>B2</sub> forman con el oxígeno que los porta un anillo opcionalmente metilado, para producir el compuesto de fórmula (VII):



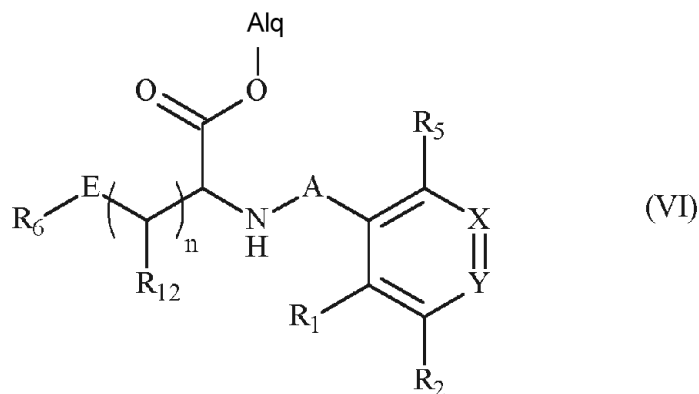
5

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, A, X e Y son como se definen en la fórmula (I), dicho compuesto de fórmula (VII) se somete adicionalmente a acoplamiento con un compuesto de fórmula (III):



10

en la que R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, E y n son como se definen para la fórmula (I), y Alq representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, para producir el compuesto de fórmula (VI):



15

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>12</sub>, X, Y, A, E y n son como se definen para la fórmula (I) y Alq es como se ha definido anteriormente,

la función Alq-O-C(O)- éster de la cual el compuesto de fórmula (VI) se hidroliza para producir el ácido carboxílico, que puede hacerse reaccionar opcionalmente con un alcohol de fórmula R<sub>7</sub>'-OH o un compuesto clorado de fórmula R<sub>7</sub>'-Cl en la que R<sub>7</sub>' representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, un grupo -CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo arilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son como se definen para la fórmula (I),

para producir el compuesto de fórmula (I), que puede purificarse de acuerdo con una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros de acuerdo con una técnica de separación convencional, entendiéndose que en cualquier momento considerado adecuado durante el curso del proceso descrito anteriormente, algunos grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos de partida o de los intermedios de síntesis pueden protegerse, posteriormente desprotegerse y funcionalizarse, según sea requerido por la síntesis.

30

- 28.** Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o una sal de adición del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptable junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 **29.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28 para su uso como agentes proapoptóticos.
- 30.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28 para su uso en el tratamiento de cánceres y de enfermedades autoinmunitarias y del sistema inmunitario.
- 10 **31.** Composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 30 para el tratamiento de cánceres de la vejiga, cerebro, mama y útero, leucemias linfoides crónicas, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemias linfoblásticas, leucemias mieloides agudas, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, y cáncer de pulmón microcítico,
- 15 **32.** Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28 en la fabricación de medicamentos para su uso como agentes proapoptóticos.
- 33.** Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28 en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres y de enfermedades autoinmunitarias y del sistema inmunitario.
- 20 **34.** Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28 en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres de la vejiga, cerebro, mama y útero, leucemias linfoides crónicas, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemias linfoblásticas, leucemias mieloides agudas, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer pancreático y
- 25 **35.** Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o una sal de adición del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de cánceres de la vejiga, cerebro, mama y útero, leucemias linfoides crónicas, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemias linfoblásticas, leucemias mieloides agudas, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, y cáncer de pulmón microcítico,
- 30 **36.** Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 o una sal de adición del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento de cánceres de la vejiga, cerebro, mama y útero, leucemias linfoides crónicas, cáncer de colon, esófago e hígado, leucemias linfoblásticas, leucemias mieloides agudas, linfomas, melanomas, hemopatías malignas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, y cáncer de pulmón microcítico,
- 35 **37.** Combinación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 con un agente antineoplásico seleccionado entre agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores de proteasomas, inhibidores de quinasa y anticuerpos.
- 40 **38.** Composición farmacéutica que comprende una combinación de acuerdo con la reivindicación 37 junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 45 **39.** Combinación de acuerdo con la reivindicación 37 para su uso en el tratamiento de cánceres.
- 40.** Uso de una combinación de acuerdo con la reivindicación 37 en la fabricación de medicamentos para su uso en el
- 50 **41.** Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso en el tratamiento de cánceres que requieren radioterapia.