

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 827 233**

51 Int. Cl.:

C07D 495/00 (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.01.2014** **PCT/CN2014/070778**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2014** **WO14111037**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2014** **E 14740886 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2020** **EP 2947084**

54 Título: **Compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros, y método de preparación, composición farmacéutica y uso del mismo**

30 Prioridad:

18.01.2013 CN 201310019856

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.05.2021

73 Titular/es:

**GUANGZHOU MAXINOVEL PHARMACEUTICALS
CO., LTD. (100.0%)
Room 2055, Building 2 No. 8, Fenghuang Road
Number Three Sino-Singapore Guangzhou
Knowledge Center
510555 Guangzhou, CN**

72 Inventor/es:

**XU, ZUSHENG;
ZHANG, NONG;
SUN, QINGRUI y
WANG, TINGHAN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 827 233 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros, y método de preparación, composición farmacéutica y uso del mismo

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros, y un método de preparación, composición farmacéutica, y uso del mismo.

Técnicas anteriores

La ruta de transducción JAK-STAT (quinasa Janus - transductor de señales y activador de la transcripción) es una ruta de transducción de señales que se ha encontrado en los últimos años causada por citocinas, y está implicada en muchos procesos importantes tales como la proliferación, diferenciación, apoptosis celulares y regulación inmunitaria (Aaronson, D.S. et al. Science 2002, 296, 1653-1655; O'Shea, J.J. et al. Nat. Rev. Drug Discovery 2004, 3, 555-564). En comparación con otra ruta de señalización, este proceso de transferencia de la ruta es relativamente simple, está compuesto principalmente por tres componentes: receptor tirosina quinasa, tirosina quinasa JAK y factor de transcripción STAT.

Existen receptores de citocinas correspondientes (tales como interfeón IFN e interleucina (IL) y factores de crecimiento (tales como factor de crecimiento epidérmico EGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas PDGF etc.) sobre la membrana celular. El rasgo común de estos receptores es que el propio receptor no tiene actividad quinasa, pero el segmento intracelular tiene un sitio de unión para la tirosina quinasa JAK. Una vez que el receptor y el ligando se combinan, los restos de tirosina de las proteínas diana son fosforilados por la activación de JAK para lograr la señal a partir de suministro extracelular a intracelular. La familia de JAK representa tirosina quinasas no receptoras (PTK), y hasta ahora se han identificado cuatro quinasas de la familia de JAK, que incluyen JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Existen 7 dominios JAK (dominio de homología de JAK JH) en la estructura, en donde el dominio JH1 es una región quinasa y el dominio JH2 es una región "pseudo" quinasa, JH6 y JH7 son regiones receptoras.

En la transducción de señales y la activación transcripcional, STAT juega un papel clave. STAT es una proteína de unión a ADN, es un importante sustrato de JAK. Existen siete miembros: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, y STAT6. La estructura de la proteína STAT se puede dividir en varias regiones funcionales: dominio N-terminal, dominio de hélice, dominio de unión a ADN, región conectora, dominio SH3, dominio SH2 y región activadora transcripcional C-terminal. De ellas, el segmento más conservativo y funcionalmente importante de la secuencia es el dominio SH2, que tiene la misma secuencia central "GTFLRRFSS", que el dominio SH2 de la tirosina quinasa Src.

La transmisión de la ruta de señalización JAK-STAT es relativamente simple. El proceso de transferencia de señales es el siguiente: la unión de la citoquina y su receptor induce la dimerización de la molécula receptora, lo que hace que en el acoplamiento la quinasa JSK al receptor se aproximen entre sí y sean activados por la interacción de la fosforilación de la tirosina. Después de la activación de JAK, la fosforilación de los restos de tirosina sobre el receptor es catalizada para que se produzca, después estos restos de tirosina fosforilados y las secuencias de aminoácidos circundantes forman "sitios de anclaje", al mismo tiempo, las proteínas STAT que contienen el dominio SH2 son reclutadas hacia los "sitios de anclaje". Finalmente, la quinasa JAK cataliza las proteínas STAT combinadas con el receptor para llevar a cabo la fosforilación, las proteínas STAT activadas con forma de dímero penetran en el núcleo para combinarse con los genes diana y regular la transcripción génica (Ihrie, J.J. Nature 1995, 377, 591-594). Vale la pena mencionar que una clase de quinasa JAK puede estar implicada en el proceso de transducción de señales de muchas clases de citocinas, una clase de rutas de señalización de citocinas también puede activar muchas quinasas JAK, pero las citocinas tienen cierta selectividad sobre las moléculas STAT activadas. Por ejemplo, IL-4 activa STAT6, mientras IL-12 activa específicamente STAT4.

La ruta JAK-STAT existe ampliamente en todos los tejidos de histiocitos, juega un papel especialmente importante en la diferenciación, proliferación, anti-infección de células linfoides, y participa en una variedad de interacciones de citocinas inflamatorias y transducción de señales (Kiesseleva T. et al. J. Gene, 2002, 285, 1-24). La activación anormal de la ruta está íntimamente relacionada con una variedad de enfermedades, la búsqueda y escrutinio de inhibidores de JAK pueden contribuir a un estudio en profundidad del mecanismo de regulación de JAK-STAT, con el fin de proporcionar nuevos fármacos y métodos para la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas. La interleucina IL-6, IL-15, el interfeón (IFN), el factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y otros niveles de expresión de tejido sinovial en artritis reumatoide aumentan significativamente. Juegan un papel importante en la aparición y el desarrollo de enfermedades, y las citoquinas juegan un papel importante a través de la ruta de transducción de señales JAK-STAT. Por lo tanto, la inhibición de la ruta JAK-STAT a propósito puede mejorar el proceso patofisiológico de la artritis reumatoide (Joel M.K. et al. Arthritis Rheum. 2009, 60, 1859-1905).

La aparición, el crecimiento, la invasión y la metástasis del tumor están relacionados con la ruta de transducción de señales de JAK-STAT. La activación de los STAT en la transducción de señales normal es rápida y transitoria, y la activación persistente de los STAT está íntimamente relacionada con la transformación maligna de las células (Buettner R. et al. Clin. Cancer Res. 2002, 8(4), 945-954). STAT3 es la posición clave de EGFR, IL-6/JAK, Src y otras rutas de señalización de tirosina quinasa carcinogénica, que es activada en una variedad de células y tejidos tumorales, tales como cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello,

melanoma maligno, mieloma múltiple, linfoma, tumores de cerebro, cáncer de pulmón de células no pequeñas y leucemia etc. (Niu G. et al. Oncogene 2002, 21(13), 2000-2008). Los inhibidores de la ruta JAK-STAT pertenecen a los inhibidores de PTK, y esta enzima es un miembro de la familia de las proteínas oncogénicas, y juega un importante papel en la proliferación celular normal y anormal. La aparición y el crecimiento de tumores no se pueden separar de las PTK, por lo tanto, los inhibidores de la ruta JAK-STAT pueden inhibir el crecimiento tumoral al inhibir las PTK, y tienen un efecto anti-tumoral obvio (Mora L.B. et al. J. Cancer Res. 2002, 62(22), 6659-6666).

La enfermedad inflamatoria intestinal está íntimamente relacionada con la autoinmunidad. La ruta JAK-STAT está implicada en una variedad de importantes procesos patogénicos de transducción y regulación de señales de citocinas inflamatorias y anti-inflamatorias, especialmente relacionados de manera íntima con IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-10 and IL-4. Y los mediadores inflamatorios y las citocinas también pueden inducir la activación de múltiples rutas de señalización, de manera que dan como resultado directa o indirectamente la expresión de mediadores inflamatorios, lo que conduce a la lesión de la mucosa intestinal, pero todavía quedan por dilucidar muchos mecanismos de señalización complejos. En teoría, la inhibición de la activación excesiva de la ruta de transducción de señales JAK-STAT puede inhibir la expresión de muchas citocinas inflamatorias aguas arriba, con el fin de lograr la prevención y el tratamiento de la enteropatía inflamatoria (Riley, J.K. et al. J. Biol. Chem. 1999, 274, 16513-16521).

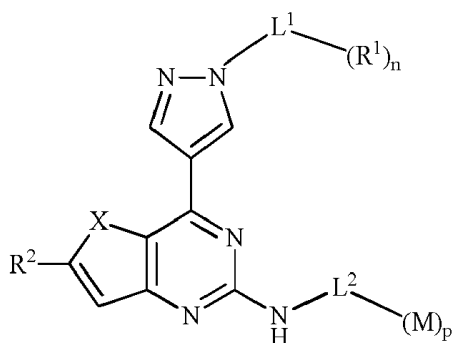
El documento relacionado con patentes WO 2010/090764 A1 describe inhibidores de Pirrolopirimidil Axl quinasa, respectivamente, derivados de tienopirimidina para su uso en el tratamiento del cáncer.

Además, los últimos estudios muestran que el rechazo en el trasplante de órganos, la psoriasis, la fibrosis de tejidos y órganos, el asma bronquial, la cardiomiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto de miocardio, las enfermedades del sistema sanguíneo y las enfermedades del sistema inmunitario están íntimamente relacionados con la ruta de transducción de señales JAK-STAT, esta ruta de señalización no solamente es importante para el mantenimiento de la función fisiológica normal de las células, pero también tiene un importante efecto regulador sobre la aparición y el desarrollo de las enfermedades.

Contenido de la presente invención

El problema técnico que se va a resolver en la presente invención consiste en proporcionar un compuesto heterocíclico de cinco a seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, que es completamente diferente de los de la técnica anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto heterocíclico de cinco o seis miembros representado por la fórmula IV-1-1 en la presente invención es un inhibidor de la quinasa Janus (JAK) eficaz que se puede utilizar para prevenir o tratar enfermedades con proliferación celular tales como cáncer, infecciones, inflamación y enfermedades autoinmunitarias.

La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



IV-1-1

en donde:

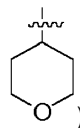
X es O o S;

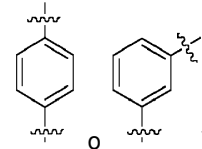
L¹ es un enlace químico, un alquilo (preferiblemente un alquilo C₁-C₄), un alquileno, un cicloalquilo (preferiblemente un cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente un ciclopropilo) o un heterocicloalquilo (preferiblemente un heterocicloalquilo C₃-C₆ que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno o un heterocicloalquilo C₃-C₆ que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno);

En donde el alquilo, alquileno, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar sustituidos independientemente con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno (tal como F, Cl, Br o I, preferiblemente F), un ciano, un alquil(C₁-C₆)sulfonilo, un cicloalquil(C₃-C₆)sulfonilo, en donde el alquil(C₁-C₆)sulfonilo es preferiblemente un

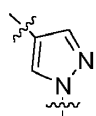
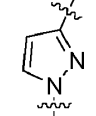
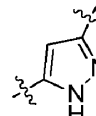
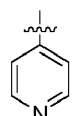
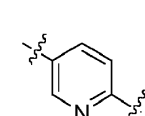
alquil(C₁-C₃)sulfonilo, más preferiblemente  o , un acilo (preferiblemente un formilo o un alquil(C₁-C₄)acilo, en donde el alquil(C₁-C₄)acilo es preferiblemente un alquil(C₂)acilo), un cicloalquilo (preferiblemente un cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente un ciclopentilo) y un heterocicloalquilo;

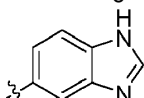
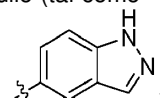
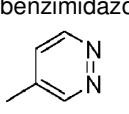
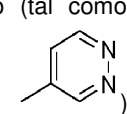
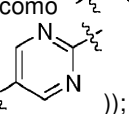
- 5 L² es un alquilo (preferiblemente un alquilo C₁-C₄, más preferiblemente un metilo), un acilo (un formilo o un carbonilo), un cicloalquilo (preferiblemente un cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente un ciclopropilo o un ciclopentilo), un heterocicloalquilo (preferiblemente un heterocicloalquilo C₃-C₆ que contiene de 1 a 4 átomos de oxígeno y/o nitrógeno; más preferiblemente un heterocicloalquilo C₃-C₆ que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno, lo más preferiblemente

tetrahidropiranilo (tal como )), un arilo (preferiblemente un arilo C₆-C₁₀, más preferiblemente un fenilo (tal como



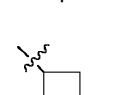
- 10 o )) o un heteroarilo (preferiblemente un heteroarilo C₃-C₁₀ que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno; más preferiblemente un heteroarilo C₄-C₈ que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno; lo más preferiblemente un

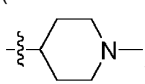
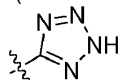
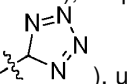
pirazolilo (tal como , , ), un imidazolilo, un piridilo (tal como  o ), un

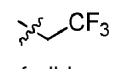
benzimidazolilo (tal como , a benzopirazolilo (tal como , a piridazinilo (tal como  o  o un pirimidinilo (tal como  o ));

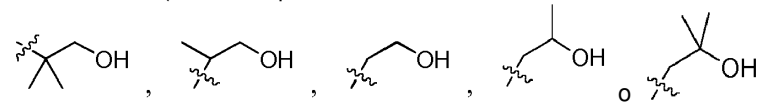
- 15 M es un halógeno (preferiblemente flúor), un alquilo (preferiblemente un alquilo C₁-C₆, más preferiblemente un metilo, un etilo, un propilo o un isopropilo), un alquilenlo, un cicloalquilo (preferiblemente un cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente un ciclopropilo), un alcoxi (preferiblemente un alcoxi C₁-C₄ sustituido con un heterocicloalquilo, más preferiblemente un alcoxi C₂ sustituido con un heterocicloalquilo; en donde el heterocicloalquilo de "un alcoxi C₁-C₄ sustituido con un heterocicloalquilo" es preferiblemente un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ que contiene de 1 a 4 átomos de

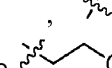
- 20 oxígeno y/o nitrógeno; más preferiblemente un morfolinilo (tal como )) o un pirrolidinilo), un heterocicloalquilo (preferiblemente a C₃-8 heterocicloalquilo que contiene de 1 a 4 átomos de oxígeno y/o nitrógeno; más preferiblemente a C₄-6 heterocicloalquilo que contiene de 1 a 4 átomos de oxígeno y/o nitrógeno; lo más preferiblemente un morfolinilo

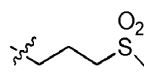
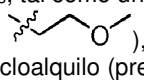
(tal como )), un tetrahidropiranilo (tal como ), un azetidino (tal como ), un piperidilo (tal como

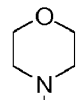
- 25 , un oxetanilo (tal como ), un tetrazolilo (tal como  o ), un piperazinilo o un pirrolidinilo), un arilo (preferiblemente un arilo C₆-C₁₀, más preferiblemente un fenilo), un heteroarilo, un ciano, un sulfonilo o un acilo; en donde el alquilo, alquilenlo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, sulfonilo o acilo definidos en M pueden estar opcionalmente sustituidos con los sustituyentes del grupo que consiste en un halógeno (F, Cl, Br o

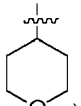
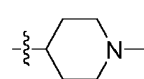
I, preferiblemente F; el alquilo C₁-C₆ sustituido con el halógeno es preferiblemente a trifluorometilo o , a hidroxilo (el alquilo C₁-C₆ sustituido con el hidroxilo es preferiblemente

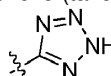
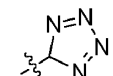


- 30 ciano es preferiblemente , un amino, un acilamino, un nitro, un carboxilo, un sulfonilo, un metilsulfonilo (el

alquilo C₁-C₆ sustituido con el metilsulfonilo es preferiblemente , un acilo, un alcoxi (preferiblemente un alcoxi C₁-C₆, más preferiblemente un alcoxi C₁-C₃, tal como un metoxi, un etoxi, un propoxi o un isopropoxi; el alquilo C₁-C₆ sustituido con el alcoxi es preferiblemente , un cicloalquilo (preferiblemente un cicloalquilo C₃-C₆, más preferiblemente un ciclopropilo), un heterocicloalquilo (preferiblemente un heterocicloalquilo C₃-C₈ que contiene de 1 a 4 átomos de oxígeno y/o nitrógeno; más preferiblemente un heterocicloalquilo C₄-C₆ que contiene de 1 a 4

átomos de oxígeno y/o nitrógeno; lo más preferiblemente un morfolinilo (tal como , un tetrahidropiranilo (tal

como , un azetidinilo (tal como , un piperidilo (tal como , un oxetanilo (tal como ,

un piperazinilo, un pirrolidinilo o un tetrazolilo (tal como  o ), un arilo y un heteroarilo;

R¹ es un hidrógeno, un deuterio, un halógeno (tal como F, Cl, Br o I, preferiblemente F), un ciano, un alquilo (preferiblemente un alquilo C₁-C₄), un cicloalquilo, un sulfonilo, un "alquil-NH-CO-" o un "alquil-NHSO₂-"; en donde el alquilo definido en R¹ pueden estar opcionalmente sustituidos con los sustituyentes del grupo que consiste en un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un amino, un nitro, un carboxilo, un sulfonilo, un acilo, un alcoxi, un cicloalquilo, un alquenilo y un alquinilo;

R² se selecciona independientemente entre un hidrógeno, un deuterio, un halógeno y un alquilo (preferiblemente un alquilo C₁-C₄);

n es 1, 2, 3 o 4;

p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

Cada sustituyente en el compuesto representado por la fórmula IV-1-1 es preferiblemente como los siguientes grupos: en donde,

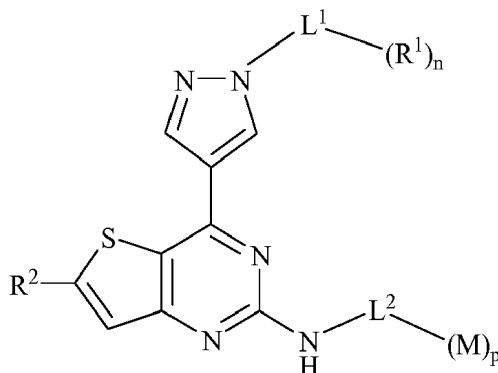
X es O o S

R² es un hidrógeno, un deuterio, un halógeno (tal como F, Cl, Br o I) o un alquilo;

n es 1 o 2;

p es 0 o 1.

En la presente invención, el compuesto representado por la fórmula IV-1-1 tiene preferiblemente la estructura representada por la fórmula V-1-1:



V-1-1

R¹ es un hidrógeno, un alquilo o un halógeno; en donde el alquilo es sustituido con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un amino, un nitro, un carboxilo, un sulfonilo y un acilo;

R² es un hidrógeno, un deuterio, un halógeno o un alquilo;

n es 1 o 2;

p es 0 o 1. En la presente invención, cuando R¹ es un halógeno, el halógeno es F, Cl, Br o I;

y/o, cuando R² es un halógeno, el halógeno es F, Cl, Br o I;

5 y/o, cuando L¹ es un alquilo, el alquilo es un alquilo C₁-C₄;

o, cuando L¹ es un cicloalquilo, el cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₆;

cuando L¹ es un heterocicloalquilo, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₃-C₆ que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno o un heterocicloalquilo C₃-C₆ que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno;

10 cuando el alquilo, alquilenos, cicloalquilo o heterocicloalquilo definidos en L¹ están sustituidos con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un cicloalquilo, el cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₆;

cuando el alquilo, alquilenos, cicloalquilo o heterocicloalquilo definidos en L¹ están sustituidos con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un acilo, el acilo es un formilo o un alquil(C₁-C₄)acilo;

cuando el alquilo, alquilenos, cicloalquilo o heterocicloalquilo definidos en L¹ están sustituidos con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, el halógeno es F, Cl, Br o I;

15 el alquilo definido en R¹ es un alquilo C₁-C₄;

cuando R² es un alquilo, el alquilo es un alquilo C₁-C₄.

En la presente invención, cuando L² es un alquilo, el alquilo es un alquilo C₁-C₄;

cuando L² es un cicloalquilo, el cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₆;

20 cuando L² es un heterocicloalquilo, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₃-C₆ que contiene de 1 a 4 átomos de oxígeno y/o nitrógeno;

cuando L² es un arilo, el arilo es un arilo C₆-C₁₀;

cuando L² es un heteroarilo, el heteroarilo es un heteroarilo C₃-C₁₀ que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno.

En la presente invención, cuando M es un halógeno, el halógeno es flúor;

cuando M es un alquilo, el alquilo es un alquilo C₁-C₆;

25 cuando M es un cicloalquilo, el cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₆;

cuando M es un alcoxi, el alcoxi es un alcoxi C₁-C₄ sustituido con un heterocicloalquilo; el heterocicloalquilo no está sustituido adicionalmente; o el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ que contiene de 1 a 4 átomos de oxígeno y/o nitrógeno;

30 cuando M es un heterocicloalquilo, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₃-C₈ que contiene de 1 a 4 átomos de oxígeno y/o nitrógeno.

En la presente invención, cuando M es un arilo, el arilo es un arilo C₆-C₁₀;

cuando M es un alquilo, un alquilenos, un cicloalquilo, un alcoxi, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un sulfonilo o un acilo sustituido con un halógeno, el halógeno es F, Cl, Br o I;

35 cuando M es un alquilo, un alquilenos, un cicloalquilo, un alcoxi, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un sulfonilo o un acilo sustituido con un alcoxi, el alcoxi es un alcoxi C₁-C₆;

cuando M es un alquilo, un alquilenos, un cicloalquilo, un alcoxi, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un sulfonilo o un acilo sustituido con un cicloalquilo, el cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₆;

40 cuando M es un alquilo, un alquilenos, un cicloalquilo, un alcoxi, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un sulfonilo o un acilo sustituido con un heterocicloalquilo, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₃-C₈ que contiene de 1 a 4 átomos de oxígeno y/o nitrógeno.

En la presente invención, cuando el alquilo, alquilenos, cicloalquilo o heterocicloalquilo definidos en L¹ están sustituidos con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un cicloalquilo, el cicloalquilo C₃-C₆ es un ciclopentilo;

cuando el alquilo, alquilenos, cicloalquilo o heterocicloalquilo definidos en L¹ están sustituidos con los sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en un alquil(C₁-C₆)sulfonilo, el alquil(C₁-C₆)sulfonilo es un alquil(C₁-C₃)sulfonilo;

cuando el alquilo, alquilenio, cicloalquilo o heterocicloalquilo definidos en L¹ están sustituidos con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un alquil(C₁-C₄)acilo, el alquil(C₁-C₄)acilo es un alquil(C₂)acilo;

cuando L¹ es un cicloalquilo C₃-C₆, el cicloalquilo C₃-C₆ es un ciclopropilo.

5 En la presente invención, cuando L² es un alquilo C₁-C₄, el alquilo C₁-C₄ es un metilo;

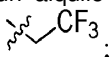
cuando L² es un cicloalquilo C₃-C₆, el cicloalquilo C₃-C₆ es un ciclopropilo o un ciclohexilo;

cuando L² es un heterocicloalquilo, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₃-C₆ que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno;

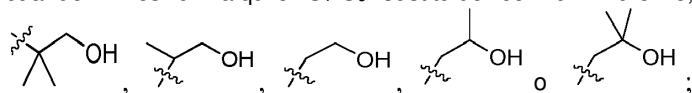
cuando L² es un arilo C₆-C₁₀, el arilo C₆-C₁₀ es un fenilo;

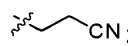
10 cuando L² es un heteroarilo C₃-C₁₀, el heteroarilo C₃-C₁₀ es un heteroarilo C₄-C₈ que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno.

En la presente invención, cuando M es un alquilo C₁-C₆, el alquilo C₁-C₆ es un metilo, un etilo, un propilo o un isopropilo;

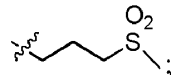
cuando M es un alquilo C₁-C₆ sustituido con un halógeno, el alquilo C₁-C₆ sustituido con un halógeno es un trifluorometilo o ;

15 cuando M es un alquilo C₁-C₆ sustituido con un hidroxilo, el alquilo C₁-C₆ sustituido con un hidroxilo es



cuando M es un alquilo C₁-C₆ sustituido con un ciano, el alquilo C₁-C₆ sustituido con un ciano es ;

cuando M es un alquilo C₁-C₆ sustituido con un metilsulfonilo, el alquilo C₁-C₆ sustituido con un metilsulfonilo es



20 cuando M es un alquilo, un alquilenio, un cicloalquilo, un alcoxi, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un sulfonilo o un acilo sustituido con un alcoxi C₁-C₆, el alcoxi C₁-C₆ es un alcoxi C₁-C₃;

cuando M es un alcoxi C₁-C₄ sustituido con un heterocicloalquilo C₂-C₁₀, el alcoxi C₁-C₄ es un alcoxi C₂;

cuando M es un alcoxi C₁-C₄ sustituido con un heterocicloalquilo C₂-C₁₀, el heterocicloalquilo C₂-C₁₀ es un heterocicloalquilo C₃-C₈ que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno y/o nitrógeno;

25 cuando M es un heterocicloalquilo C₃-C₈, el heterocicloalquilo C₃-C₈ es un heterocicloalquilo C₄-C₆ que contiene de 1 a 4 átomos de oxígeno y/o nitrógeno.

En la presente invención, cuando M es un arilo C₆-C₁₀, el arilo C₆-C₁₀ es un fenilo;

cuando M es un alquilo, un alquilenio, un alcoxi, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un sulfonilo o un acilo sustituido con un cicloalquilo C₃-C₆, el cicloalquilo C₃-C₆ es un ciclopropilo;

30 cuando M es un alcoxi C₁-C₄ sustituido con un heterocicloalquilo C₂-C₁₀, el heterocicloalquilo C₂-C₁₀ es un heterocicloalquilo C₄-C₆ que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno y/o nitrógeno.

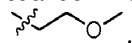
En la presente invención, cuando L² es un heterocicloalquilo C₃-C₆, el heterocicloalquilo C₃-C₆ es un tetrahidropiraniilo;

cuando L² es un heteroarilo C₄-C₈, el heteroarilo C₄-C₈ es un pirazolilo, un imidazolilo, un piridilo, un benzimidazolilo, a benzopirazolilo, un piridazinilo o un pirimidinilo.

35 En la presente invención, cuando M es un alcoxi C₂ sustituido con un heterocicloalquilo C₂-C₁₀, el heterocicloalquilo C₂-C₁₀ es un heterocicloalquilo C₃-C₈ que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno y/o nitrógeno;

cuando M es un heterocicloalquilo C₄-C₆, el heterocicloalquilo C₄-C₆ es un morfolinilo, un tetrahidropiraniilo, un azetidiniilo, un piperidilo, un oxetanilo, un tetrazolilo, un piperazinilo o un pirrolidinilo;

cuando M es un alquilo C₁-C₆ sustituido con un alcoxi C₁-C₃, el alquilo C₁-C₆ sustituido con un alcoxi C₁-C₃ es



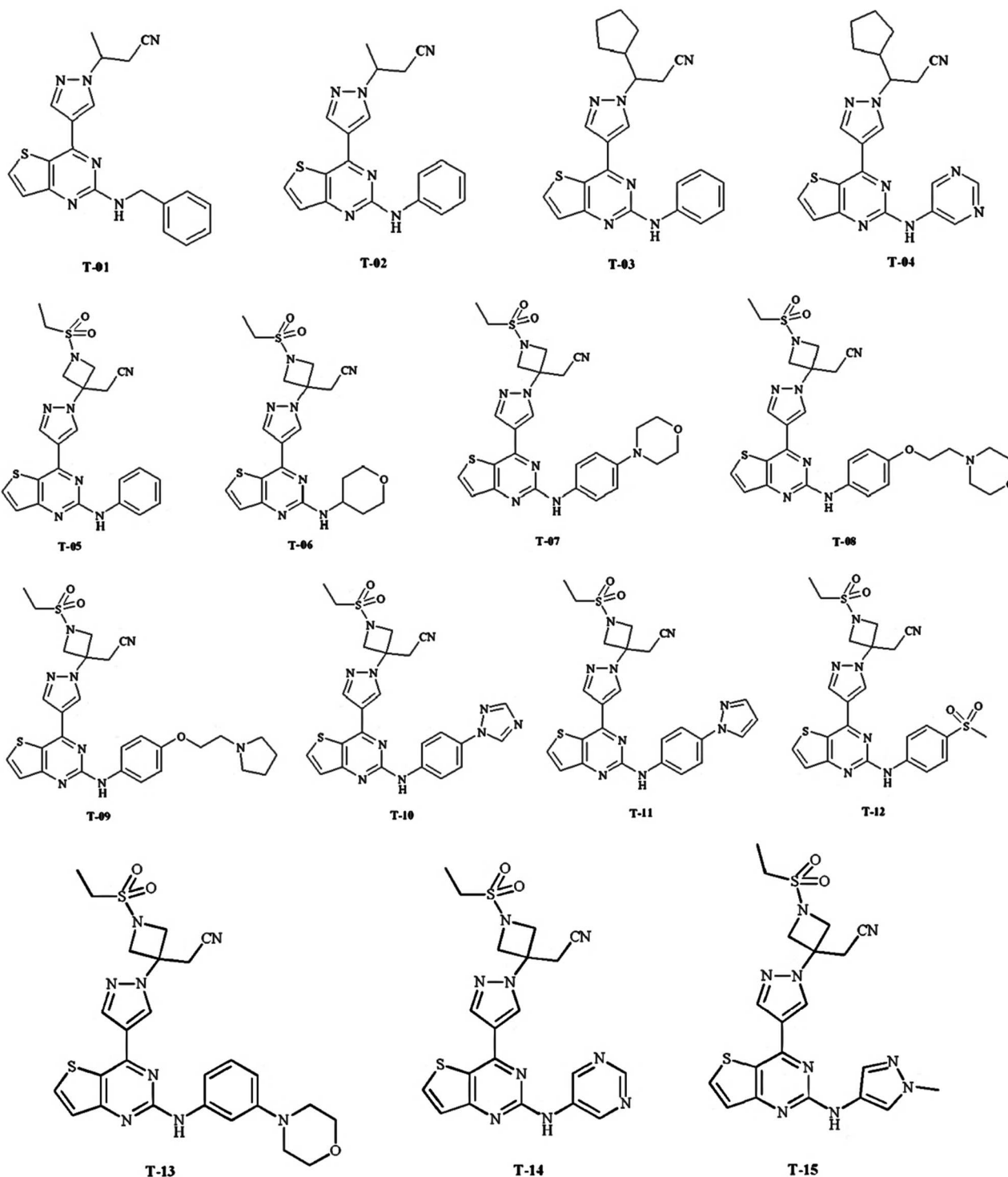
40

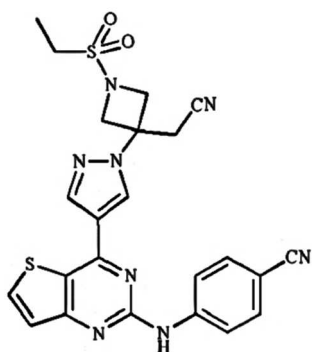
En la presente invención, cuando M es un alcoxi C₂ sustituido con un heterocicloalquilo C₂-C₁₀, el heterocicloalquilo C₂-C₁₀ es un heterocicloalquilo C₃-C₈ que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno y/o nitrógeno.

En la presente invención, cuando un alcoxi C₂ definido en M está sustituido con un heterocicloalquilo C₄-C₆, el heterocicloalquilo C₄-C₆ es un morfolinilo o un pirrolidinilo.

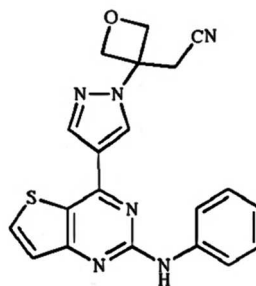
- 5 En la presente invención, cuando M es un alcoxi C₂ sustituido con un heterocicloalquilo C₄-C₆, el heterocicloalquilo C₄-C₆ es un morfolinilo, un tetrahidropiranilo, un azetidínilo, un piperidilo, un oxetanilo, un piperazinilo o un pirrolidinilo.

En la presente invención, el compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1 se selecciona más preferiblemente del grupo que consiste en:

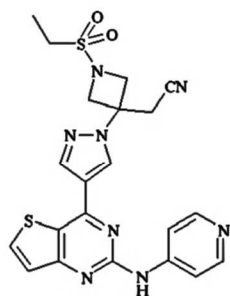




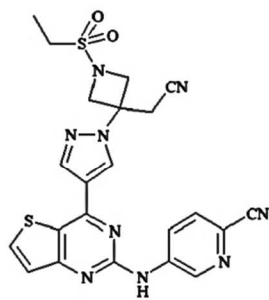
T-19



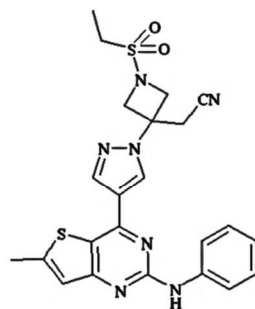
T-20



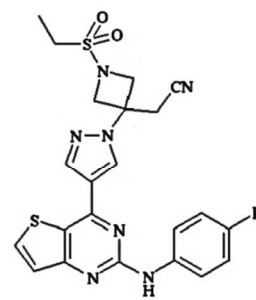
T-21



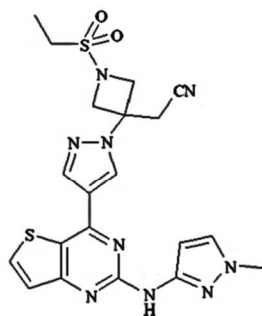
T-22



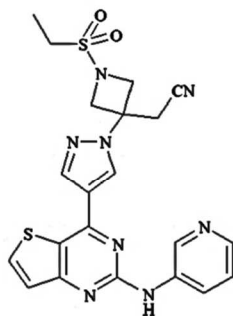
T-23



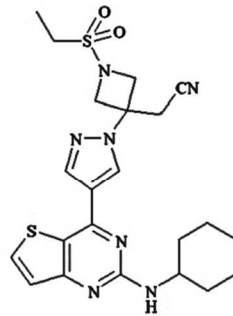
T-24



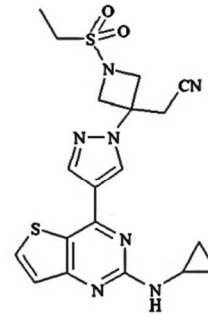
T-25



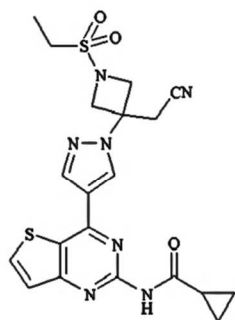
T-26



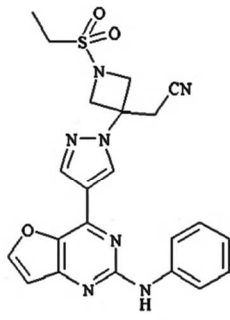
T-27



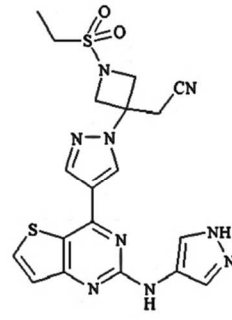
T-28



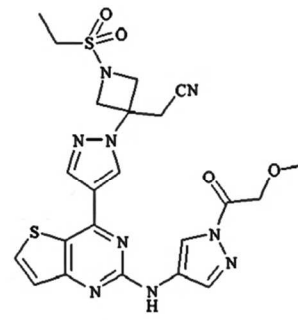
T-29



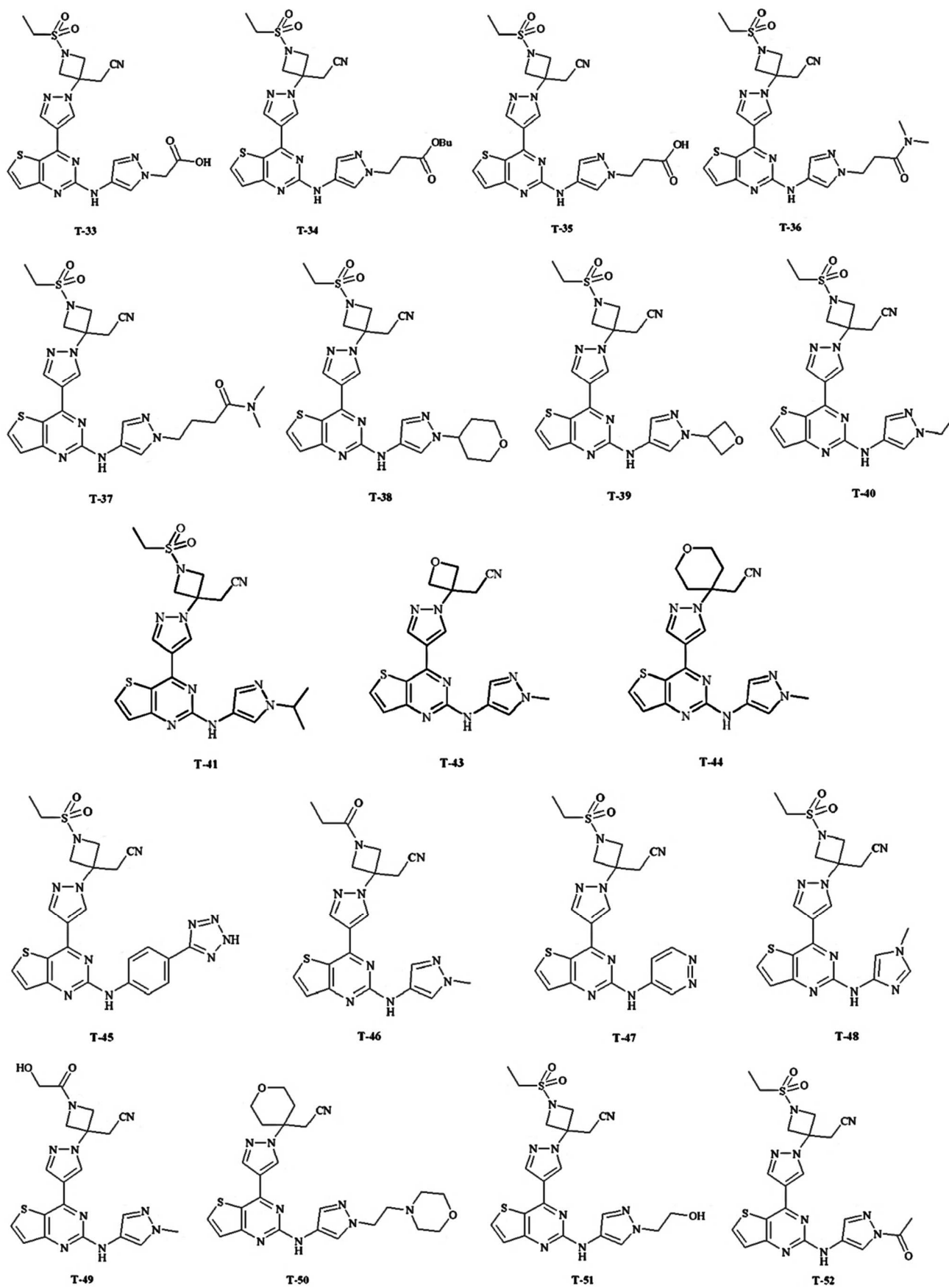
T-30

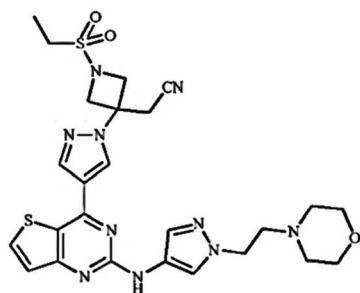


T-31

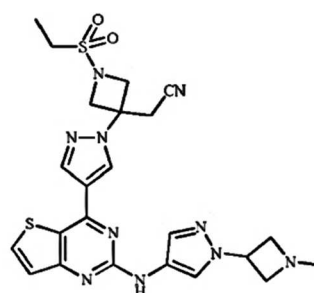


T-32

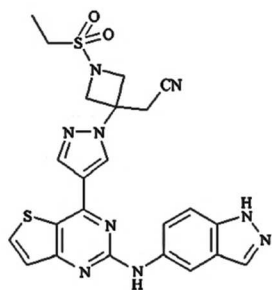




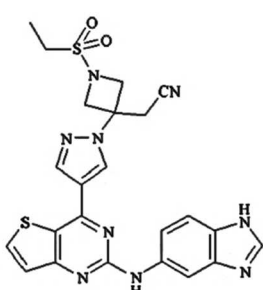
T-53



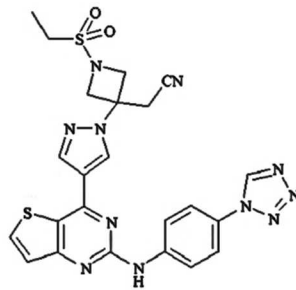
T-54



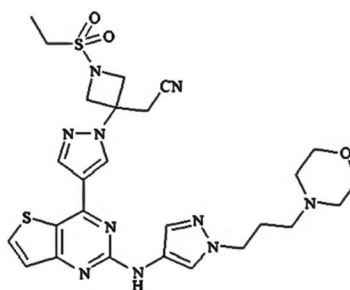
T-57



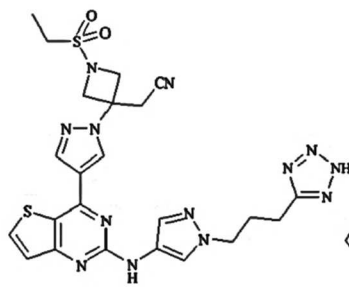
T-58



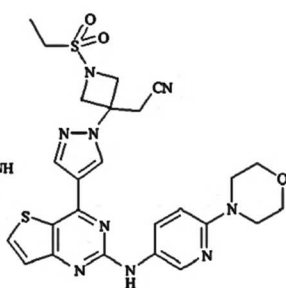
T-59



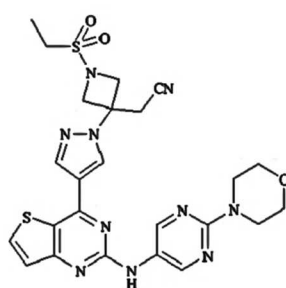
T-60



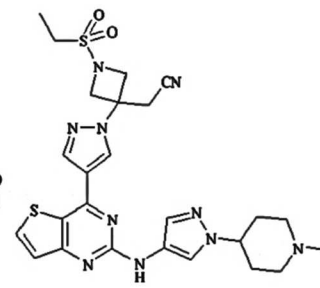
T-61



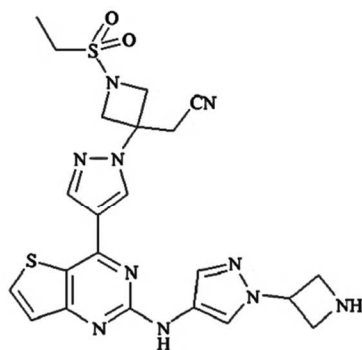
T-62



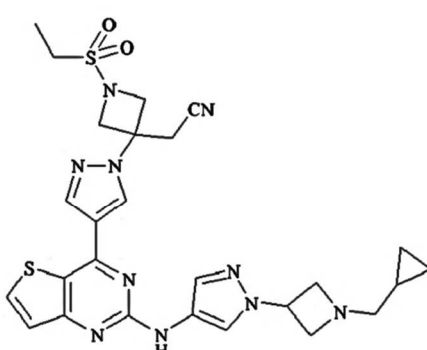
T-63



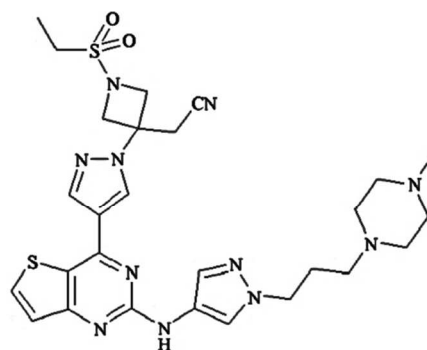
T-64



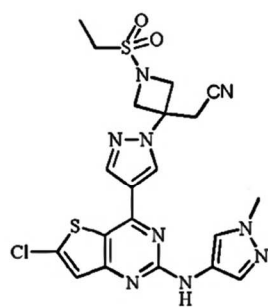
T-65



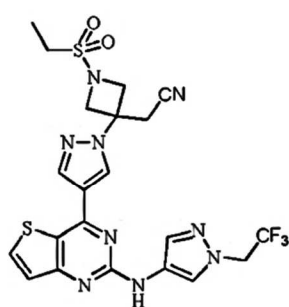
T-66



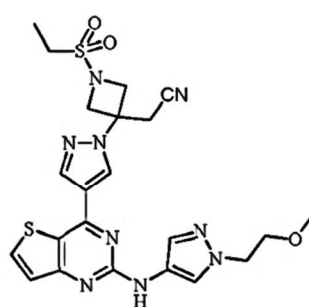
T-67



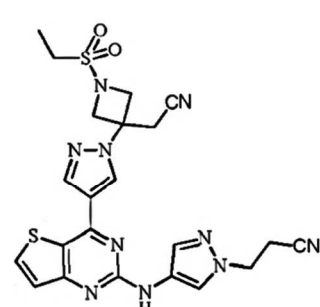
T-68



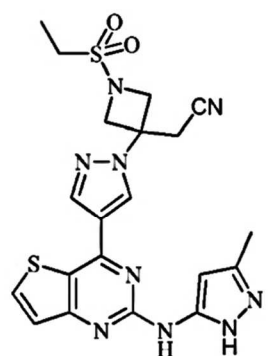
T-69



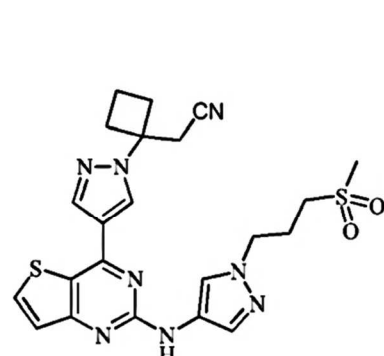
T-70



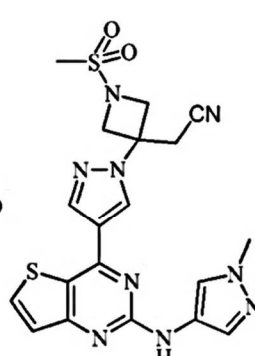
T-71



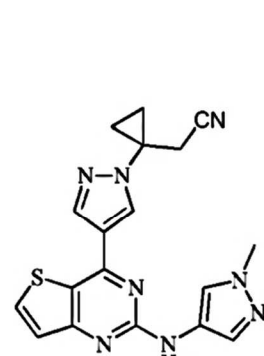
T-72



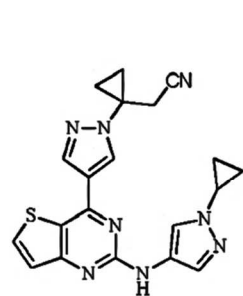
T-73



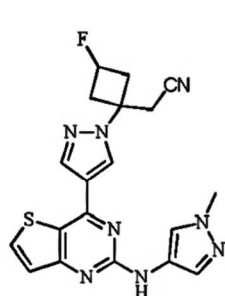
T-74



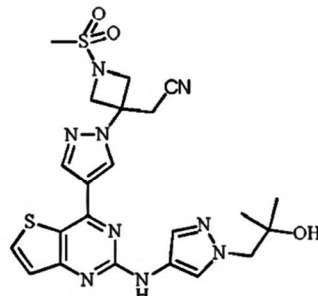
T-75



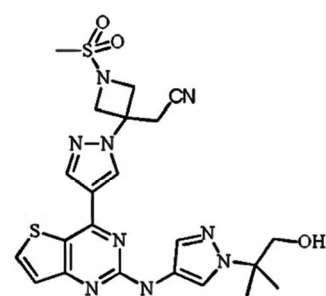
T-76



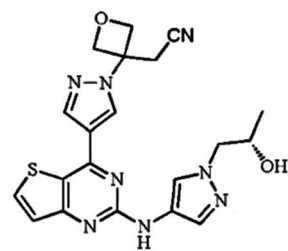
T-77



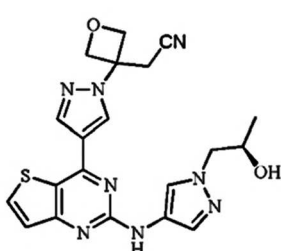
T-78



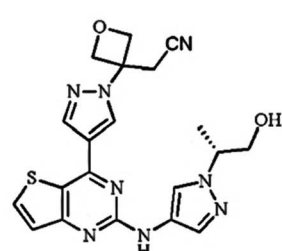
T-79



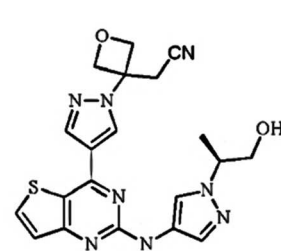
T-80



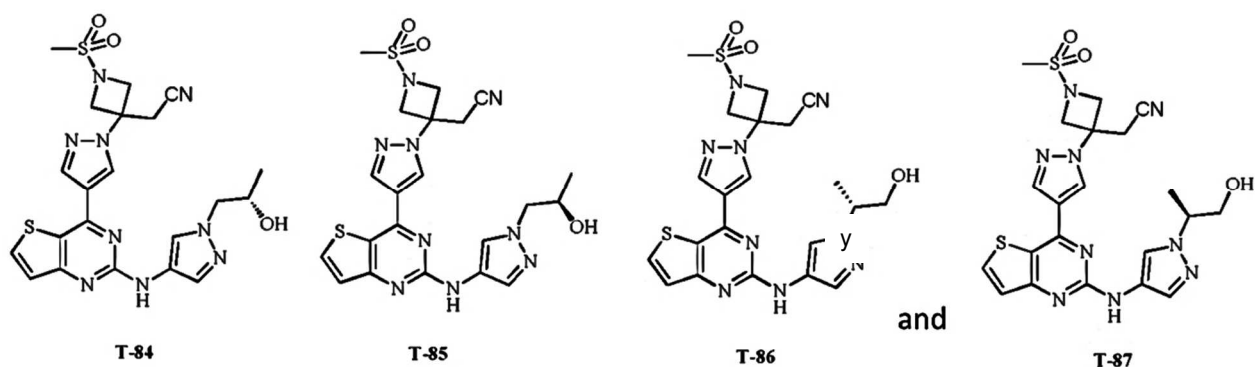
T-81



T-82

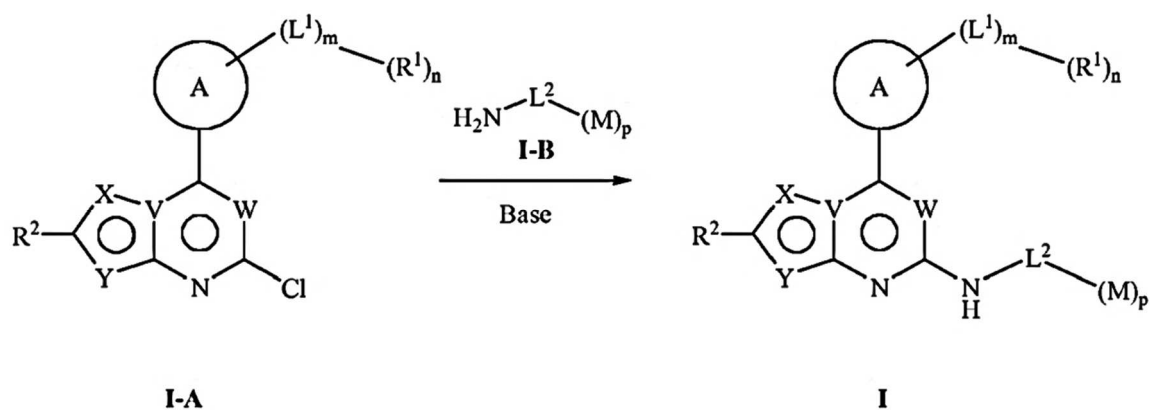


T-83

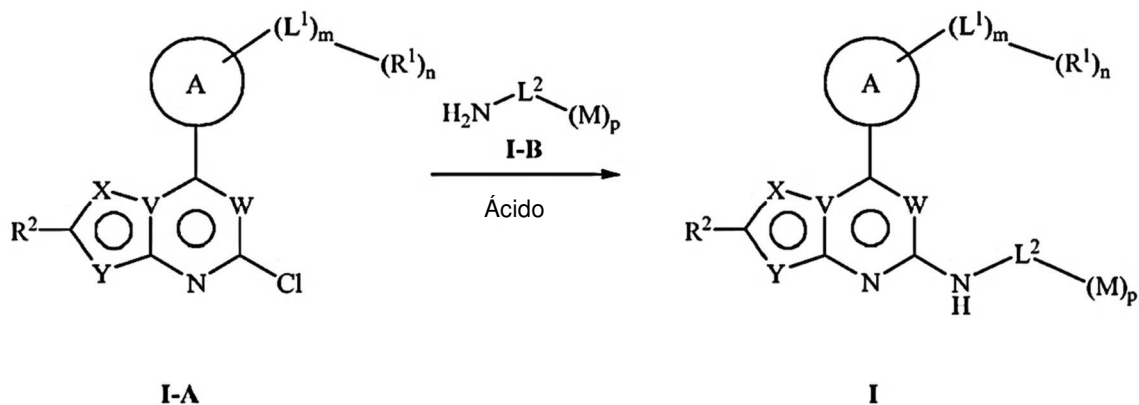


La presente invención también proporciona un método para preparar el compuesto representado por la fórmula I, que se selecciona del grupo que consiste en:

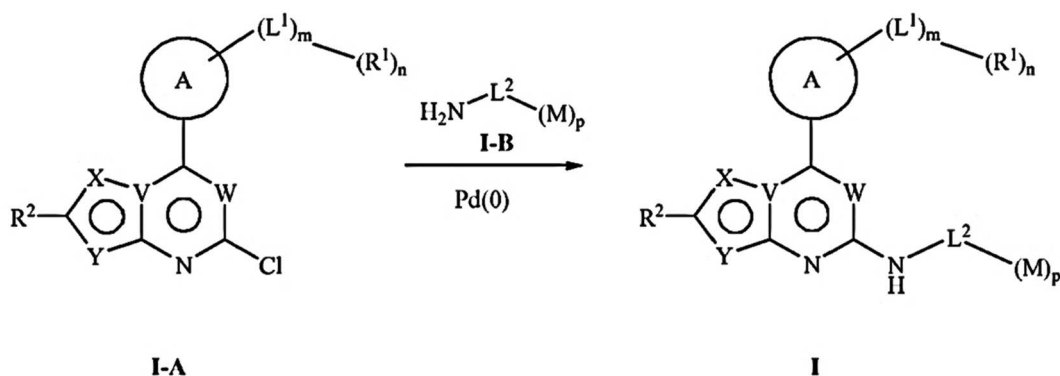
5 Método 1: en condiciones alcalinas, realizar una reacción de sustitución nucleofílica entre un compuesto representado por la fórmula I-A y un compuesto representado por la fórmula I-B,



Método 2: en condiciones ácidas, realizar una reacción de sustitución nucleofílica entre un compuesto representado por la fórmula I-A y un compuesto representado por la fórmula I-B; o



10 Método 3: realizar una reacción de acoplamiento entre un compuesto representado por la fórmula I-A y un compuesto representado por la fórmula I-B,



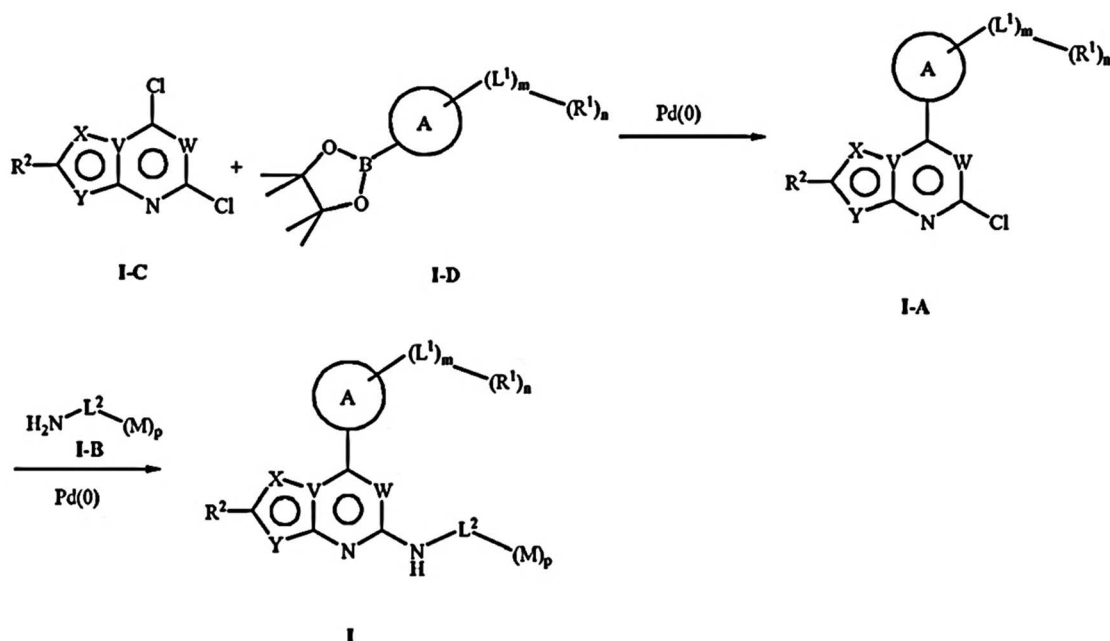
En los métodos 1, 2 y 3, excepto por una explicación especial, cada letra y sustituyente tiene el significado proporcionado anteriormente.

En el método 1, el método y las condiciones para la reacción de sustitución nucleofílica son las convencionales en la técnica, el método preferido y las condiciones en la presente invención son: en un disolvente, realizar la reacción de sustitución nucleofílica entre el compuesto representado por la fórmula I-A y el compuesto representado por la fórmula I-B en condiciones alcalinas. El disolvente se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en DMSO, 1,4-dioxano y DMF, más preferiblemente DMSO. Las condiciones alcalinas son proporcionadas preferiblemente por una base inorgánica, que se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en KF, NaF, Cs₂CO₃ y K₂CO₃, más preferiblemente KF. La razón de masa volumétrica del disolvente y el compuesto representado por la fórmula I-A es preferiblemente 10 mL/g-100 mL/g. La razón molar del compuesto representado por la fórmula I-A respecto al compuesto representado por la fórmula I-B es preferiblemente 0,1:1-1:1, más preferiblemente 0,3:1-0,9:1. La razón molar de la base respecto al compuesto representado por la fórmula I-B es preferiblemente 1:1-10:1, más preferiblemente 1:1-2:1. La reacción de sustitución nucleofílica se lleva a cabo preferiblemente a 50°C-150°C, más preferiblemente 70°C-110°C. La reacción de sustitución nucleofílica se lleva a cabo preferiblemente hasta que se detecta la finalización de la reacción, en la presente invención se prefiere 5h-24h.

En el método 2, el método y las condiciones para la reacción de sustitución nucleofílica son las convencionales en la técnica, el método preferido y las condiciones en la presente invención son: en un disolvente, realizar la reacción de sustitución nucleofílica entre el compuesto representado por la fórmula I-A y el compuesto representado por la fórmula I-B en condiciones ácidas. El disolvente es preferiblemente un disolvente orgánico, que se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en isobutanol, n-butanol, DMSO y DMF, más preferiblemente isobutanol. Las condiciones ácidas son proporcionadas preferiblemente por un ácido orgánico y un ácido inorgánico, más preferiblemente un ácido orgánico. El ácido orgánico es preferiblemente ácido *p*-toluenosulfónico, mientras que el ácido inorgánico es preferiblemente HCl y/o H₂SO₄. La razón de masa volumétrica del disolvente y el compuesto representado por la fórmula I-A es preferiblemente 10 mL/g-100 mL/g. La razón molar del compuesto representado por la fórmula I-A respecto al compuesto representado por la fórmula I-B es preferiblemente 0,1:1-1:1, más preferiblemente 0,3:1-0,9:1. La razón molar del ácido respecto al compuesto representado por la fórmula I-B es preferiblemente 0,1:1-3:1, más preferiblemente 0,6:1-1,2:1. La reacción de sustitución nucleofílica se lleva a cabo preferiblemente a 50°C-150°C, más preferiblemente 80°C-120°C. La reacción de sustitución nucleofílica se lleva a cabo preferiblemente hasta que se detecta la finalización de la reacción, en la presente invención se prefiere 5h-24h.

En el método 3, el método y las condiciones para la reacción de acoplamiento son las convencionales en la técnica, el método preferido y las condiciones en la presente invención son: en un disolvente, en una atmósfera de gas inerte, realizar una reacción de acoplamiento entre el compuesto representado por la fórmula I-A y el compuesto representado por la fórmula I-B en presencia de una base y un catalizador de Pd, en donde el gas inerte es preferiblemente argón y/o nitrógeno; el disolvente es preferiblemente un disolvente orgánico y/o agua, el disolvente orgánico se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en 1,4-dioxano, tolueno y dimetiléter de glicol, más preferiblemente 1,4-dioxano. La razón de masa volumétrica del disolvente y el compuesto representado por la fórmula I-A es preferiblemente 20 mL/g-100 mL/g. La base es preferiblemente una base inorgánica, y la base inorgánica se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃ y K₃PO₄. La razón molar de la base y el compuesto representado por la fórmula I-A es preferiblemente 1:1-10:1, más preferiblemente 3:1-5:1. El catalizador de Pd es el convencional en la técnica, que se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en Pd₂(dba)₃, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄ y Pd(dppf)Cl₂. Es más preferiblemente Pd₂(dba)₃. La razón molar del catalizador de Pd respecto al compuesto representado por la fórmula I-A es preferiblemente 0,005:1-0,5:1, más preferiblemente 0,01:1-0,10:1. La razón molar del compuesto representado por la fórmula I-A respecto al compuesto representado por la fórmula I-B es preferiblemente 0,5:1-2:1, más preferiblemente 0,9:1-1,5:1. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo preferiblemente a 50°C-150°C, más preferiblemente 90°C-130°C. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo preferiblemente hasta que se detecta la finalización de la reacción, En la presente invención se prefiere 0,5h-3h.

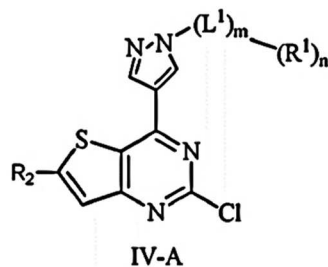
En la presente invención, se muestra a continuación, una ruta de reacción para preparar el compuesto representado por la fórmula I:



Los expertos en la técnica pueden entender, de acuerdo con los compuestos anteriores descritos en la presente invención, que se pueden utilizar materiales bien conocidos a través de clases de métodos familiares para preparar los compuestos descritos en la presente invención, por ejemplo, a través de síntesis química o la extracción de plantas, todos estos métodos están incluidos en la presente invención. A no ser que se describa de otro modo o se proporcione un método de preparación, todos los materiales utilizados en la preparación de los compuestos o intermedios de los mismos en la presente invención son conocidos en la técnica o asequibles comercialmente.

Cada condición preferida para los métodos en la presente invención se puede combinar libremente para proporcionar mejores ejemplos.

En la presente invención, el compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula IV-A:



en donde,

L^1 es un enlace químico, un alquilo, un alquileo, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo; en donde el alquilo, alquileo, cicloalquilo o heterocicloalquilo puede estar sustituido independientemente con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, un ciano, un sulfonilo, un acilo, un cicloalquilo y un heterocicloalquilo;

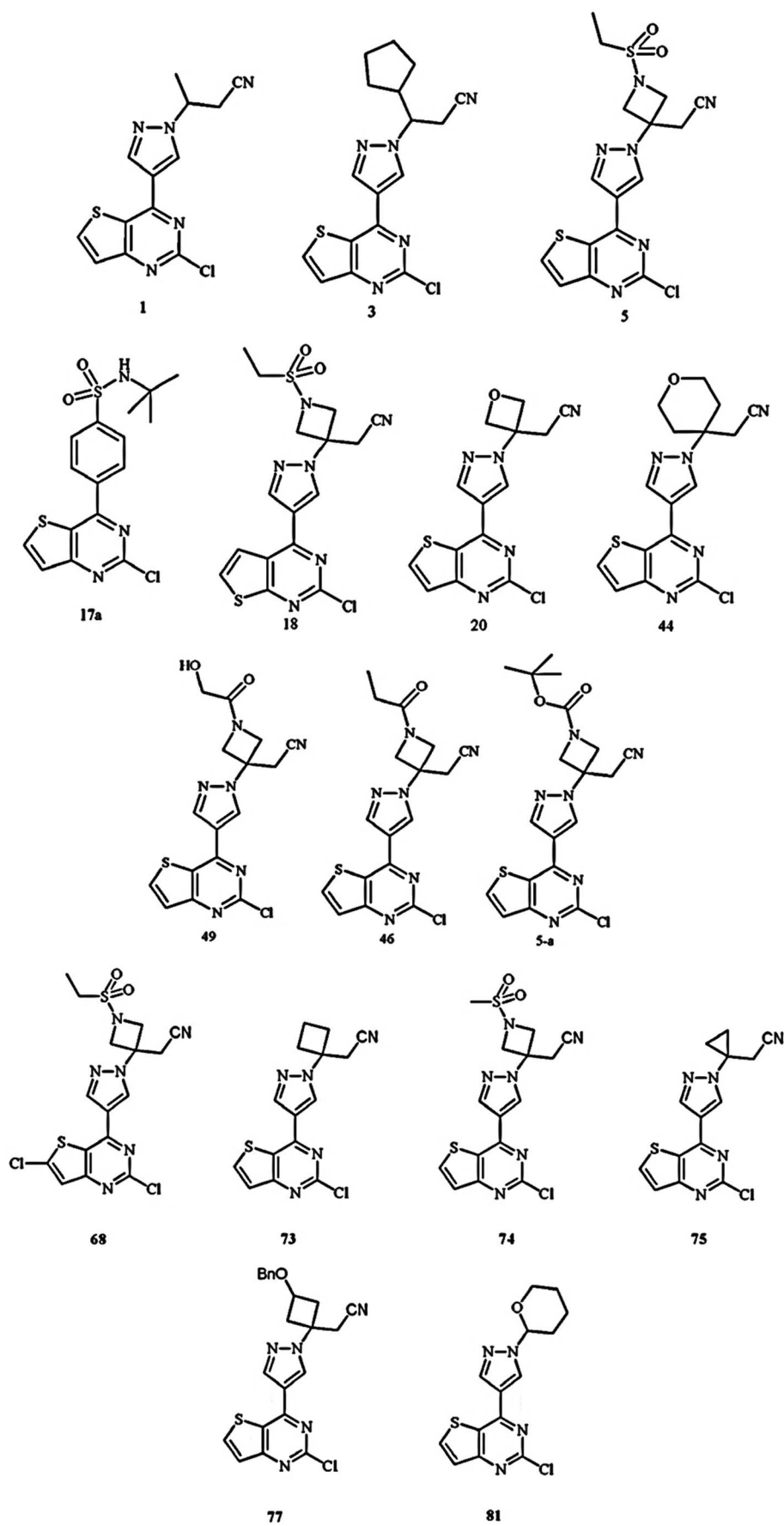
R^1 es un hidrógeno, un deuterio, un halógeno, un ciano, un alquilo, un cicloalquilo, un sulfonilo, un "alquil-NH-CO-" o un "alquil-NHSO₂-"; en donde el alquilo puede estar sustituido con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un amino, un nitro, un carboxilo, un sulfonilo, un acilo, un alcoxi, un cicloalquilo, un alquileo y un alquilino;

R^2 se selecciona independientemente entre un hidrógeno, un deuterio, un halógeno y un alquilo;

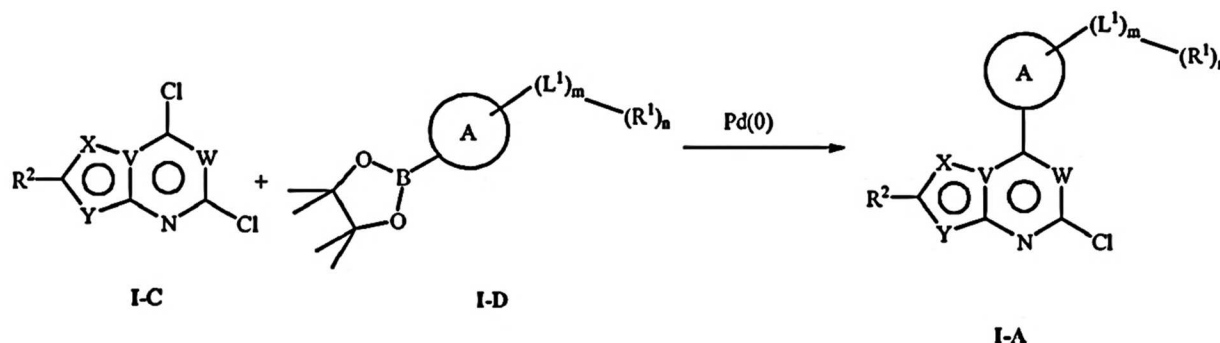
m es 1; y

n es 1, 2, 3 o 4.

En la presente invención, el compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-A se selecciona más preferiblemente del grupo que consiste en:



La presente invención también proporciona un método para preparar el compuesto representado por la fórmula I-A, que comprende: realizar una reacción de acoplamiento entre un compuesto representado por la fórmula I-C y un compuesto representado por la fórmula I-D;



- 5 En el método para preparar el compuesto representado por la fórmula I-A, el método y las condiciones para la reacción de acoplamiento son las convencionales en la técnica, el método preferido y las condiciones en la presente invención son: en un disolvente, en una atmósfera de gas inerte, realizar una reacción de acoplamiento entre el compuesto representado por la fórmula I-C y el compuesto representado por la fórmula I-D en presencia de una base y un catalizador de Pd. En donde el gas inerte es preferiblemente argón y/o nitrógeno; el disolvente es preferiblemente un disolvente orgánico y/o agua, el disolvente orgánico se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en 1,4-dioxano, tolueno y dimetiléter de glicol, más preferiblemente 1,4-dioxano. La razón de masa volumétrica del disolvente y el compuesto representado por la fórmula I-C es preferiblemente 20 mL/g-100 mL/g. La base es preferiblemente una base inorgánica, y la base inorgánica se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃ y K₃PO₄. La razón molar de la base respecto al compuesto representado por la fórmula I-C es preferiblemente 1:1-10:1, más preferiblemente 3:1-5:1. El catalizador de Pd es el convencional en la técnica, que se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en Pd₂(dba)₃, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄ y Pd(dppf)Cl₂, más preferiblemente Pd(dppf)Cl₂. La razón molar del catalizador de Pd respecto al compuesto representado por la fórmula I-C es preferiblemente 0,005:1-0,5:1, más preferiblemente 0,01:1-0,10:1. La razón molar del compuesto representado por la fórmula I-C respecto al compuesto representado por la fórmula I-D es preferiblemente 0,5:1-2:1, más preferiblemente 0,9:1-1,5:1. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo preferiblemente a 20°C - 120°C, más preferiblemente 70°C-110°C. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo preferiblemente hasta que se detecta la finalización de la reacción, en la presente invención se prefiere 4h-18h.

La presente invención también proporciona el uso del compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento como inhibidor de la quinasa Janus (JAK).

La presente invención también proporciona el compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades de proliferación celular. En donde las enfermedades de proliferación celular son enfermedades convencionales causadas por la proliferación celular en la técnica, las enfermedades preferidas en la presente invención son cáncer, infección, inflamación y enfermedades autoinmunitarias.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que contiene una dosificación terapéuticamente eficaz del compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y una variedad de portadores y/o atenuantes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona el uso de la composición farmacéutica para la preparación de un medicamento como inhibidor de la quinasa Janus (JAK).

La presente invención proporciona el uso de la composición farmacéutica para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades de proliferación celular. En donde las enfermedades de proliferación celular son enfermedades convencionales causadas por la proliferación celular en la técnica, las enfermedades preferidas en la presente invención son cáncer, infección, inflamación y enfermedades autoinmunitarias.

La composición farmacéutica en la presente invención puede estar en una forma adecuada para administración oral, también puede estar en forma de una solución acuosa inyectable estéril. La administración oral o la solución acuosa inyectable se pueden preparar según métodos conocidos para la preparación de una composición farmacéutica en la técnica.

A no ser que se indique de otro modo, los siguientes términos, cuando se utilizan en las descripciones y las reivindicaciones de la presente invención tienen los siguientes significados:

Como se emplea en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarbilo alifático de cadena lineal o

ramificada saturado que contiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono, tal como un metilo, un etilo, un *n*-propilo, un isopropilo, un *n*-butilo, una *terc*-butilo, un isobutilo, un pentilo, un hexilo, un heptilo, un octilo, un nonilo, un decilo, un 4,4-dimetilpentilo, un 2,2,4-trimetilpentilo, un undecilo, un dodecilo, y diversos isómeros de los mismos etc.; así como el alquilo que contiene de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un deuterio, un halógeno (se prefiere F, Br, Cl o I), un alquilo, un alcoxi, un arilo, un ariloxi, un arilo o un diarilo sustituido con un arilo, un arilalquilo, un arilalcoxi, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un cicloalquilalquilo, un cicloalquilalcoxi, un amino, un hidroxilo, un hidroxialquilo, un acilo, un grupo aldehído, un heteroarilo, un heteroariloxi, un heterocicloalquilo, un heterocicloalcoxi, un arilheteroarilo, un arilalcoxycarbonilo, un heteroariloalquilo, un heteroariloalcoxi, un ariloxialquilo, un ariloxiarilo, un alquilamino, un acilamino, un arilcarbonilamino, un nitro, un ciano, un tiol, un haloalquilo, un trihaloalquilo y/o un alquiltio.

Como se emplea en la presente memoria, el término "alquilenio" (utilizado solo o como parte de otros grupos) se refiere a un hidrocarbilo alifático de cadena lineal o ramificada subsaturado que contiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono, tal como a metileno, un etileno, un *n*-propileno, un isopropileno, un *n*-butileno, un *terc*-butileno, un isobutileno, un pentileno, un hexileno, un heptileno, un octileno, un nonileno, un decileno, un 4,4-dimetilpentileno, un 2,2,4-trimetilpentileno, un undecileno, un dodecileno, y diversos isómeros de los mismos etc.; así como el alquilenio que contiene de 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un deuterio, un halógeno (se prefiere F, Br, Cl o I), un alquilo, un alcoxi, un arilo, un ariloxi, un arilo o un diarilo sustituido con un arilo, un arilalquilo, un arilalcoxi, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un cicloalquilalquilo, un cicloalquilalcoxi, un amino, un hidroxilo, un hidroxialquilo, un acilo, un grupo aldehído, un heteroarilo, un heteroariloxi, un heterocicloalquilo, un heterocicloalcoxi, un arilheteroarilo, un arilalcoxycarbonilo, un heteroariloalquilo, un heteroariloalcoxi, un ariloxialquilo, un ariloxiarilo, un alquilamino, un acilamino, un arilcarbonilamino, un nitro, un ciano, un tiol, un haloalquilo, un trihaloalquilo y/o un alquiltio; los sustituyentes seleccionados del grupo mencionado anteriormente también pueden formar un anillo junto con el grupo alquilenio, formando de ese modo un anillo fusionado o un anillo espiral.

El término "alíciclo" o "cicloalquilo" se refiere a un grupo que tiene un anillo sencillo o anillos múltiples sólo con átomos de carbono, en donde cada anillo puede contener uno o más de un enlace doble sin un sistema de electrones π conjugado. Preferiblemente, un cicloalquilo que contiene de 1 a 3 anillos con un total de 3 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 3 a 10 átomos de carbono, por ejemplo: un ciclopropilo, un ciclobutilo, un ciclopentilo, un ciclohexilo, un cicloheptilo, un ciclooctilo, un ciclodecilo y un ciclododecilo, un ciclohexenilo; el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un deuterio, un halógeno, un alquilo, un alcoxi, un hidroxilo, un arilo, un ariloxi, un arilalquilo, un cicloalquilo, un alquilamino, un acilamino, un oxo, un acilo, un arilcarbonilamino, un amino, un nitro, un ciano, un tiol y/o un alquiltio y/o cualquier alquilo definido en la presente invención.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo cíclico o no cíclico que contiene el número indicado de átomos de carbono y que tiene una conexión a través de un puente de oxígeno. Así, "alcoxi" incluye la definición del término "alquilo" y del término "cicloalquilo" mencionados anteriormente.

El término "alquenilo" se refiere a un hidrocarbilo no aromático de cadena lineal, ramificada o cíclico que un número indicado de átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono. Preferiblemente hay un enlace doble carbono-carbono, y puede tener hasta cuatro enlaces dobles carbono-carbono no aromáticos. Así, "alquenilo C₂-C₁₂" se refiere a un grupo alquenilo que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. "Alquenilo C₂-C₆" se refiere a un grupo alquenilo que tiene de 2 to 6 átomos de carbono, que incluye un vinilo, un propenilo, un butenilo, un 2-metil-butenilo y un ciclohexenilo. El enlace doble se puede localizar en un segmento de cadena lineal, cadena ramificada o porción cíclica del grupo alquenilo y, cuando se especifique, el grupo alquenilo puede estar sustituido, el alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un alquilo, un halógeno, un alcoxi, un hidroxilo, un arilo, un ariloxi, un arilalquilo, un cicloalquilo, un alquilamino, un acilamino, un acilo, un arilcarbonilamino, un amino, un nitro, un ciano, un tiol y/o un alquiltio y/o cualquier alquilo definido en la presente invención.

El término "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo de cadena lineal, cadena ramificada o cíclico que tiene el número indicado de átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono. Puede tener hasta tres enlaces triples carbono-carbono. Así, "alquinilo C₂-C₁₂" se refiere a un grupo alquinilo que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. "Alquinilo C₂-C₆" se refiere a un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que incluye un etinilo, un propinilo, un butinilo y un 3-metil-1-butinilo y similares.

Como se emplea en la presente memoria, el término "arilo" se refiere a cualquier anillo carbocíclico monocíclico o bicíclico estable que contiene hasta 7 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es un anillo aromático. Los ejemplos del grupo arilo anteriormente mencionados incluyen un fenilo, un naftilo, un tetrahidronaftilo, un 2,3-indanilo, un bifenilo, un fenantrilo, un antrilo o un acenafilo. Se puede entender que, si un sustituyente arilo es un anillo bicíclico que tiene un anillo no aromático, la conexión es a través del anillo aromático. También incluye el arilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un deuterio, un halógeno (se prefiere F, Br, Cl o I), un alquilo, un alcoxi, un arilo, un ariloxi, un arilo o un diarilo sustituido con un arilo, un arilalquilo, un arilalcoxi, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un cicloalquilalquilo, un cicloalquilalcoxi, un amino opcionalmente sustituido, un hidroxilo, un hidroxialquilo, un acilo, un grupo aldehído, un heteroarilo, un heteroariloxi, un heterocicloalquilo, un heterocicloalquiloxi, un arilheteroarilo, un arilalcoxycarbonilo, un heteroariloalquilo, un

heteroariloalcoxi, un ariloxialquilo, un ariloxiarilo, un alquilamino, un acilamino, un arilcarbonilamino, un nitro, un ciano, un tiol, un haloalquilo, un trihaloalquilo, y/o un alquiltio.

El término "anillo aromático" se refiere a cualquier anillo carbocíclico monocíclico o bicíclico estable que contiene hasta 7 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es un anillo aromático. Los ejemplos del grupo anular aromático anteriormente mencionado incluyen un fenilo, un naftilo, un tetrahidronaftilo, un 2,3-indanilo, un bifenilo, un fenantrilo, un antrilo o un acenaftilo. Se puede entender que, si un sustituyente arilo es un anillo bicíclico que tiene un anillo no aromático, la conexión es a través del anillo aromático. También incluye el anillo aromático opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un deuterio, un halógeno (se prefiere F, Br, Cl o I), un alquilo, un alcoxi, un arilo, un ariloxi, un arilo o un diarilo sustituido con un arilo, un arilalquilo, un arilalcoxi, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un cicloalquilalquilo, un cicloalquilalcoxi, un amino, un hidroxilo, un hidroxialquilo, un acilo, un grupo aldehído, un heteroarilo, un heteroariloxi, un heterocicloalquilo, un heterocicloalquiloxi, un arilheteroarilo, un arilalcoxycarbonilo, un heteroariloalquilo, un heteroariloalcoxi, un ariloxialquilo, un ariloxiarilo, un alquilamino, un acilamino, un arilcarbonilamino, un nitro, un ciano, un tiol, un haloalquilo, un trihaloalquilo, y/o un alquiltio.

Como se emplea en la presente memoria, el término "arilheterociclo" o "heteroarilciclo" se refiere a cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable que contiene hasta 7 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es un anillo aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. El término grupos "arilheterociclo" o "heteroarilciclo" dentro del alcance de esta definición incluye, pero no se limita a, un acridinilo, un carbazolilo, un cinolinilo, un carbolinilo, un quinoxalinilo, un imidazolilo, un pirazolilo, un pirrolilo, un indolilo, un indolinilo, un benzotriazolilo, un benzimidazolilo, un furilo, un tienilo, un isotiazolilo, un benzotienilo, un dihidrobenzotienilo, un benzofuranilo, un isobenzofuranilo, un benzoxazolilo, un benzofuroxanilo, un benzopirazolilo, un quinolinilo, un isoindolilo, un isoquinolinilo, un oxazolilo, un oxadiazolilo, un isoxazolilo, un indolilo, un pirazinilo, un piridinopiridinilo, un piridinotetrazolilo, un piridazinilo, un piridinilo, un antimintilo, un pirimidinilo, un pirrolilo, un tetrazolilo, un tiadiazolilo, un tiazolilo, un tiofenilo, un triazolilo, un quinazolinilo, un tetrahydroquinolinilo, un dihidrobenzimidazolilo, un dihidrobenzofuranilo, un dihidrobenzoxazolilo, un dihidroquinolinilo. En cuanto al heterociclo definido a continuación, se debe entender que el término "heteroarilciclo" incluye derivados N-óxido de cualquier grupo heteroaromático que contiene nitrógeno. Se debe entender que si un sustituyente heteroarilo es un anillo bicíclico que tiene un anillo no aromático o un anillo sin heteroátomo la conexión es a través del anillo aromático o del heteroátomo que contiene en el anillo. El término grupos "heteroarilciclo" o "arilheterociclo" puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un deuterio, un halógeno, un alquilo, un alcoxi, un hidroxilo, un arilo, un ariloxi, un arilalquilo, un cicloalquilo, un alquilamino, un acilamino, un acilo, un arilcarbonilamino, un amino, un nitro, un ciano, un tiol y/o un alquiltio y/o cualquier alquilo definido en la presente invención.

El término "halógeno" se refiere a un flúor, un cloro, un bromo, un yodo, o una astatina.

El término "hidroxilo" se refiere a $-\text{OH}$.

El término "amino" se refiere a $-\text{NH}_2$.

El término "ciano" se refiere a $-\text{CN}$.

El término "carboxilo" se refiere a $-\text{COOH}$.

El término "sulfonilo" se refiere a $-\text{SO}_2-$.

El término "acilo" se refiere a un carbonilo o un formilo, el término "carbonilo" se refiere a que hay sustituyentes en ambos lados de un acilo, y el término "formilo" se refiere a que hay a sustituyente sólo en un lado.

El término "acilamino" se refiere a una carbonilamida o una formilamida, el término "carbonilamida" se refiere a que hay sustituyentes en ambos lados de un acilamino, y el término "formilamida" se refiere a que hay un sustituyente sólo en un lado.

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo sustituido con un halógeno en una posición opcional. Por tanto, el "haloalquilo" incluye la definición del término "halógeno" y del término "alquilo".

El término "haloalcoxi" se refiere a un alcoxi sustituido con un halógeno en una posición opcional. Por tanto, el "haloalcoxi" incluye la definición del término "halógeno" y del término "alcoxi".

El término "ariloxi" se refiere a un grupo arilo que contiene el número indicado de átomos de carbono y que tiene una conexión a través de un puente de oxígeno. Por tanto, el "ariloxi" incluye la definición del término "arilo".

Como se emplea en la presente memoria, el término "arilhetero" o "heteroarilo" se refiere a cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable que contiene hasta 7 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es un anillo aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. El término grupos "heteroarilo" o "arilhetero" dentro del alcance de esta definición incluye, pero no se limita a, un acridinilo, un carbazolilo, un cinolinilo, un carbolinilo, un quinoxalinilo, un imidazolilo, un pirazolilo, un pirrolilo, un indolilo, un indolinilo, un benzotriazolilo, un benzimidazolilo, un furilo, un tienilo, un isotiazolilo, un benzotienilo, un dihidrobenzotienilo, un benzofuranilo, un isobenzofuranilo, un benzoxazolilo, un benzofuroxanilo, un benzopirazolilo, un quinolinilo, un isoindolilo, un isoquinolinilo, un oxazolilo, un oxadiazolilo, un isoxazolilo, un indolilo, un pirazinilo, un piridinopiridinilo, un piridinotetrazolilo, un piridazinilo, un piridinilo, un antimintilo, un pirimidinilo, un pirrolilo, un tetrazolilo, un tiadiazolilo, un tiazolilo, un tiofenilo, un triazolilo, un quinazolinilo, un quinoxalinilo, un tetrahydroquinolinilo, un dihidrobenzimidazolilo, un dihidrobenzofuranilo, un dihidrobenzoxazolilo, un dihidroquinolinilo, un metilendioxi benzoilo. En cuanto al heterociclo definido a continuación, se debe entender que el término "heteroarilo" incluye derivados N-oxido de cualquier grupo heteroaromático que contiene nitrógeno. Se debe entender que si un sustituyente heteroarilo es un anillo bicíclico que tiene un anillo no aromático o un anillo son heteroátomo, la conexión es a través del anillo aromático. El término grupos "heteroarilo" o "arilhetero" puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un deuterio, un halógeno, un alquilo, un alcoxi, un hidroxilo, un arilo, un ariloxi, un arilalquilo, un cicloalquilo, un alquilamino, un acilamino, un acilo, un arilcarbonilamino, un amino, un nitro, un ciano, un tiol y/o un alquiltio y/o cualquier alquilo definido en la presente invención.

El término "heteroalíclico" o "heterocicloalquilo" utilizado en la presente memoria solo o como parte de otros grupos se refiere a un grupo monocíclico o policíclico de 4 a 12 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos (tal como nitrógeno, oxígeno y/o azufre) que puede tener uno o más de un enlace doble en cada anillo, pero sin un sistema de electrones π conjugado en un anillo. El término grupos "heterocicloalquilo" puede incluir de 1 a 4 sustituyentes, tal como un alquilo, un halógeno, un oxo y/o cualquier alquilo expuesto anteriormente. Además, cualquier anillo de heterocicloalquilo se puede fusionar a un anillo de cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, y formar un anillo fusionado. El término grupos "heterocicloalquilo" dentro del alcance de esta definición incluye, pero no se limita a, un oxazolinilo, un oxetanilo, un piranilo, un tetrahidropiranilo, un azetidino, un 1,4-dioxanilo, un hexahidroazepanilo, un piperazinilo, un piperidinilo, un pirrolidinilo, un morfolinilo, u tiomorfolinilo, un dihidrofuranilo, un dihidroimidazolilo, un dihidroindolilo, un dihidroisoxazolilo, un dihidroisotiazolilo, un dihidroxadiazolilo, un dihidroxazolilo, un dihidropirazinilo, un dihidropirazolilo, un dihidropiridilo, un dihidropiridinilo, un dihidropirrolilo, un dihidrotetrazolilo, un dihidrotiadiazolilo, un dihidrotiazolilo, un dihidrotienilo, un dihidrotriazolilo, un dihidroazetidino, un tetrahidrofuranilo y un tetrahidrotienilo and N-óxidos de los mismos. Un sustituyente heterocicloalquilo se puede conectar a otros grupos a través de un átomo de carbono o de un heteroátomo.

En la presente invención, todos los grupos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo que tienen los números de carbonos indicados como " $C_{x1-C_{y1}}$ " (x_1 y y_1 son números enteros), por ejemplo "alquilo $C_{1-C_{12}}$ ", indican que esos grupos no están sustituidos adicionalmente con sustituyentes, de manera que "alquilo $C_{1-C_{12}}$ " significa un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono sin sustituyentes adicionales.

Basándose en la no vulneración del buen sentido del tema en cuestión, todas las condiciones preferidas anteriores se pueden combinar de cualquier manera para proporcionar las realizaciones preferidas de la presente invención.

Todos los materiales y reactivos utilizados en la presente invención son asequibles comercialmente.

El efecto positivo de la presente invención es que: el compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la presente invención es una clase de inhibidor de quinasa Janus (JAK) eficaz que se puede utilizar para el tratamiento o la prevención de enfermedades de proliferación celular tales como cáncer, infecciones, inflamación y enfermedades autoinmunitarias etc.

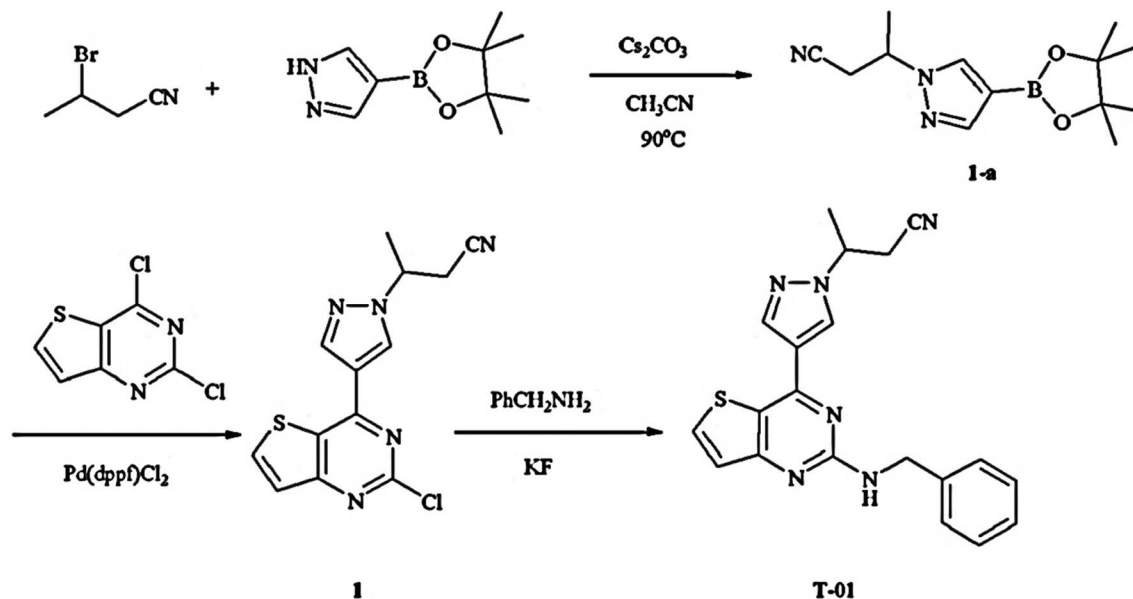
Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Más abajo, junto con las realizaciones específicas, la presente invención se elabora adicionalmente. Las condiciones específicas de los experimentos para las siguientes realizaciones, cuando no se indique, están usualmente de acuerdo con los métodos y las condiciones convencionales, o el manual del producto.

Las estructuras de los compuestos se identifican mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) o Espectro de Masas (MS). El espectro de RMN se obtuvo mediante Bruker Avance-500, utilizando dimetilsulfóxido deuterado, cloroformo deuterado y metanol deuterado etc. como disolvente, tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. El espectro LC-MS se obtuvo mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS) Agilent Technologies 6110, y se utilizó la fuente de iones ESI. La reacción de microondas se realizó en el sintetizador de microondas completamente automático Explorer producido por CEM, la frecuencia del magnetron fue de 2450 MHz, la potencia continua de salida de microondas fue de 300W. Se utilizó Gilson 281 para la HPLC preparativa, y la columna fue Shimadazu Shim-Pack, PRC-ODS, 20x250 mm, 15 μ m.

Los compuestos T-16, T-17, T-18, T-42, T-55, T-56, 16-b, 30, 42, 23, 56, 55 no entran dentro de la invención reivindicada.

Ejemplo 1

3-(4-(2-(Bencilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo T-01**Ruta sintética:****Preparación del Compuesto 1-a**

- 5 A una solución de 3-Bromobutanonitrilo (2,0 g, 10,3 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,3 g, 15,5 mmoles) en acetonitrilo (100 mL) se le añadió carbonato de cesio (13,3 g, 41,2 mmoles). La mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se sofocó con agua (100 mL). Se utilizó acetato de etilo (100 mL×3) para extraer la mezcla, las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua (60 mL×3) y salmuera saturada (60 mL) sucesivamente. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la capa orgánica se filtró, el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar un aceite incoloro **1-a** (2,3 g), el producto bruto se utilizó directamente para la siguiente etapa. LC-MS (ESI): m/z = 262 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 1

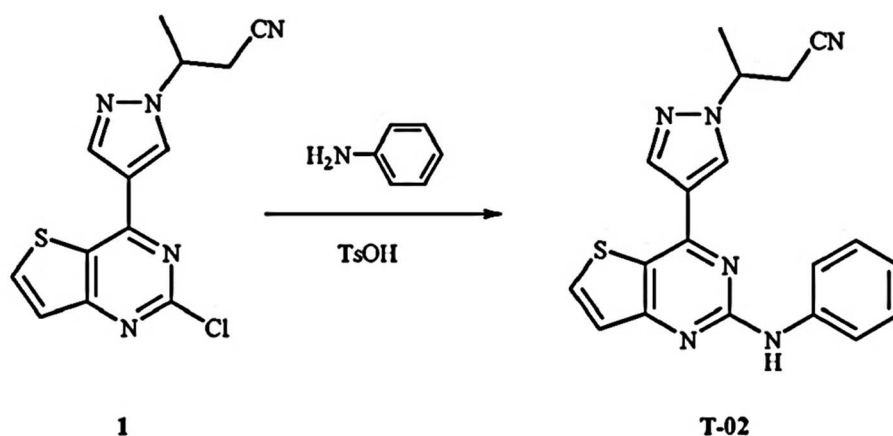
- 15 Bajo nitrógeno, a una solución de 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (265 mg, 1,29 mmoles), el compuesto **1-a** (261 mg, 1,0 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (80 mg, 0,1 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadió carbonato de sodio (318 mg, 3,0 mmoles), la mezcla se calentó a 65°C y se agitó durante 18 horas. La mezcla se concentró a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=2:1) para proporcionar el compuesto **1** (250 mg, rendimiento: 82%). LC-MS (ESI):m/z = 304 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-01

- 20 Una mezcla del compuesto **1** (30 mg, 0,1 mmoles), bencilamina (32 mg, 0,3 mmoles), fluoruro de potasio (17 mg, 0,3 mmoles), 1,4-dioxano (5 mL) y DMSO (1 mL) se calentó a 110°C y se agitó durante 20 horas. La mezcla se concentró a vacío, el residuo se diluyó con agua (50 mL), a continuación, se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL×2) y salmuera saturada (20 mL) sucesivamente, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (diclorometano : metanol=100:1) para proporcionar el compuesto **T-01** (20 mg, rendimiento: 53 %). LC-MS (ESI):m/z=375 [M+H]⁺. RMN H¹ (400MHz, CDCl₃) δ: 8,29 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,41~7,42 (m, 2H), 7,31~7,35 (m, 2H), 7,24~7,28 (m, 2H), 5,63 (br, 1H), 4,75 (d, J=6,0Hz, 2H), 4,73 (m, 1H), 2,93~3,06 (m, 2H), 1,76 (d, J=6,8Hz, 3H) ppm

Ejemplo 2**3-(4-(2-(Fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)butanonitrilo T-02**

- 30 **Ruta sintética:**



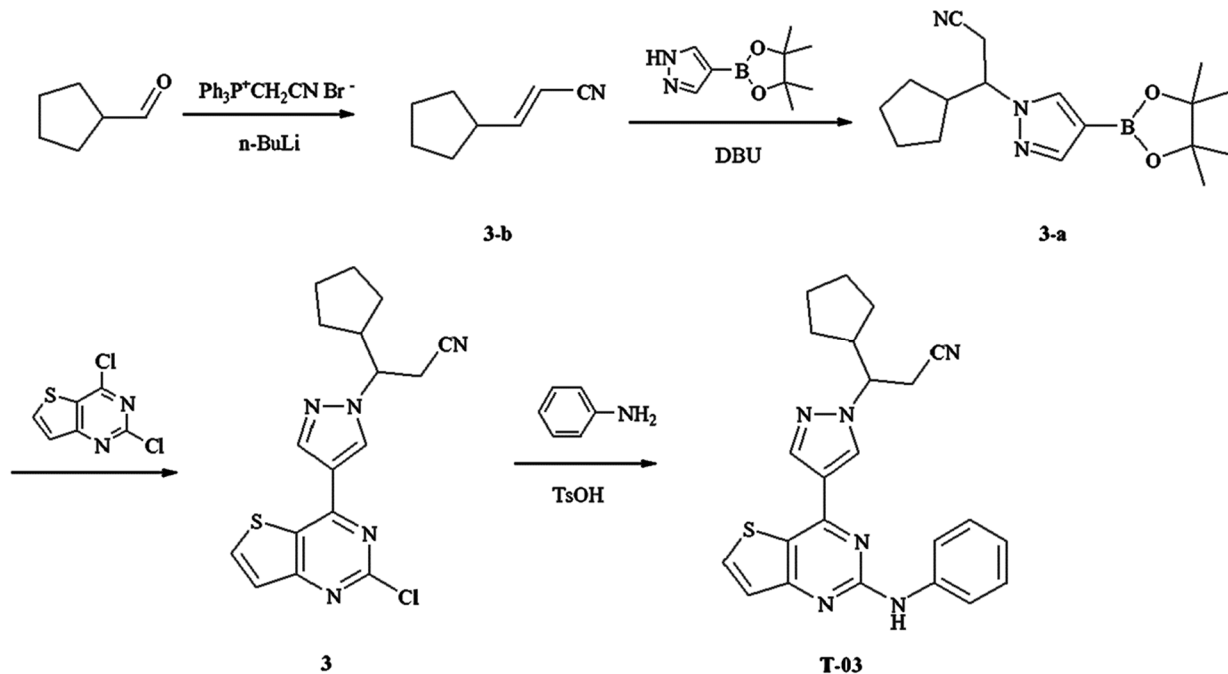
El compuesto **1** (30 mg, 0,1 mmoles), anilina (55 mg, 0,6 mmoles) y monohidrato de ácido *p*-tolueno sulfónico (76 mg, 0,4 mmoles) se disolvieron en isobutanol (8 mL), la mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se diluyó con etanol (30 mL), a continuación, se lavó con dicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL), agua (30 mL) y salmuera saturada (30 mL) sucesivamente. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1) para proporcionar el compuesto **T-02** (20 mg, rendimiento: 55 %). LC-MS (ESI): *m/z*=361 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 8,35 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,88 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,33~7,39 (m, 4H), 7,03~7,06 (m, 1H), 4,75~4,80 (m, 1H), 2,96~3,09 (m, 2H), 1,76 (d, J=6,8Hz, 3H) ppm

Ejemplo 3

3-Ciclopentil-3-(4-(2-(fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo T-03

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 3-b

Bajo nitrógeno, una suspensión de bromuro de (cianometil)trifenilfosfonio (12 g, 31,49 mmoles) en THF anhidro (100 mL) se enfrió a 0°C, se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi 2,5 M en *n*-hexano (13 mL, 34,64 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante otros 30 minutos, a continuación, se añadió ciclopentano-carbaldehído (3,1 g, 31,49 mmoles), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora adicional. La reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (100 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (60 mL×3) y salmuera saturada (60 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró, el producto filtrado se concentró a vacío, el residuo se purificó

mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=10:1) para proporcionar un aceite incoloro **3-b** (1,0 g, rendimiento: 26,2%). LC-MS (ESI):m/z=122 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 3-a

A una solución del compuesto **3-b** (1 g, 8,26 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,4 g, 12,39 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (2,5 g, 16,52 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 18 horas. La mezcla se concentró a vacío. Al residuo se le añadió agua (50 mL), a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (60 mL×3) y salmuera saturada (60 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró, el producto filtrado se concentró a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=3:1) para proporcionar un aceite de color amarillo **3-a** (715 mg, rendimiento: 27,5 %). LC-MS (ESI):m/z=316 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 3

Bajo nitrógeno, a una suspensión del compuesto **3-a** (715 mg, 2,27 mmoles), 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (465 mg, 2,27 mmoles) y carbonato de sodio (72 mg, 6,80 mmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (4 mL) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (233 mg, 0,28 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se concentró, y al residuo se le añadió agua (20 mL). A continuación, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (20 mL×3), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (60 mL×3) y salmuera saturada (60 mL) sucesivamente, y a continuación, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron. El producto filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=2:1) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **3** (330 mg, rendimiento: 40,7 %). LC-MS (ESI):m/z=358 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-03

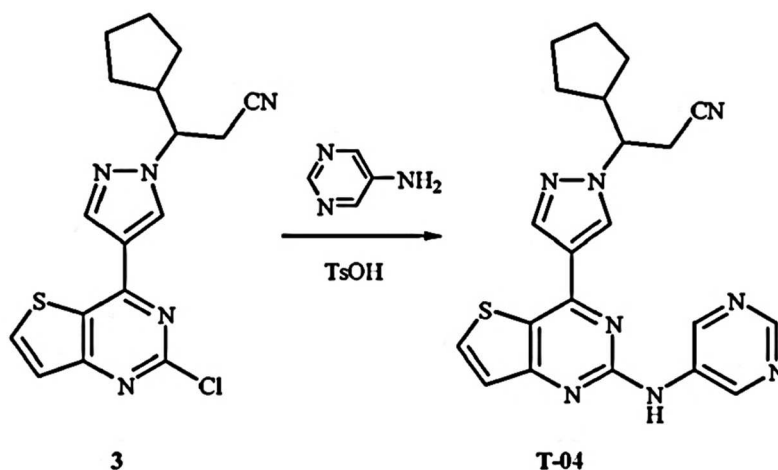
A una solución del compuesto **3** (50 mg, 0,14 mmoles) y anilina (39 mg, 0,42 mmoles) en isobutanol (0,5 mL) se le añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (54 mg, 0,28 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a continuación, a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla se filtró y el sólido se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 40%-70%-10%) para proporcionar el compuesto **T-03** (23 mg, rendimiento: 39,7%). LC-MS (ESI):m/z=415 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 8,37 (d, J=6Hz, 2H), 7,90 (d, J=6Hz, 1H), 7,76 (d, J=8Hz, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,05 (t, J=7Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,71 (m, 7H) ppm

Ejemplo 4

3-Ciclopentil-3-(4-(2-(pirimidin-5-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo T-04

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto T-04

A una solución del compuesto **3** (50 mg, 0,14 mmoles) y 5-aminopirimidina (40 mg, 0,42 mmoles) en isobutanol (0,5 mL) se le añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (53 mg, 0,28 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró a continuación, a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 60%-90%-10%) para proporcionar el compuesto **T-04** (7 mg, rendimiento: 12%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS

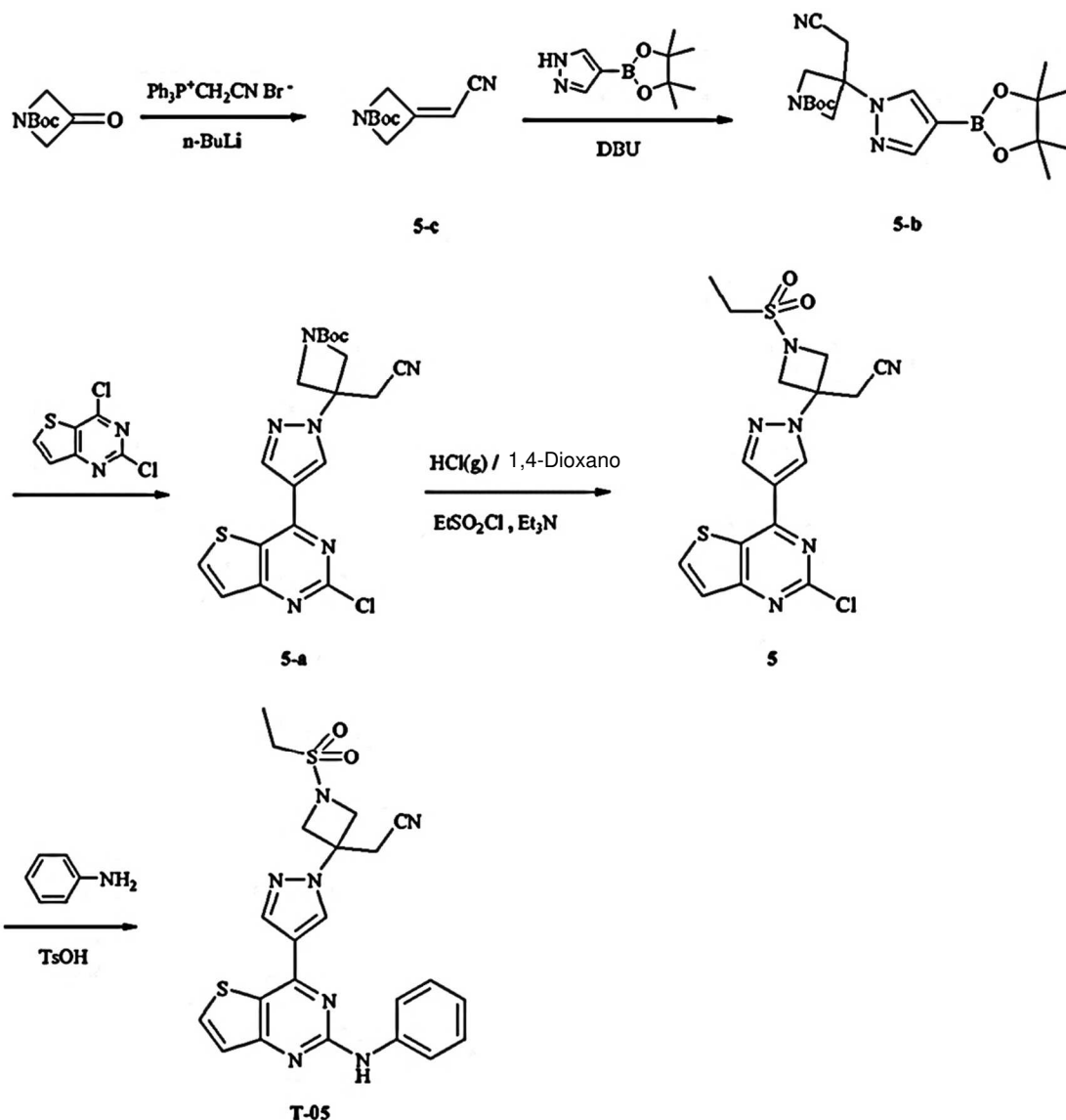
(ESI):m/z=417 [M+H]⁺.

RMN H¹ (400MHz, CD₃OD) δ: 9,37 (s, 2H), 8,76 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,21 (d, J=6Hz, 1H), 7,43 (d, J=6Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,12~3,28 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,41~1,72 (m, 7H) ppm

Ejemplo 5

5 2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-(fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo T-05

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 5-c

10 Bajo nitrógeno, una suspensión de bromuro de (cianometil)trifenilfosfonio (13,4 g, 35,09 mmoles) en THF anhidro (100 mL) se enfrió a 0°C, se añadió gota a gota una solución de 2,5 M *n*-BuLi en *n*-hexano (15,5 mL, 38,59 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante otros 30 minutos, a continuación, se añadió 3-oxoazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,0 g, 35,09 mmoles), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora adicional. La reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (150 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (100 mL×3) y salmuera saturada (100 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, el producto filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=5:1) para proporcionar un sólido de color blanco **5-c** (2,5 g, rendimiento: 37%). LC-MS (ESI):m/z=217 [M+Na]⁺.

15

Preparación del Compuesto 5-b

A una solución del compuesto **5-c** (6,0 g, 30,93 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (9,2 g, 47,42 mmoles) en acetonitrilo (60 mL) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (10,0 g, 65,79 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 18 horas. La mezcla se concentró a vacío. Al residuo se le añadió una solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 N (100 mL), a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (60 mL×3) y salmuera saturada (60 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se filtró, el producto filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=3:1) para proporcionar un sólido de color blanco **5-b** (7,1 g, rendimiento: 59,2%). LC-MS (ESI):m/z=389 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 5-a

Bajo nitrógeno, a una suspensión del compuesto **5-b** (4,0 g, 10,3 mmoles), 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (2,52 g, 12,4 mmoles) y carbonato de sodio (3,3 g, 31,2 mmoles) en 1,4-dioxano (25 mL) y agua (25 mL) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (1,1 g, 1,5 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se concentró a vacío. Al residuo se le añadió agua (200 mL), a continuación, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (200 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (100 mL×3) y salmuera saturada (100 mL) sucesivamente, y a continuación, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron. El producto filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=2:1) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **5-a** (3,2 g, rendimiento: 63%). LC-MS (ESI):m/z=431 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 5

A una solución del compuesto **5-a** (310 mg, 0,72 mmoles) en diclorometano (2 mL) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 N, 1 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se concentró y al residuo se le añadió diclorometano (10 mL) y trietilamina (2 mL). La mezcla se enfrió a continuación, a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de etanosulfonilo (154 mg, 1,37 mmoles), y una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos adicionales. A la mezcla resultante se le añadió agua (5 mL), y la mezcla se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró, el producto filtrado se concentró a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=2:1) para proporcionar el compuesto **5** (108 mg, rendimiento: 34%). LC-MS (ESI):m/z=423 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-05

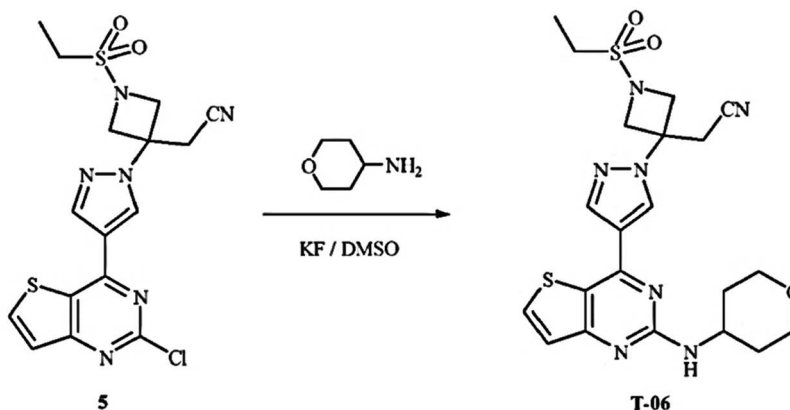
A una solución del compuesto **5** (50 mg, 0,12 mmoles) y anilina (33 mg, 0,36 mmoles) en isobutanol (1 mL) se le añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (45 mg, 0,24 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró a continuación, a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 60%-90%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-05** (21 mg, rendimiento: 37 %). LC-MS (ESI):m/z=480 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 8,47 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,92 (d, J=5Hz, 1H), 7,75 (d, J=8Hz, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,06 (t, J=7Hz, 1H), 4,64 (d, J=9Hz, 2H), 4,26 (d, J= 9Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,10 (q, J= 7Hz, 2H), 1,43 (t, J= 7Hz, 3H) ppm

Ejemplo 6

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo T-06

Ruta sintética:



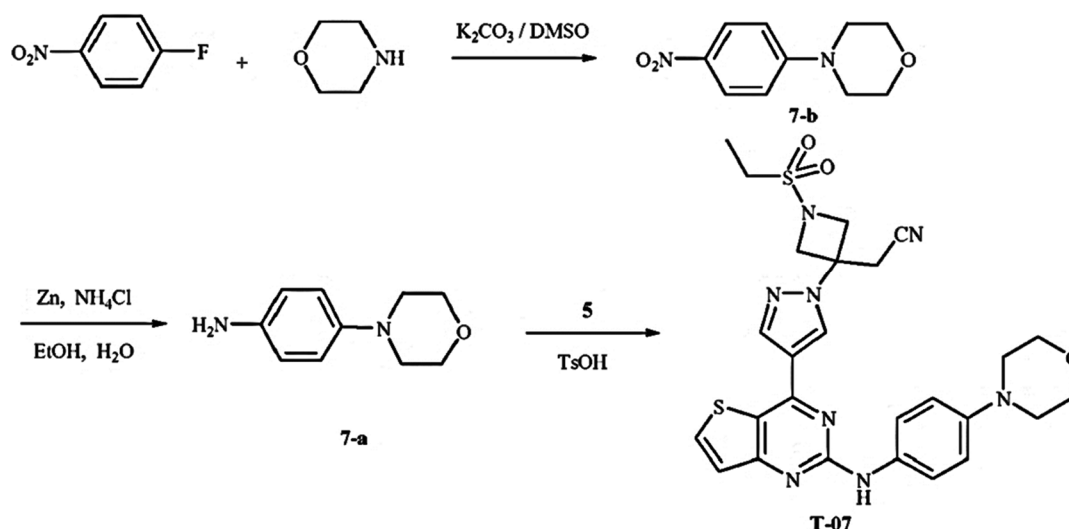
El compuesto **5** (150 mg, 0,36 mmoles), 4-aminotetrahidropiran (90 mg, 0,89 mmoles) y fluoruro de potasio anhidro (31 mg, 0,54 mmoles) se suspendieron en DMSO (2 mL), la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a continuación, a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (50 mL), después de lavar con agua (20 mL×2), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró, el producto filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo : acetato de etilo=2:1) para proporcionar el compuesto **T-06** (18 mg, rendimiento: 11 %). LC-MS (ESI): m/z=488 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (d, J=5Hz, 1H), 7,25 (d, J=5Hz, 1H), 5,10 (br, 1H), 4,63 (d, J= 9Hz, 2H), 4,24 (d, J= 9Hz, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,11 (q, J= 7Hz, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,42 (t, J= 7Hz, 3H) ppm

Ejemplo 7

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((4-morfolinofenil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo **T-07**

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 7-b

Se disolvieron 1-fluoro-4-nitrobenzene (2,9 g, 20,56 mmoles) y morfolina (3,6 g, 41,13 mmoles) en DMSO (15 mL), se añadió carbonato de potasio y la mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (100 mL), precipitó un sólido de color amarillo. Después de la filtración, la torta del filtro se lavó con agua. La torta del filtro se secó a continuación, a vacío durante 24 horas para proporcionar el compuesto **7-b** (3,5 g, rendimiento: 82%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

Preparación del Compuesto 7-a

El compuesto **7-b** (1,5 g, 7,21 mmoles) y cloruro de amonio (1,0 g, 18,03 mmoles) se disolvieron en etanol-agua al 50% (20 mL), a continuación, se añadió polvo de Zn (1,2 g, 18,03 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. La torta del filtro se lavó con etanol (10 mL), el producto filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo claro **7-a** (1,1 g, rendimiento: 86%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=179 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-07

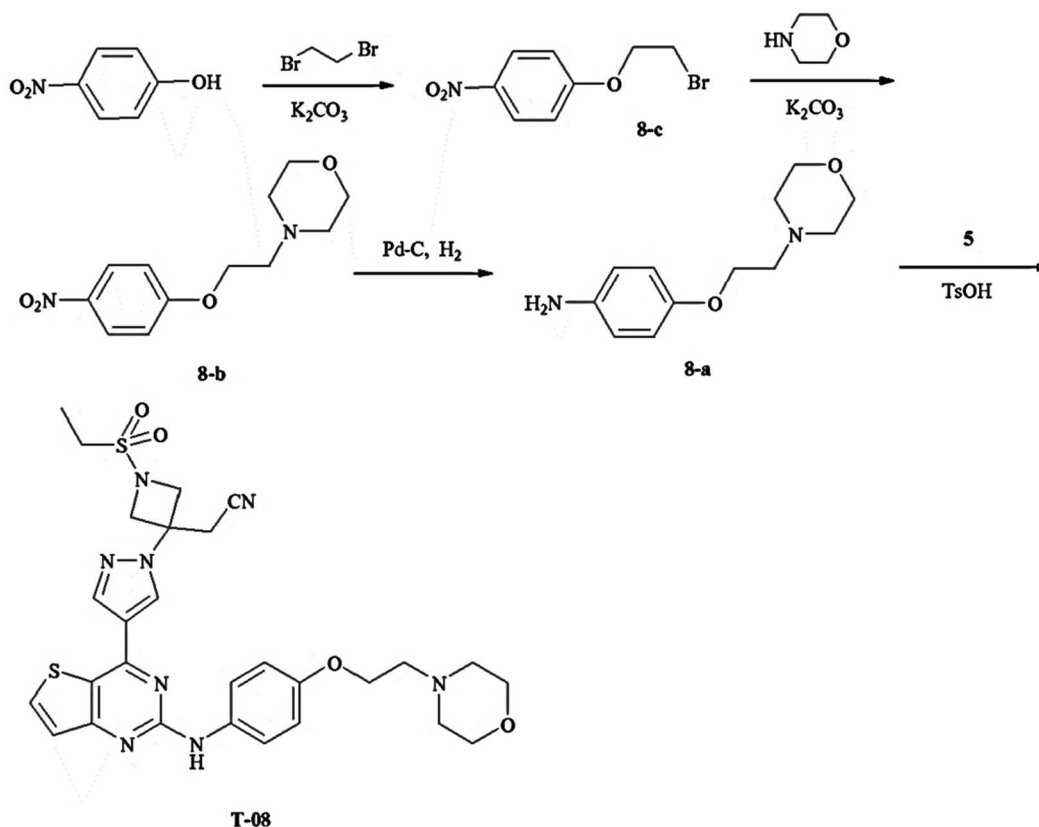
El compuesto **5** (150 mg, 0,36 mmoles) y el compuesto **7-a** (190 mg, 1,07 mmoles) se disolvieron en isobutanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (135 mg, 0,71 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. Se produjo un precipitado sólido, después de la filtración, el sólido se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 50%-80%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-07** (21 mg, rendimiento: 26%). LC-MS (ESI): m/z=565 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 8,44 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,89 (d, J=5Hz, 1H), 7,61 (d, J=9Hz, 2H), 7,32 (d, J=5Hz, 1H), 6,96 (d, J=9Hz, 2H), 4,64 (d, J=9Hz, 2H), 4,24 (d, J= 9Hz, 2H), 3,89 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,08~3,16 (m, 6H), 1,43 (t, J= 7Hz, 3H) ppm

Ejemplo 8

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((4-(2-morfolinoetoxi)fenil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo T-08

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 8-c

Se disolvieron p -nitrofenol (6,0 g, 43,16 mmoles) y 1,2-dibromoetano (16,0 g, 86,02 mmoles) en acetona (60 mL), a continuación, se añadió carbonato de potasio (9,0 g, 65,22 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con acetona (30 mL). El producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (50 mL), a continuación, se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (50 mL×3) y salmuera saturada (50 mL). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=5:1) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **8-c** (2,1 g, rendimiento: 19%).

Preparación del Compuesto 8-b

El compuesto **8-c** (1,0 g, 4,08 mmoles) y morfolina (702 mg, 8,16 mmoles) se disolvieron en acetonitrilo (5 mL), se añadió carbonato de potasio (1,2 g, 8,16 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas, y a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, después de la filtración, la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (30 mL). El producto filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua (50 mL×3) y salmuera saturada (50 mL) sucesivamente. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar un sólido de color amarillo claro **8-b** (900 mg), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación del Compuesto 8-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **8-b** (900 mg, 3,57 mmoles) en etanol (50 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,5 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 18 horas, y a continuación, se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo claro **8-a** (760 mg, rendimiento: 96%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

Preparación del Compuesto T-08

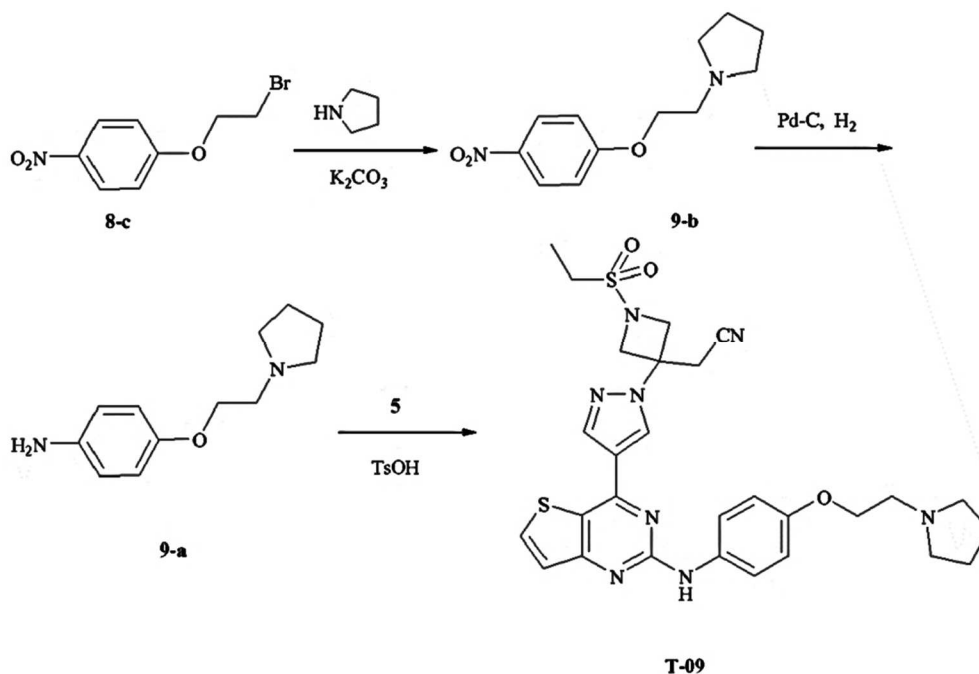
El compuesto **8-a** (105 mg, 0,47 mmoles) y el compuesto **5** (100 mg, 0,24 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (68 mg, 0,36 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas, después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. La mezcla resultante se filtró, el sólido se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 40%-70%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-08** (51 mg, rendimiento: 35 %). LC-MS (ESI): m/z =609 $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,86 (d, J =5Hz, 1H), 7,61 (d, J =9Hz, 2H), 7,31 (d, J =5Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,93 (d, J =9Hz, 2H), 4,63 (d, J =9Hz, 2H), 4,16 (t, J =5Hz, 2H), 3,78 (t, J =4Hz, 4H), 3,39 (s, 2H), 3,09 (q, J =6Hz, 2H), 2,89 (t, J =4Hz, 2H), 2,69 (s, 4H), 1,43 (t, J = 6Hz, 3H) ppm

Ejemplo 9

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo T-09

Ruta sintética:

**Preparación del Compuesto 9-b**

El compuesto **8-c** (1,0 g, 4,08 mmoles) y pirrolidina (580 mg, 8,16 mmoles) se disolvieron en acetonitrilo (50 mL), se añadió carbonato de potasio (1,2 g, 8,16 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas, y a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. Después de la filtración, la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (30 mL). El producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua (50 mL $\times$ 3) y salmuera saturada (50 mL) sucesivamente. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar un aceite de color amarillo **9-b** (1,0 g), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación del Compuesto 9-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **9-b** (1,0 g, 4,24 mmoles) en etanol (50 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,5 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 18 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo claro **9-a** (780 mg, rendimiento: 90%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

Preparación del Compuesto T-09

Se disolvieron el compuesto **9-a** (73 mg, 0,35 mmoles) y el compuesto **5** (50 mg, 0,12 mmoles) en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (45 mg, 0,24 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. La

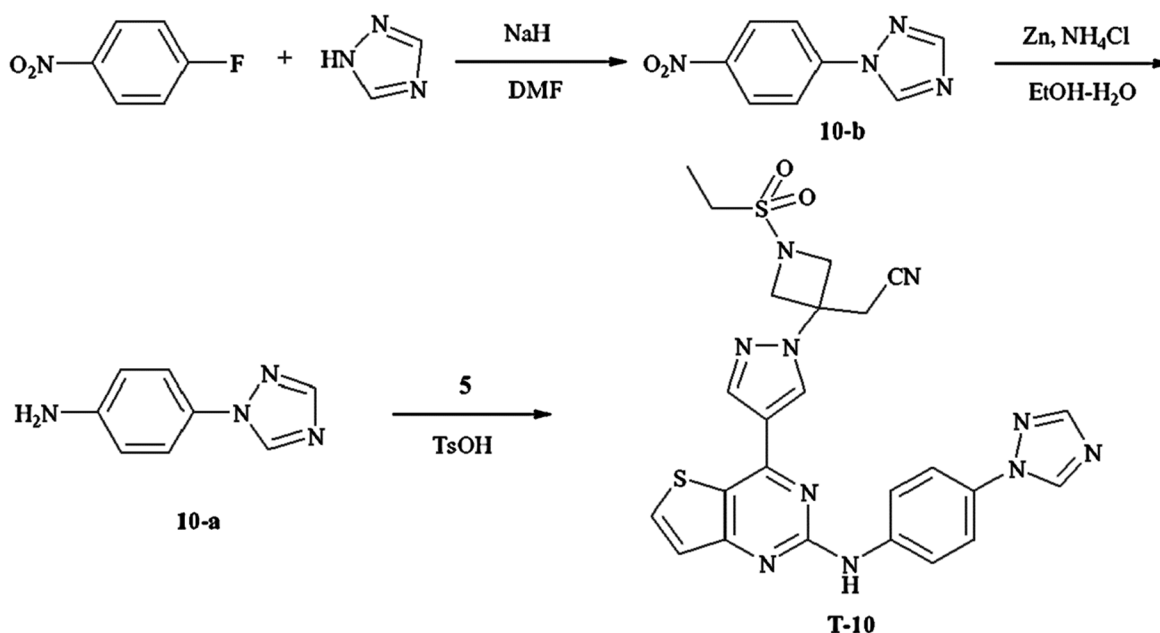
mezcla resultante se filtró, y el sólido se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 50%-80%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-09** (51 mg, rendimiento: 36%). LC-MS (ESI): $m/z=593$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400MHz, MeOD) δ : 8,60 (m, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 4,61 (d, $J=9$ Hz, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,26 (d, $J=9$ Hz, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,17~3,24 (m, 4H), 2,04~2,20 (m, 4H), 1,38 (t, $J=6$ Hz, 3H) ppm

Ejemplo 10

2-(3-(4-(2-((4-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)fenil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo T-10

10 Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 10-b

A 0°C, a una solución de 1,2,4-triazol (2,7 g, 39,01 mmoles) en DMF (50 mL) se le añadió hidruro de sodio (1,6 g, 39,01 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió 1-fluoro-4-nitrobenceno (5,0 g, 35,46 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales. Se añadió agua (150 mL) lentamente a la mezcla, se produjo un precipitado sólido. Después de la filtración, la torta del filtro se lavó con agua (50 mL×3), y el sólido se secó a vacío durante 8 horas para proporcionar un sólido de color amarillo 10-b (6,2 g, rendimiento: 91%), que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): $m/z=191$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 10-a

El compuesto **10-b** (3,0 g, 15,78 mmoles) y cloruro de amonio (2,1 g, 39,62 mmoles) se disolvieron en etanol-agua al 50% (60 mL). A continuación, se añadió polvo de Zn (2,6 g, 40 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó con etanol (10 mL). El producto filtrado combinado se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL×3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo **10-a** (1,1 g, rendimiento: 81 %), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=161$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto T-10

El compuesto **10-a** (114 mg, 0,71 mmoles) y el compuesto **5** (100 mg, 0,24 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (180 mg, 0,95 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, y se produjo un precipitado sólido. Después de la filtración, el sólido se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 60%-90%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-10** (25 mg, rendimiento: 19%). LC-MS (ESI): $m/z=547$ $[M+H]^+$.

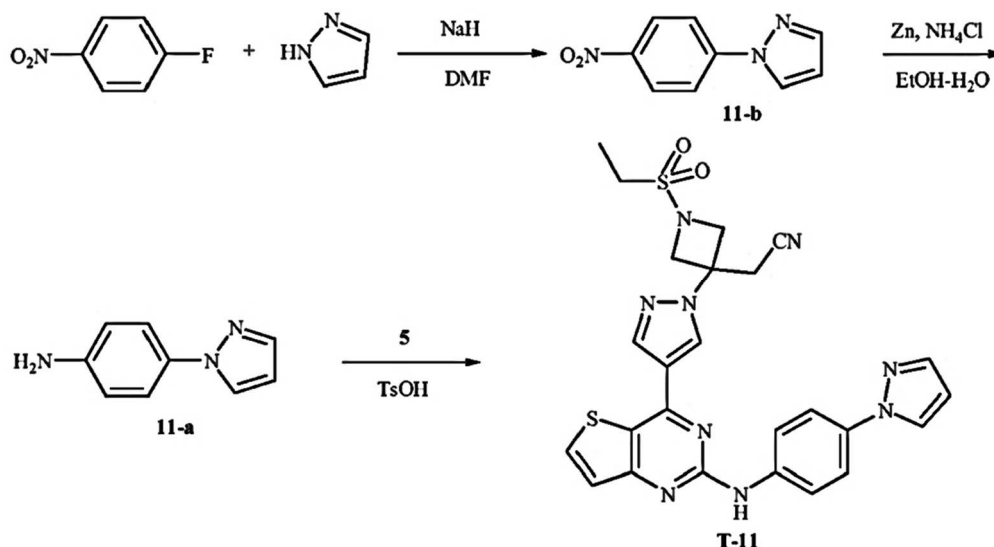
RMN ^1H (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8,58 (d, $J=4$ Hz, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=9$ Hz, 2H),

7,71 (d, J=9Hz, 2H), 7,49 (d, J=6Hz, 1H), 4,66 (d, J=9Hz, 2H), 4,25 (d, J=9Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,10 (q, J=6Hz, 2H), 1,43 (t, J= 6Hz, 3H) ppm

Ejemplo 11

2-(3-(4-(2-((4-(1H-Pirazol-1-il)fenil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo T-11

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 11-b

A 0°C, a una solución de pirazol (2,7 g, 39,01 mmoles) en DMF (50 mL) se le añadió hidruro de sodio (1,6 g, 39,01 mmoles), la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió 1-fluoro-4-nitrobenzo (5,0 g, 35,46 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales. Se añadió agua (250 mL) lentamente a la mezcla, y se produjo un precipitado sólido. Después de la filtración, la torta del filtro se lavó con agua (50 mL×3), y el sólido se secó a vacío durante 8 horas para proporcionar un sólido de color amarillo **11-b** (6 g, rendimiento: 90%), que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación del Compuesto 11-a

El compuesto **11-b** (1,0 g, 5,29 mmoles) y cloruro de amonio (0,7 g, 13,23 mmoles) se disolvieron en etanol-agua al 50% (20 mL). A continuación, se añadió polvo de Zn (0,9 g, 13,23 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó con etanol (10 mL). El producto filtrado combinado se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo **11-a** (670 mg, rendimiento: 80%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=160 [M+H]⁺.

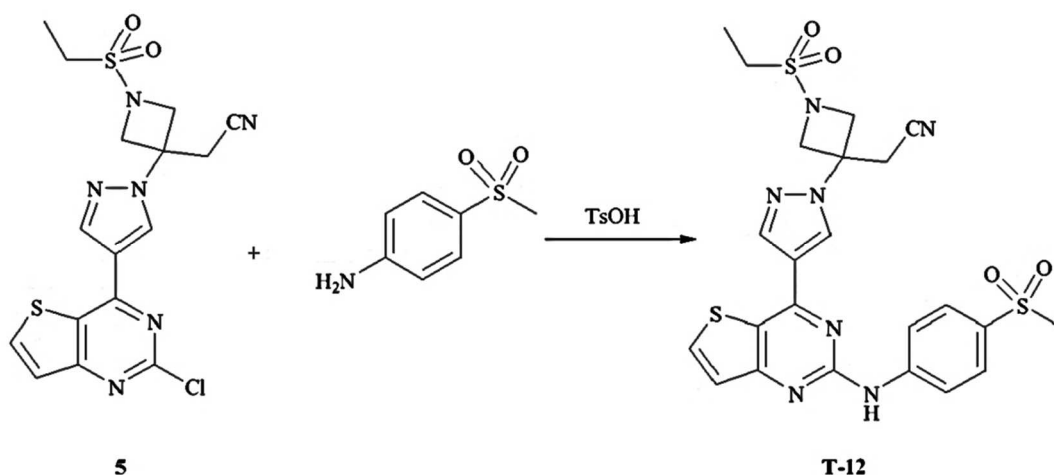
Preparación del Compuesto T-11

El compuesto **11-a** (79 mg, 0,50 mmoles) y el compuesto **5** (70 mg, 0,17 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (95 mg, 0,50 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, y se produjo un precipitado sólido. Después de la filtración, el sólido se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 60%-90%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-11** (31 mg, rendimiento: 34%). LC-MS (ESI): m/z=546 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((4-(metilsulfonil)fenil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo T-12

Ruta sintética:



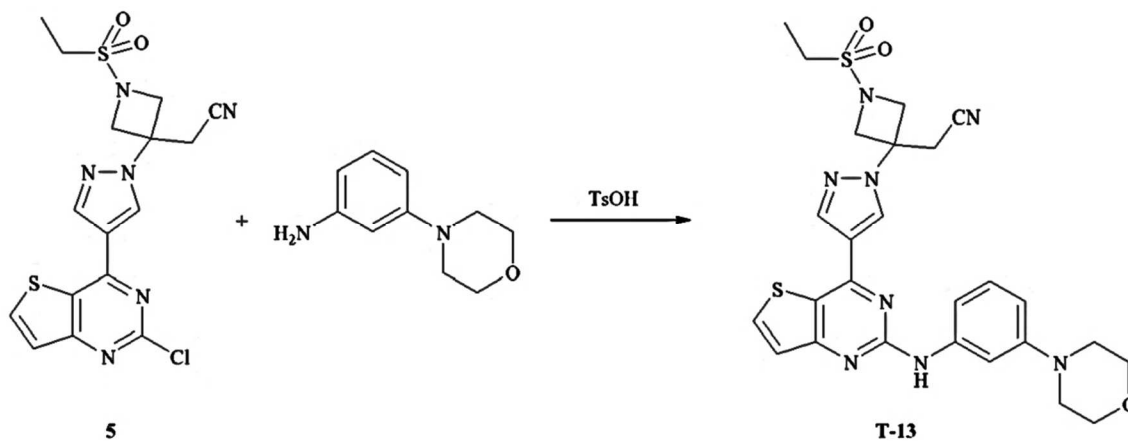
Se disolvieron 4-metilsulfonilanilina (98 mg, 0,57 mmoles) y el compuesto **5** (80 mg, 0,19 mmoles) en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (72 mg, 0,38 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, y se produjo un precipitado sólido. Después de la filtración, el sólido se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 65%-95%-10%) para proporcionar un sólido de color blanco **T-12** (30 mg, rendimiento: 28%). LC-MS (ESI): $m/z=558$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8,51 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,92~8,00 (m, 6H), 7,44 (d, $J=6$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J=9$ Hz, 2H), 4,26 (d, $J=9$ Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,13 (q, $J=6$ Hz, 2H), 3,07 (m, 3H), 1,44 (t, $J=6$ Hz, 3H) ppm

Ejemplo 13

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((3-morfolinofenil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetónitrilo T-13

Ruta sintética:



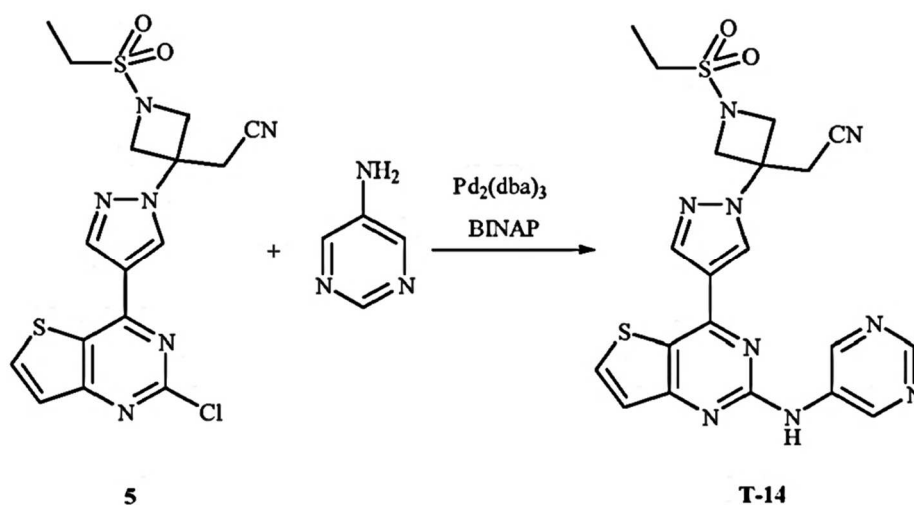
Se disolvieron 3-(4-morfolinil)anilina (102 mg, 0,57 mmoles) y el compuesto **5** (80 mg, 0,19 mmoles) en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (180 mg, 0,95 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, y se produjo un precipitado sólido. Después de la filtración, el sólido se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 60%-90%-10%) para proporcionar un sólido de color blanco **T-13** (15 mg, rendimiento: 14%). LC-MS (ESI): $m/z=565$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400MHz, $CDCl_3$) δ : 10,2 (br, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,04 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7,28~7,36 (m, 3H), 6,75 (m, 1H), 4,63 (d, $J=9$ Hz, 2H), 4,25 (d, $J=9$ Hz, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,08 (q, $J=6$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J=7$ Hz, 3H) ppm

Ejemplo 14

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-(pirimidin-5-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetónitrilo T-14

Ruta sintética:



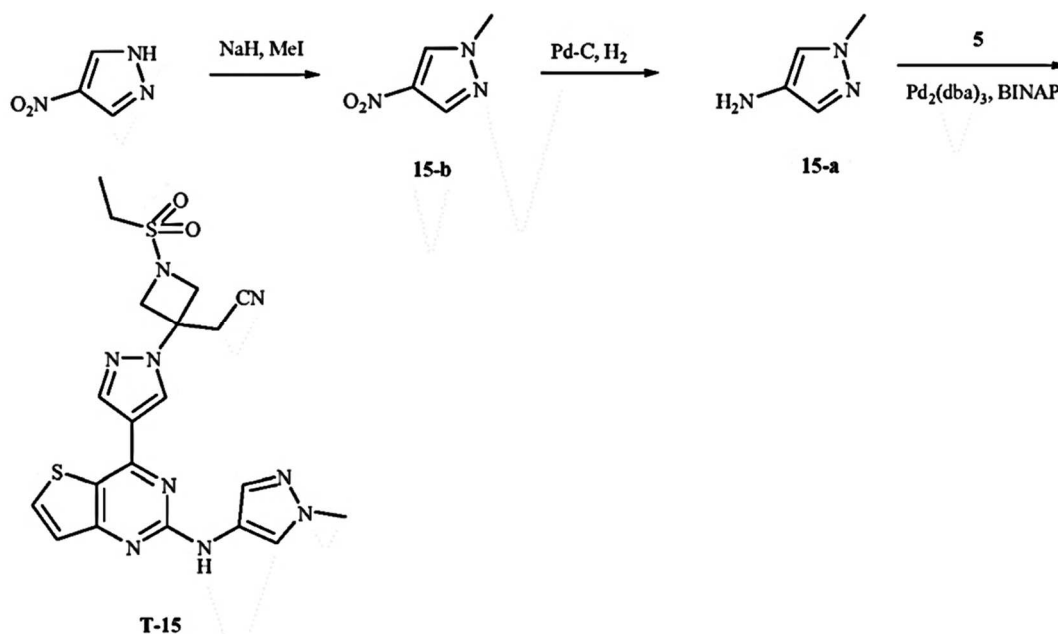
Bajo nitrógeno, a una suspensión del compuesto **5** (130 mg, 0,31 mmoles), 5-amino pirimidina (89 mg, 0,94 mmoles) y carbonato de cesio (102 mg, 0,32 mmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) se le añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (47 mg, 0,05 mmoles) y BINAP (34 mg, 0,05 mmoles). La mezcla se calentó a 120°C mediante microondas y se agitó durante 60 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL), y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (5 mL), y se produjo un precipitado sólido. Después de la filtración, el sólido se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 40%-70%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **T-14** (16 mg, rendimiento: 10%). LC-MS (ESI): $m/z=482$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ : 9,29 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (br, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,02 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7,42 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 4,67 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 4,27 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,11 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,43 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H) ppm

Ejemplo 15

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo T-15

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 15-b

A 0°C, a una solución de 4-nitropirazol (3,3 g, 29,2 mmoles) en THF anhidro (30 mL) se le añadió hidruro de sodio (1,3 g, 32,1 mmoles). Después de agitar la mezcla durante 1 hora, se añadió yodometano (2 mL) lentamente, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales. A continuación, la mezcla se vertió en agua helada (100 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró, el

producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a un disolvente componente (20 mL) de éter de petróleo y acetato de etilo (20:1), se agitó, y se produjo un precipitado sólido. Después de la filtración, el sólido se secó a vacío durante 8 horas para proporcionar un sólido de color blanco **15-b** (2,6 g, rendimiento: 70%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): $m/z=128$ $[M+H]^+$.

5 Preparación del Compuesto 15-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **15-b** (1,0 g, 7,87 mmoles) en etanol (15 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,2 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 18 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1) para proporcionar un aceite de color rojo **15-a** (700 mg, rendimiento: 92 %).

10 Preparación del Compuesto T-15

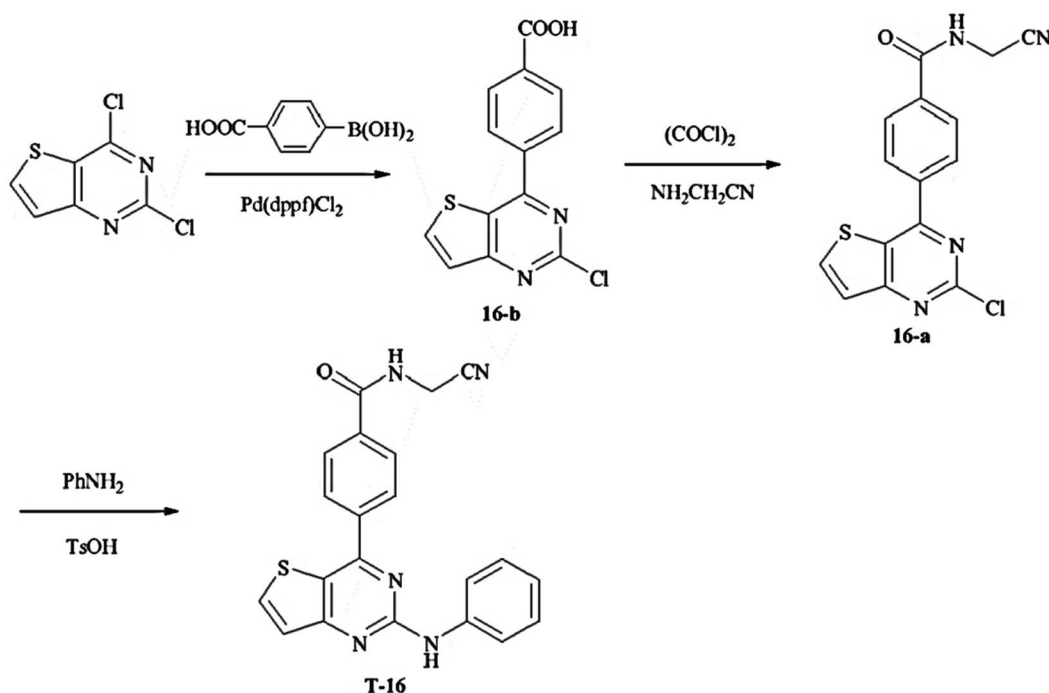
Bajo nitrógeno, a una suspensión del compuesto **5** (200 mg, 0,47 mmoles), el compuesto **15-a** (138 mg, 1,42 mmoles) y carbonato de cesio (309 mg, 0,95 mmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) se le añadieron $Pd_2(dba)_3$ (55 mg, 0,06 mmoles) y BINAP (40 mg, 0,06 mmoles). La mezcla se calentó a 120°C mediante microondas y se agitó durante 60 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL), y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 60%-90%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **T-15** (23 mg, rendimiento: 14%). LC-MS (ESI): $m/z=484$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8,44 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,31 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,63 (d, $J=9$ Hz, 2H), 4,24 (d, $J=9$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,09 (q, $J=7$ Hz, 2H), 1,41 (t, $J=7$ Hz, 3H) ppm

Ejemplo 16

N-(Cianometil)-4-(2-(fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)benzamida T-16

Ruta sintética:



25 Preparación del Compuesto 16-b

Bajo nitrógeno, a una suspensión de 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (1,0 g, 4,9 mmoles), ácido 4-boronobenzoico (542 mg, 3,3 mmoles) y carbonato de sodio (2,1 g, 19,6 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (10 mL) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (400 mg, 0,5 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió lentamente ácido clorhídrico (1,0 N) para ajustar a pH=3. La mezcla se extrajo a continuación, con acetato de etilo (20 mL x 3), la capa orgánica se lavó con dicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y salmuera saturada (50 mL). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo **16-b** (160 mg, rendimiento: 20%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): $m/z=291$ $[M+H]^+$.

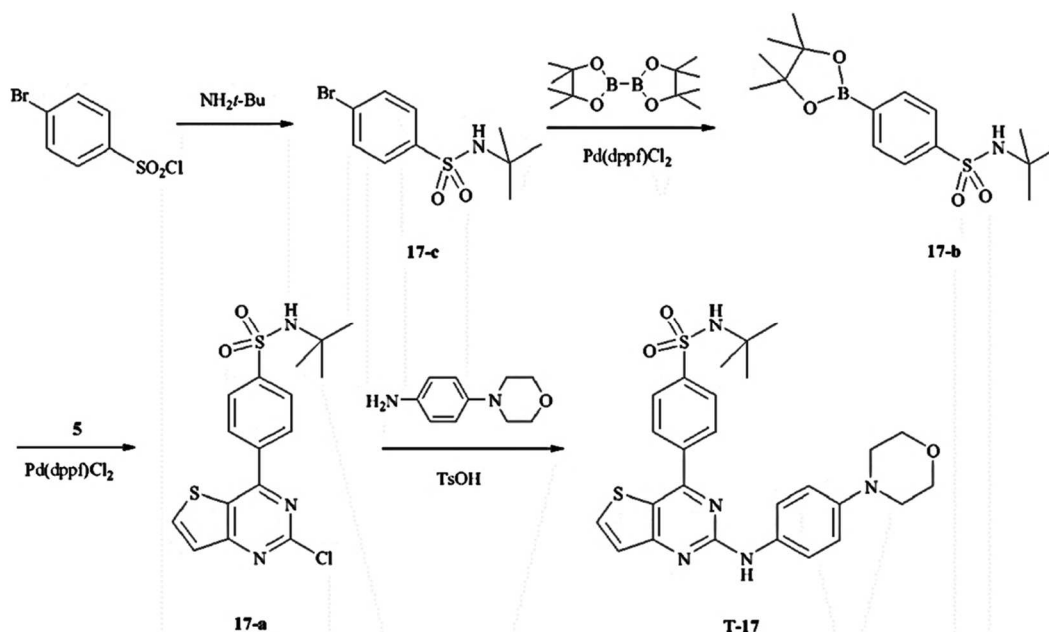
Preparación del Compuesto 16-a

A una suspensión del compuesto **16-b** in diclorometano se le añadieron cloruro de oxalilo (4 mL) y DMF (0,1 mL) respectivamente, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a continuación, a presión reducida, el residuo se diluyó con diclorometano (50 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadieron lentamente a la mezcla sucesivamente hidrócloruro de aminoacetonitrilo (75 mg, 0,81 mmoles) y trietilamina (0,6 mL). Después de templar lentamente a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales, se añadieron diclorometano (50 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con hidrócloruro acuoso (1 N, 10 mL) y agua (20 mL), y a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 40%-70%-10%) para proporcionar **16-a** (125 mg, rendimiento: 68 %). LC-MS (ESI): $m/z=329$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto T-16

Se disolvieron anilina (108 mg, 1,16 mmoles) y el compuesto **16-a** (125 mg, 0,38 mmoles) en *n*-butanol (0,5 mL), se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (133 mg, 0,7 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 60%-90%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-16** (33 mg, rendimiento: 23%). LC-MS (ESI): $m/z=386$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400MHz, MeOD) δ : 8,31~8,34 (m, 2H), 8,19 (d, $J=5$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J=2$ Hz $J=6$ Hz, 2H), 7,82 (dd, $J=2$ Hz $J=8$ Hz, 3H), 7,40 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J=8$ Hz, 2H), 7,01 (t, $J=8$ Hz, 1H), 4,39 (s, 2H) ppm

Ejemplo 17**N-(Terc-butil)-4-(2-((4-morfolinofenil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)bencenosulfonamida T-17****Ruta sintética:****Preparación del Compuesto 17-c**

A 0°C, cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (3,0 g, 11,8 mmol) se le añadió a una solución de *t*-butilamina (2,0 g, 29,6mmoles) en diclorometano (30 mL) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con hidrócloruro acuoso (1 N, 20 mL) y agua (30 mL×3) sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco **17-c** (3,6 g, rendimiento:100%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación del Compuesto 17-b

Bajo nitrógeno, a una suspensión del compuesto **17-c** (500 mg, 1,72 mmoles), bis(pinacolato)diboro (524 mg, 2,06 mmoles) y acetato de potasio (505 mg, 5,15 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (130 mg, 0,17 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. Después de la concentración de la mezcla a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (50 mL), a continuación, se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua (50 mL×3) y salmuera saturada (50 mL) sucesivamente. Después de secar sobre

sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=5:1) para proporcionar un sólido de color blanco **17-b** (350 mg, rendimiento: 60%). LC-MS (ESI): m/z =340 $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 17-a

- 5 Bajo nitrógeno, a una suspensión del compuesto **17-b** (300 mg, 0,89 mmoles), el compuesto **5** (181 mg, 0,89 mmoles) y carbonato de sodio (281 mg, 2,67 mmoles) en etanol (2 mL) y agua (2 mL) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (74 mg, 0,1 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. Después de la concentración de la mezcla a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (50 mL), y a continuación, se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua (50 mL×3) y salmuera saturada (50 mL) sucesivamente. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=5:1) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **17-a** (105 mg, rendimiento: 32%). LC-MS (ESI): m/z=382 [M+H]⁺.

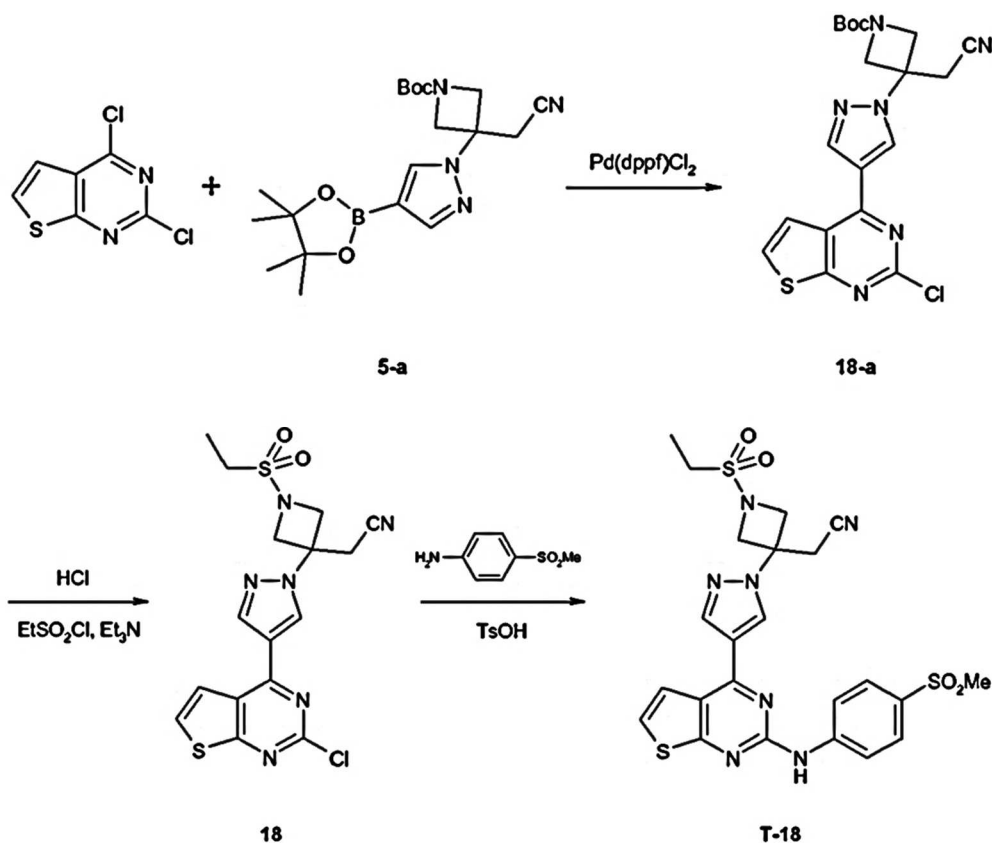
Preparación del Compuesto T-17

- El compuesto **17-a** (100 mg, 0,26 mmoles) y 4-(4-morfolinil)anilina (140 mg, 0,79 mmoles) se disolvieron en n-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (180 mg, 0,95 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante otros 30 minutos y se produjo un precipitado sólido. Después de la filtración, el sólido se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 60%-90%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-17** (15 mg, rendimiento: 25%). LC-MS (ESI): m/z=524 [M+H]⁺.
- RMN H¹ (400MHz, CDCl₃) δ: 8,26 (d, J=9Hz, 2H), 8,08 (d, J=9Hz, 1H), 7,89 (d, J=5Hz, 1H), 7,94 (d, J=5Hz, 1H), 7,70 (br, 2H), 7,3,8 (d, J=5Hz, 1H), 7,04 (br, 2H), 4,82 (s, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,20 (br, 4H), 1,27 (s, 9H) ppm

Ejemplo 18

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((4-(metilsulfonil)fenil)amino)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo T-18

- 25 Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 18-a

Bajo nitrógeno, a una suspensión de 2,4-diclorotieno[2,3-d]pirimidina (500 mg, 2,45 mmoles), el compuesto **5-a** (633

mg, 1,63 mmoles) y carbonato de sodio (779 mg, 7,35 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (250 mg, 0,3 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (50 mL), la mezcla resultante se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1 a diclorometano:metanol=10:1) para proporcionar un sólido de color gris **18-a** (360 mg, rendimiento: 52%). LC-MS (ESI): m/z=431 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 18

El compuesto **18-a** (360 mg, 0,84 mmoles) se disolvió en diclorometano (2 mL), se añadió una solución de hidrócloruro 4N en 1,4-dioxano (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (10 mL) y trietilamina (2 mL). La mezcla se enfrió a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de etilsulfonilo (141 mg, 1,26 mmoles). Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos adicionales. Se añadió agua (5 mL), y la mezcla se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=2:1) para proporcionar el compuesto **18** (90 mg, rendimiento: 26%). LC-MS (ESI): m/z=423 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-18

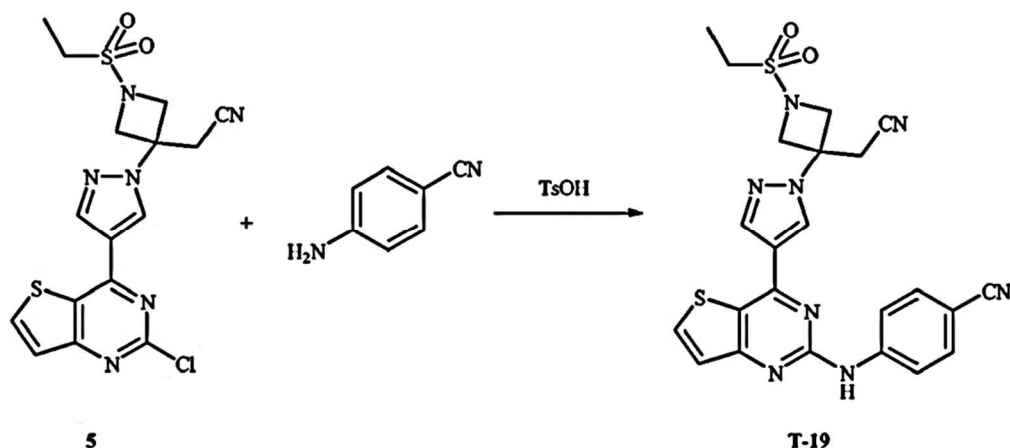
El compuesto **18** (80 mg, 0,19 mmoles) y 4-metilsulfonilanilina (98 mg, 0,57 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (72 mg, 0,38 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 50%-80%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **T-18** (13 mg, rendimiento: 13%). LC-MS (ESI): m/z=558 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 9,70 (br, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,99 (d, J=9Hz, 2H), 7,93 (d, J=9Hz, 2H), 7,51 (d, J=6Hz, 1H), 7,43 (d, J=6Hz, 1H), 4,66 (d, J=9Hz, 2H), 4,28 (d, J= 9Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,10 (q, J= 7Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,43 (t, J= 7Hz, 3H) ppm

Ejemplo 19

4-((4-(1-(3-(Cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)benzonitrilo T-19

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto T-19

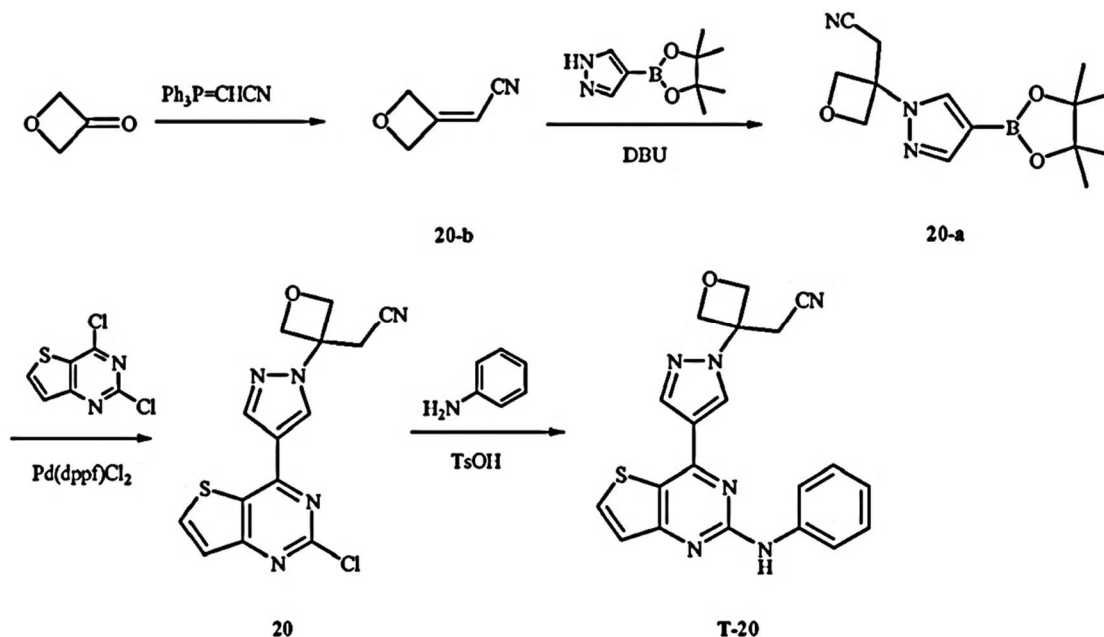
El compuesto **5** (50 mg, 0,12 mmoles) y 4-aminobenzonitrilo (42 mg, 0,36 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (45 mg, 0,24 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 65%-95%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **T-19** (13 mg, rendimiento: 13%). LC-MS (ESI): m/z=505 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 8,49 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,98 (d, J=6Hz, 1H), 7,90 (d, J=9Hz, 2H), 7,65 (d, J=9Hz, 2H), 7,43 (d, J=6Hz, 1H), 4,66 (d, J=9Hz, 2H), 4,26 (d, J= 9Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,11 (q, J= 7Hz, 2H), 1,43 (t, J= 7Hz, 3H) ppm

Ejemplo 20

2-(3-(4-(2-(Fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)oxetan-3-il)acetonitrilo T-20

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 20-b

A temperatura ambiente, se disolvieron bromuro de (cianometil)trifenilfosfonio (10,0 g, 33,2 mmoles) y 3-oxetanona (1,2 g, 16,7 mmoles) en diclorometano (100 mL), la mezcla se agitó durante 16 horas, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a un disolvente componente (50 mL) de éter de petróleo y acetato de etilo (10:1), y se produjo la precipitación de un sólido de color blanco. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=5:1) para proporcionar el compuesto **20-b** (1,0 g, rendimiento: 63%).

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ : 5,39 (m, 2H), 5,30 (m, 2H), 5,25 (m, 1H) ppm

Preparación del Compuesto 20-a

A una solución del compuesto **20-b** (500 mg, 5,26 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,3 g, 6,7 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (1,6 g, 10,53 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 18 horas, a continuación, se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa de hidrócloruro 1 N al residuo para ajustar a pH=3-4, a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (20 mL×3) y salmuera saturada (20 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo **20-a** (900 mg, rendimiento: 59%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI): $m/z=290$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del Compuesto 20

Bajo nitrógeno, el compuesto **20-a** (300 mg, 1,04 mmoles), 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (317 mg, 1,56 mmoles) y carbonato de sodio (331 mg, 3,12 mmoles) se suspendieron en 1,4-dioxano (0,5 mL) y agua (0,5 mL), se añadió Pd(dppf)Cl_2 (82 mg, 0,1 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas, a continuación, se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (20 mL), la mezcla se extrajo con diclorometano (20 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=2:1) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **20** (102 mg, rendimiento: 30%). LC-MS (ESI): $m/z=332$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del Compuesto T-20

El compuesto **20** (50 mg, 0,15 mmoles) y anilina (42 mg, 0,45 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (58 mg, 0,3 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 60%-90%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **T-20** (23 mg, rendimiento: 40%). LC-MS (ESI): $m/z=389$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

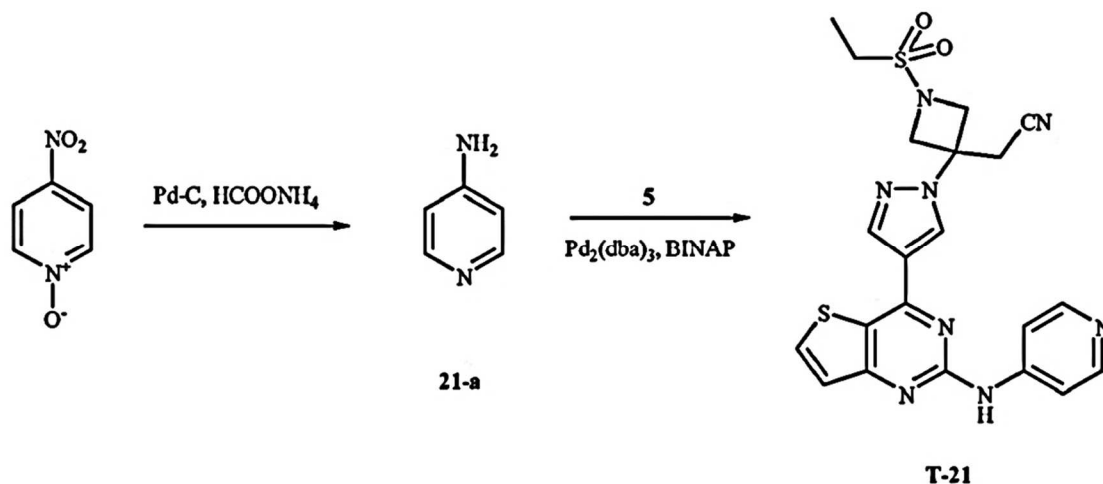
RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ : 8,45 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,89 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 7,75 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,20

(s, 1H), 7,05 (t, J=7Hz, 1H), 5,20 (d, J=8Hz, 2H), 4,89 (d, J= 8Hz, 2H), 3,46 (s, 2H) ppm

Ejemplo 21

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-(piridin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo T-21

Ruta sintética:



5

Preparación del Compuesto 21-a

A una solución de 4-nitropiridina 1-óxido (600 mg, 6,46 mmoles) y formiato de amonio (622 mg, 10,92 mmoles) en etanol (10 mL) se le añadió lentamente Pd-C al 10% (0,6 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (20 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo claro **21-a** (380 mg, rendimiento: 94%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

10

Preparación del Compuesto T-21

Bajo nitrógeno, a una suspensión del compuesto **5** (100 mg, 0,24 mmoles), el compuesto **21-a** (45 mg, 0,48 mmoles) y carbonato de cesio (155 mg, 0,48 mmoles) en 1,4-dioxano (2 mL) se le añadieron Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0,03 mmoles) y BINAP (20 mg, 0,03 mmoles). La mezcla se calentó a 120°C mediante microondas y se agitó durante 60 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL), y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 40%-70%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-21** (8 mg, rendimiento: 7%). LC-MS (ESI): m/z=481 [M+H]⁺.

15

20

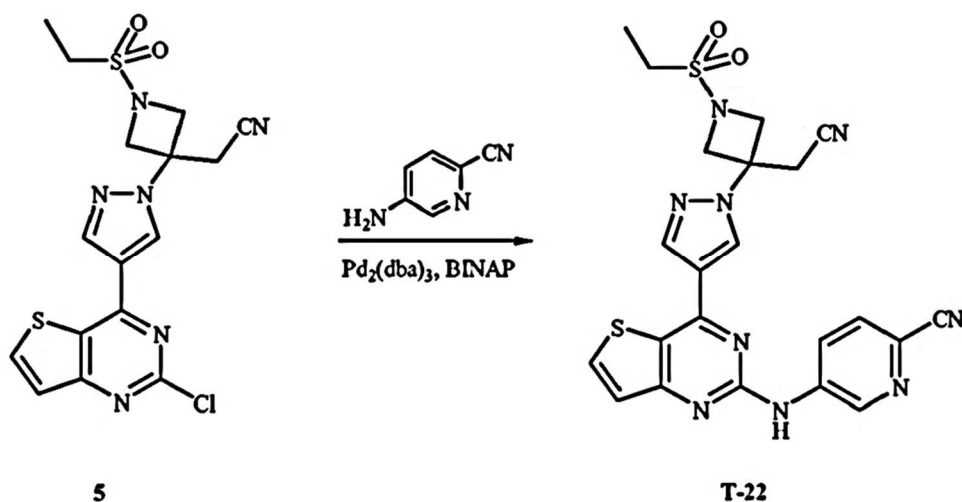
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 8,72 (s, 1H), 8,37 (m, 4H), 8,30 (br, 1H), 8,23 (d, J=6Hz, 1H), 7,42 (d, J=6Hz, 1H), 4,57 (d, J=9Hz, 2H), 4,22 (d, J= 9Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,10 (q, J= 7Hz, 2H), 1,31 (t, J= 7Hz, 3H) ppm

Ejemplo 22

5-((4-(1-(3-(Cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)picolinonitrilo T-22

25

Ruta sintética:



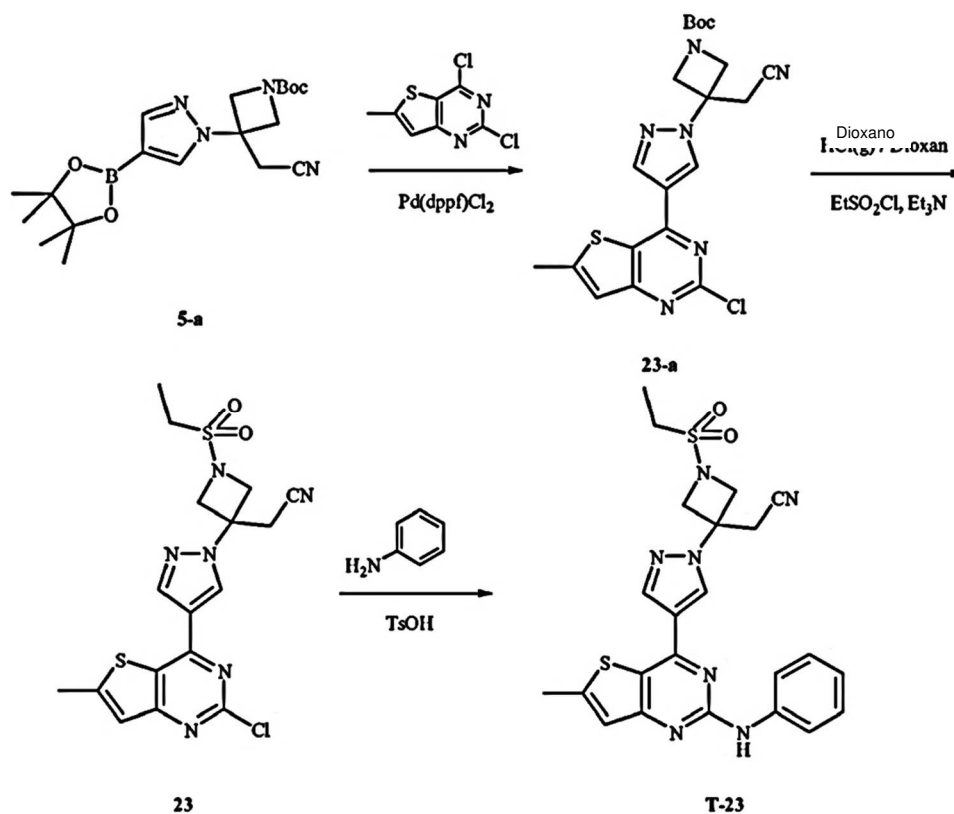
Bajo nitrógeno, a una suspensión del compuesto **5** (100 mg, 0,24 mmoles), 2-ciano-5-aminopiridina (56 mg, 0,48 mmoles) y carbonato de cesio (155 mg, 0,48 mmoles) en 1,4-dioxano (2 mL) se le añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 mg, 0,03 mmoles) y BINAP (20 mg, 0,03 mmoles). La mezcla se calentó a 120°C mediante microondas y se agitó durante 60 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL), y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 50%-80%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-22** (33 mg, rendimiento: 28 %). LC-MS (ESI): $m/z=506$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ : 10,49 (s, 1H), 9,10 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,66 (dd, $J=9\text{Hz}$ $J=2\text{Hz}$, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,49 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,96 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7,54 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 4,58 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 4,29 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,25 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,26 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H) ppm

Ejemplo 23

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(6-metil-2-(fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo T-23

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 23-a

Bajo nitrógeno, a una suspensión del compuesto **5-a** (194 mg, 0,5 mmoles), 2,4-dicloro-6-metiltieno[3,2-d]pirimidina (149 mg, 0,5 mmoles) y carbonato de sodio acuoso (2,0 N, 0,75 mL) en 1,4-dioxano (7,5 mL) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (18 mg, 0,025 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas, a continuación, se concentró, y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se filtró a través de celite. A continuación, la capa orgánica se lavó con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano:metanol=30:1) para proporcionar el compuesto **23-a** (165 mg, rendimiento: 74%). LC-MS (ESI): m/z=445 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 23

A una solución del compuesto **23-a** (165 mg, 0,37 mmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) se le añadió una solución de hidrócloruro en 1,4-dioxano (4 N, 0,93 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación, se concentró. Al residuo se le añadieron diclorometano (10 mL) y trietilamina (0,16 mL, 1,12 mmoles). La mezcla se enfrió a continuación, a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de etilsulfonilo (62 mg, 0,56 mmoles). Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos adicionales. Se añadió agua (5 mL), y la mezcla se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1) para proporcionar el compuesto **23** (60 mg, rendimiento: 37%). LC-MS (ESI): m/z=437 [M+H]⁺.

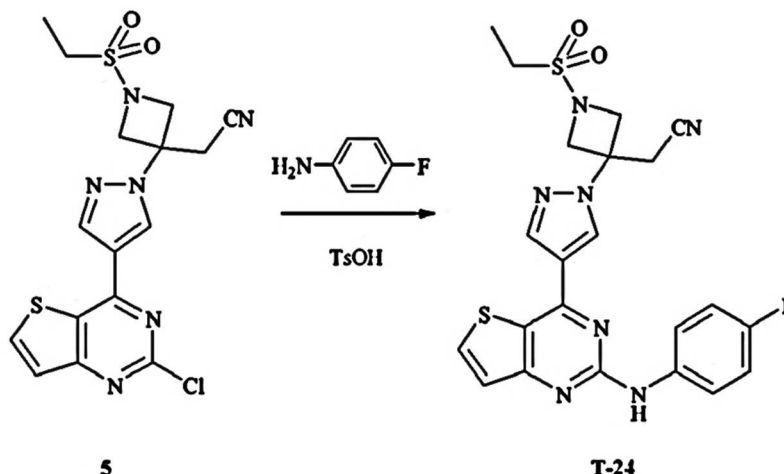
Preparación del Compuesto T-23

El compuesto **23** (60 mg, 0,14 mmoles) y anilina (39 mg, 0,42 mmoles) se disolvieron en isobutanol (10 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (53 mg, 0,28 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas, a continuación, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1) para proporcionar el compuesto **T-23** (20 mg, rendimiento: 29%). LC-MS (ESI): m/z=494 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9,56(s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,31 (t, J=7,8Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,94 (t, J=7,4Hz, 1H), 4,57 (d, J=9,2Hz, 2H), 4,27 (d, J= 9,2Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,25 (t, J= 7,4Hz, 3H) ppm

Ejemplo 24**2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((4-fluorofenil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo T-24**

Ruta sintética:



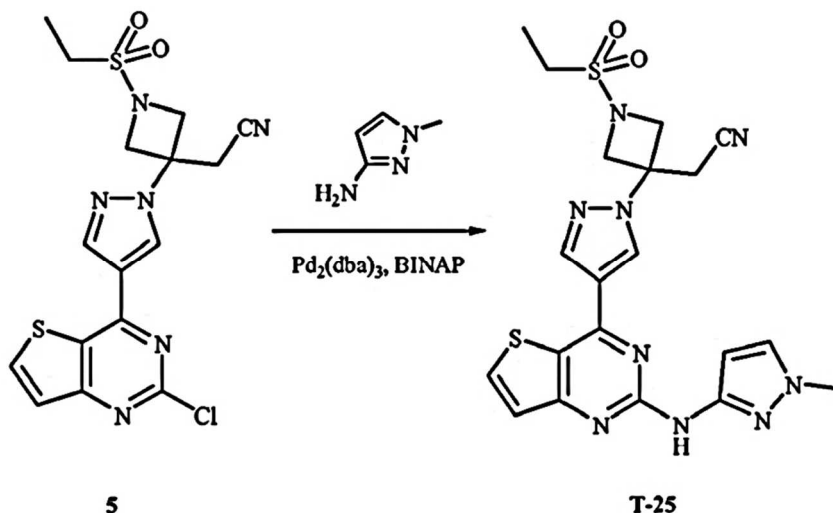
El compuesto **5** (208 mg, 0,49 mmoles) y 4-fluoroanilina (164 mg, 1,48 mmoles) se disolvieron en isobutanol (12 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (188 mg, 0,98 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas, a continuación, se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano (100 mL), se lavó con agua (20 mL×3) y salmuera saturada (20 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y se formó un sólido. El sólido se lavó con diclorometano (5 mL) y acetato de etilo (25 mL) para proporcionar el compuesto **T-24** (30 mg, rendimiento: 12%). LC-MS (ESI): m/z=498 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9,66 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,39-8,40 (m, 2H), 7,89-7,92 (m, 2H), 7,42 (d, J=5,5Hz, 1H), 7,16 (t, J=9,0Hz, 2H), 4,58 (d, J=9,0Hz, 2H), 4,28 (d, J=9,5Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,23-3,27 (m, 2H), 1,26 (t, J= 7,5Hz, 3H) ppm

Ejemplo 25

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo T-25

Ruta sintética:



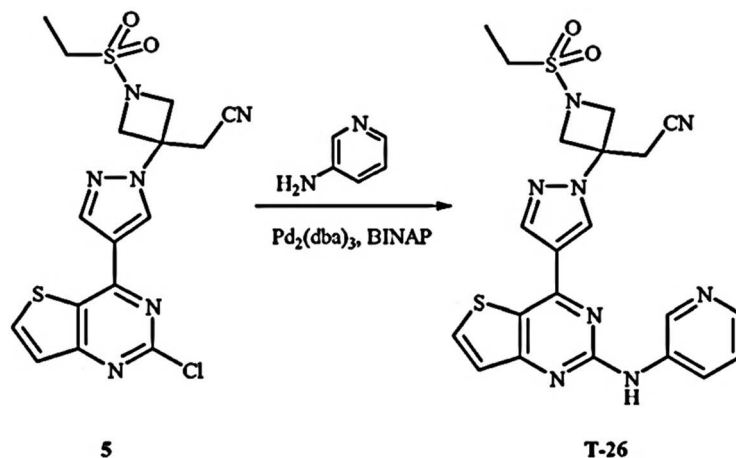
Bajo nitrógeno, a una suspensión del compuesto **5** (150 mg, 0,35 mmoles), 3-amino-1-metilpirazol (104 mg, 1,48 mmoles) y carbonato de cesio (228 mg, 0,7 mmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) se le añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32 mg, 0,035 mmoles) y BINAP (22 mg, 0,035 mmoles). La mezcla se calentó a 120°C mediante microondas y se agitó durante 60 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (100 mL), se lavó con agua (20 mL×3) y salmuera saturada (20 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. Se formó un sólido y el sólido se lavó con THF (20 mL) y metanol (10 mL) para proporcionar el compuesto **T-25** (80 mg, rendimiento: 46%). LC-MS (ESI): $m/z=484$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400MHz, DMSO) δ : 9,58(s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,36-8,37 (m, 2H), 7,57(d, $J=1,5\text{Hz}$, 1H), 7,38 (d, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 6,77 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 4,57 (d, $J=9,0\text{Hz}$, 2H), 4,27 (d, $J=9,5\text{Hz}$, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,23-3,27 (m, 2H), 1,25 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H) ppm

Ejemplo 26

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-(piridin-3-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo T-26

Ruta sintética:



Bajo nitrógeno, a una suspensión del compuesto **5** (100 mg, 0,23 mmoles), 3-aminopiridina (22 mg, 0,23 mmoles) y carbonato de cesio (154 mg, 0,47 mmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) se le añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 mg, 0,023 mmoles) y BINAP (15 mg, 0,023 mmoles). La mezcla se calentó a 125°C mediante microondas y se agitó durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (100 mL), se lavó con agua (20 mL×3) y salmuera saturada (20 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil:

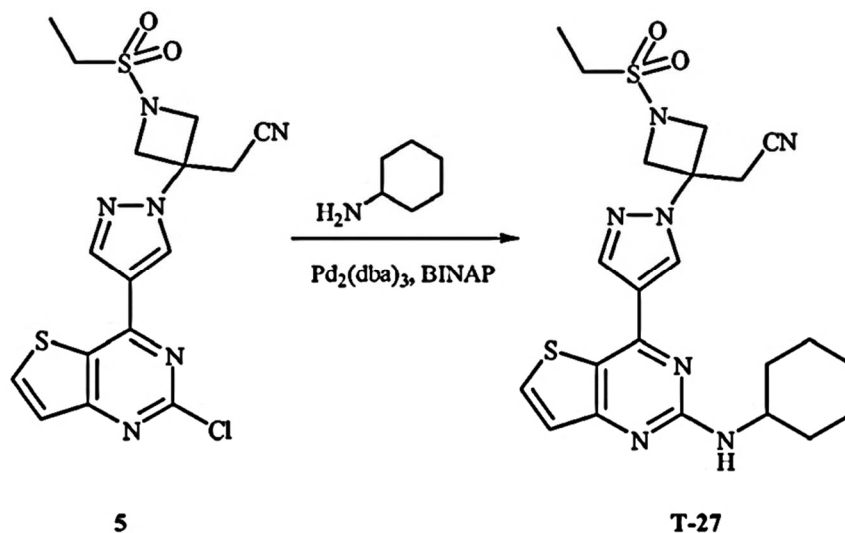
acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 40%-70%-10%) para proporcionar el compuesto **T-26** (18 mg, rendimiento: 16%). LC-MS (ESI): $m/z=481$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8,91 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27-8,31 (m, 2H), 7,90 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 4,66 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 4,25 (d, $J=9,6$ Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,08-3,14 (m, 2H), 1,42 (t, $J=7,2$ Hz, 3H) ppm

Ejemplo 27

2-(3-(4-(2-(Ciclohexilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo T-27

Ruta sintética:



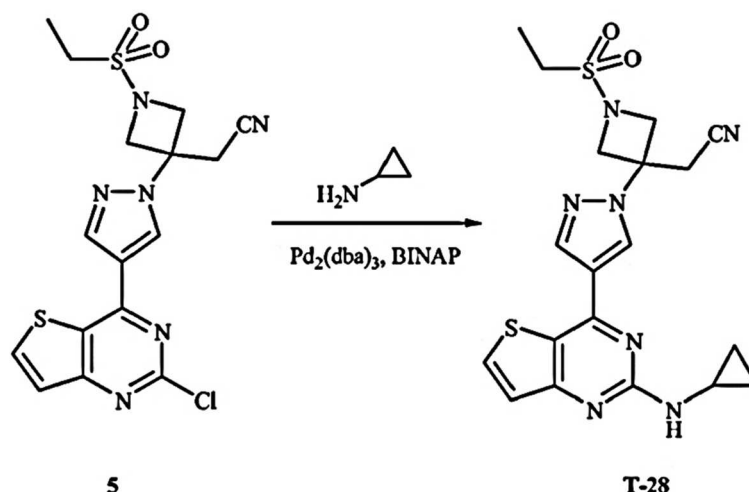
Bajo nitrógeno, a una suspensión del compuesto **5** (200 mg, 0,47 mmoles), ciclohexilamina (141 mg, 1,42 mmoles) y carbonato de cesio (463 mg, 1,42 mmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) se le añadieron $Pd_2(dba)_3$ (43 mg, 0,047 mmoles) y BINAP (30 mg, 0,047 mmoles). La mezcla se calentó a 125°C mediante microondas y se agitó durante 60 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (20 mL $\times$ 3) y salmuera saturada (20 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 40%-70%-10%) para proporcionar el compuesto **T-27** (25 mg, rendimiento: 11 %). LC-MS (ESI): $m/z=486$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (500MHz, $CDCl_3$) δ : 8,38 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,62 (d, $J=9,5$ Hz, 2H), 4,25 (d, $J=9,5$ Hz, 2H), 3,95-3,97 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,06-3,11 (m, 2H), 2,09-2,12 (m, 2H), 1,76-1,80 (m, 3H), 1,65-1,67 (m, 1H), 1,45-1,48 (m, 1H), 1,42 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,25-1,31 (m, 3H) ppm

Ejemplo 28

2-(3-(4-(2-(Ciclopropilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo T-28

Ruta sintética:



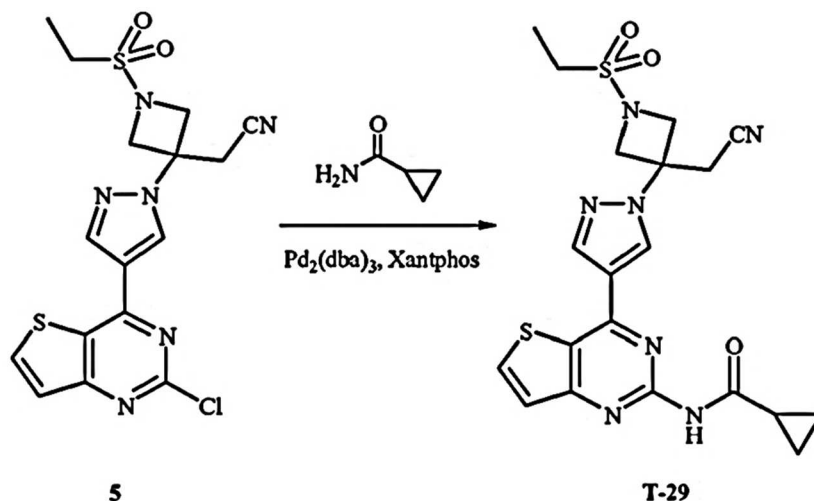
Bajo nitrógeno, a una suspensión del compuesto **5** (85 mg, 0,20 mmoles), ciclopropilamina (33 mg, 0,6 mmoles) y carbonato de cesio (196 mg, 0,6 mmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) se le añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 mg, 0,02 mmoles) y BINAP (12 mg, 0,02 mmoles). La mezcla se calentó a 125°C mediante microondas y se agitó durante 40 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (20 mL×3) y salmuera saturada (20 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano : acetato de etilo=1:1) para proporcionar el compuesto **T-28** (8 mg, rendimiento: 9%). LC-MS (ESI): $m/z=444$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) δ : 8,33 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,76 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 7,26 (d, $J=5,5\text{Hz}$, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,55 (d, $J=9,0\text{Hz}$, 2H), 4,18 (d, $J=9,5\text{Hz}$, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,00-3,04 (m, 2H), 2,80-2,84 (m, 1H), 1,34 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H), 0,78-0,82 (m, 2H), 0,52-0,55 (m, 2H) ppm

Ejemplo 29

N-(4-(1-(3-(Cianometil)-1-(etilsulfonyl)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)ciclopropanocarboxamida T-29

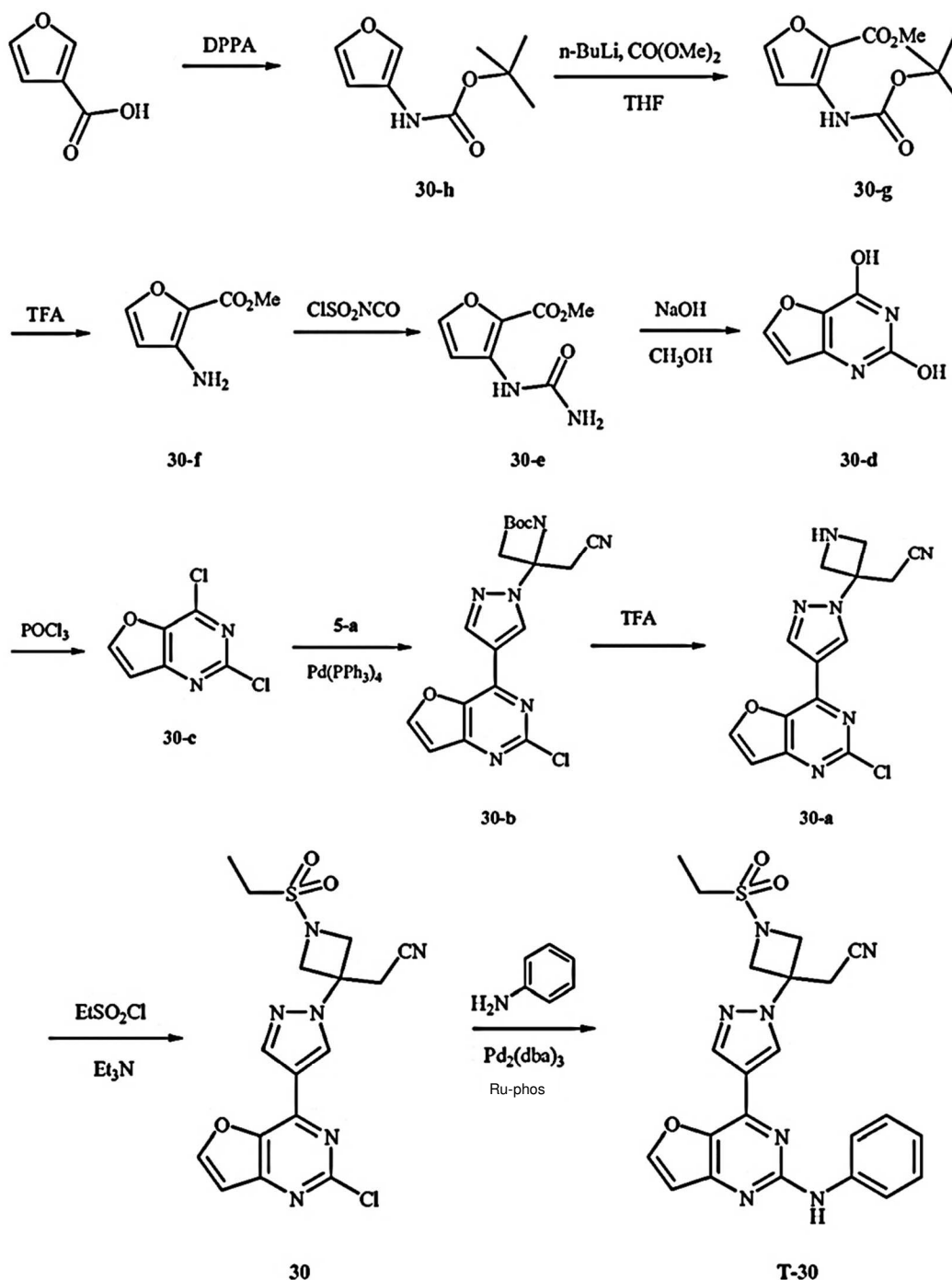
Ruta sintética:



Bajo nitrógeno, a una suspensión del compuesto **5** (50 mg, 0,12 mmoles), ciclopropanocarboxamida (30 mg, 0,36 mmoles) y carbonato de cesio (55 mg, 0,16 mmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) se le añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11 mg, 0,012 mmoles) y Xantphos (7 mg, 0,012 mmoles). La mezcla se calentó a 125°C mediante microondas y se agitó durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (100 mL), se lavó con agua (20 mL×3) y salmuera saturada (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 50%-80%-10%) para proporcionar el compuesto **T-29** (22 mg, rendimiento: 39%). LC-MS (ESI): $m/z=472$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ : 10,88 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,53 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,54 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 4,57 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 4,27 (d, $J=9,2\text{Hz}$, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 2,17-2,23 (m, 1H), 1,24 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H),

0,81-0,85 (m, 4H) ppm

Ejemplo 30**2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-(fenilamino)furo[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo T-30****Ruta sintética:****Preparación del Compuesto 30-h**

Se añadieron ácido 3-furoico (2,8 g, 25 mmoles), azidofosfato de difenilo (6 ml, 27,5 mmoles) y trietilamina (5 mL, 35 mmoles) a *tert*-butanol (50 mL). La mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió dicarbonato de sodio acuoso (2 N, 100 mL). La mezcla se filtró, la torta del filtro se disolvió en acetato de etilo (100 mL), y se lavó con agua (50 mL×3) y salmuera saturada (50 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=10:1) para

proporcionar un sólido de color blanco **30-h** (3,2 g, rendimiento: 70%). LC-MS (ESI): $m/z=184$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 30-g

A -40°C, a una solución del compuesto **30-h** (1,7 g, 9,3 mmoles) en THF anhidro (50 mL) se le añadió N,N-tetrametiletildiamina (1,8 mL, 12,1 mmoles), después de agitar durante 20 minutos, se le añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi en *n*-hexano (2,5 N, 8,4 mL, 21 mmoles) y la temperatura de reacción se mantuvo a -40°C. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. La mezcla se calentó lentamente a 0°C, y se agitó durante otra hora, a continuación, se volvió a enfriar a -40°C, se agitó durante 10 minutos, se añadió rápidamente a la mezcla carbonato de dimetilo (2,4 mL, 28 mmoles). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante otra hora. Se añadieron una solución acuosa de hidrócloruro (2 N, 11 mL) y agua (100 mL) para sofocar la reacción, a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo= 100:1) para proporcionar un sólido de color blanco **30-g** (0,56 g, rendimiento: 25%). LC-MS (ESI): $m/z=142$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 30-f

A una solución del compuesto **30-g** (0,56 g, 2,3 mmoles) en diclorometano (4 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (2,5 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo se trató con una solución acuosa de dicarbonato de sodio (2 N, 6 mL), a continuación, se extrajo con acetato de etilo (5 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (20 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un líquido de color amarillo **30-f** (0,35 g, rendimiento: 100%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

Preparación del Compuesto 30-e

A -78°C, a una solución del compuesto **30-f** (0,35 g, 2,5 mmoles) en diclorometano (5 mL) se le añadió gota a gota isocianato de clorosulfonilo (0,49 g, 3,5 mmoles). Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 40 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con HCl (6 N, 3 mL, 18 mmoles), a continuación, calentó a 100°C, y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, a continuación, se concentró a presión reducida, el residuo se trató con una solución acuosa de dicarbonato de sodio (2 N, 6 mL), se extrajo con acetato de etilo (5 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (20 mL) sucesivamente. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo **30-e** (176mg, rendimiento: 38%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=185$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 30-d

A una solución del compuesto **30-e** (0,176 g, 0,96 mmoles) en metanol (4 mL) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N, 2 mmoles), la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de hidrócloruro (6 N, 0,5 mL) para ajustar a pH=3. La mezcla se concentró a presión reducida, al residuo se le añadió metanol (5 mL), y precipitó un sólido de color gris. Después de la filtración, la torta del filtro se secó a vacío para proporcionar un sólido de color gris **30-d** (110 mg, rendimiento: 75%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=153$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 30-c

A -40°C, a una solución del compuesto **30-d** (0,86 g, 5,6 mmoles) en oxícloruro de fósforo (8 mL) se le añadió N,N-diisopropiletildiamina (2 mL), después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua helada para sofocar la reacción, y a continuación, se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (20 mL×3) y salmuera saturada (20 mL) sucesivamente, a continuación, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo= 100:1) para proporcionar un sólido de color blanco **30-c** (430 mg, rendimiento: 41%). LC-MS (ESI): $m/z=189$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 30-b

Bajo nitrógeno, a una suspensión del compuesto **5-a** (640 mg, 1,65 mmoles), el compuesto **30-c** (280 mg, 1,49 mmoles) y carbonato de potasio (720 mg, 5,2 mmoles) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (6 mL) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 0,05 mmoles), la mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró a continuación, a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con diclorometano (20 mL×3). La capa orgánica se combinó, se lavó con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=3:1) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **30-b** (620 mg, rendimiento: 70%). LC-MS (ESI): $m/z=415$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 30-a

A una solución del compuesto **30-b** (500 mg, 1,2 mmoles) en diclorometano (4 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (1 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo se trató con una solución acuosa de dicarbonato de sodio (2 N, 6 mL), se extrajo con acetato de etilo (5 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (20 mL×3) y salmuera saturada (20 mL) sucesivamente, a continuación, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un líquido de color amarillo claro **30-a** (370 mg, rendimiento: 97%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=315$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 30

A 0°C, a una solución del compuesto **30-a** (314 mg, 1,0 mmoles) y trietilamina (1 mL) en diclorometano (4 mL) se le añadió gota a gota cloruro de etilsulfonilo (154 mg, 1,2 mmoles). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se trató con dicarbonato de sodio acuoso (2 N, 6 mL), se extrajo con acetato de etilo (5 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (20 mL) sucesivamente, a continuación, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un líquido de color amarillo **30** (280 mg, rendimiento: 70%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=407$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto T-30

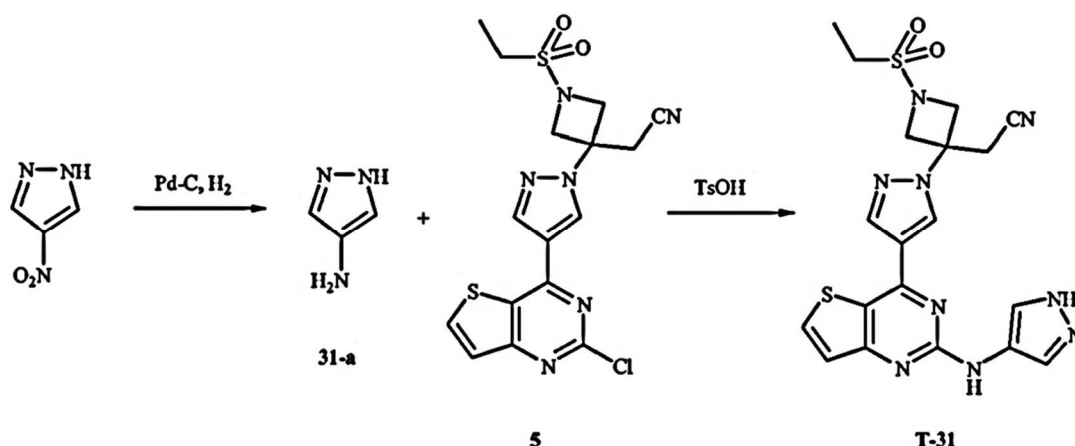
Bajo nitrógeno, a una suspensión del compuesto **30** (70 mg, 0,17 mmoles), anilina (25 mg, 0,26 mmoles) y carbonato de potasio (138 mg, 1,0 mmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) se le añadieron $Pd_2(dba)_3$ (15 mg, 0,017 mmoles) y Ruphos (10 mg, 0,07 mmoles), la mezcla se calentó a 130°C mediante microondas y se agitó durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 mL), a continuación, se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 50%-80%-10%) para proporcionar el compuesto **T-30** (16 mg, rendimiento: 20%). LC-MS (ESI): $m/z=464$ $[M+H]^+$.

RMN H^1 (400MHz, $CDCl_3$) δ : 9,48 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,42 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,88 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J=6,4$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J=6,4$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,27 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,25 (q, $J=6$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J=6$ Hz, 3H) ppm

Ejemplo 31

2-(3-(4-(2-((1H-Pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidín-3-il)acetonitrilo T-31

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 31-a

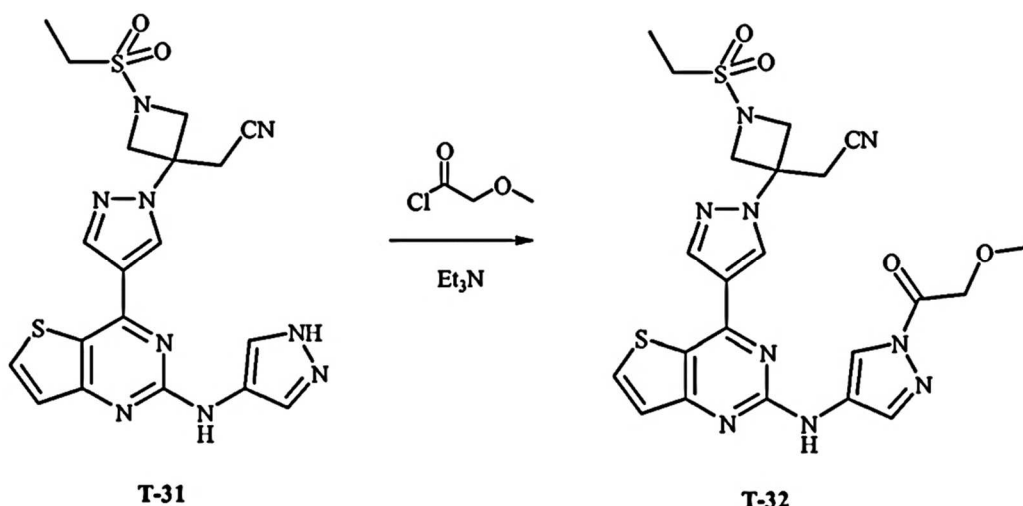
Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución de 4-nitropirazol (1,13 g, 10 mmoles) en metanol (10 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,1 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **31-a** (860 mg, rendimiento: 100%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

Preparación del Compuesto T-31

El compuesto **31-a** (130 mg, 1,5 mmoles) y el compuesto **5** (222 mg, 0,5 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (10 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (344 mg, 2,0 mmoles). La mezcla se calentó a 120°C y se agitó durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), a continuación, se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: agua (0,04% ácido trifluoroacético), acetonitrilo; gradiente: 32%-62%) para proporcionar el compuesto **T-31** (143 mg, rendimiento: 61 %). LC-MS (ESI): *m/z*=470 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((1-(2-metoxiacetil)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo T-32

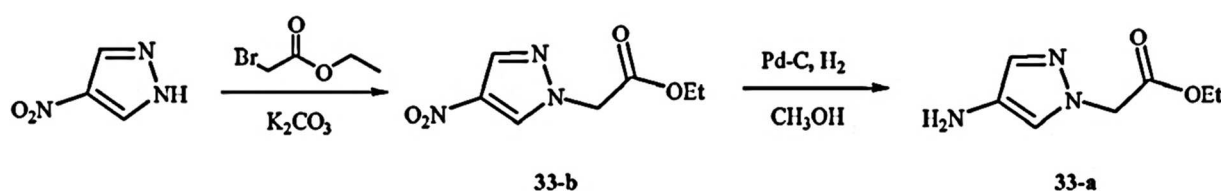
Ruta sintética:

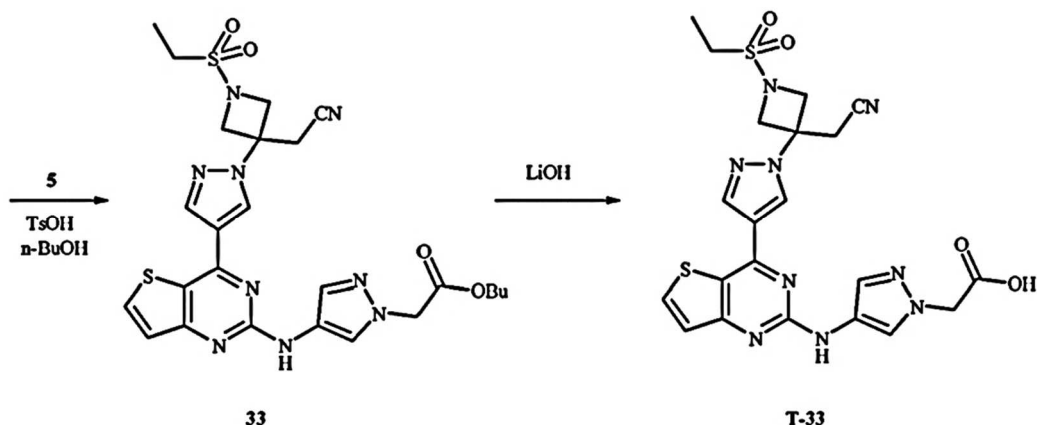
A 0°C, a una solución del compuesto **T-31** (47 mg, 0,1 mmoles) y trietilamina (100 mg, 1,0 mol) en diclorometano (10 mL) se le añadió lentamente cloruro de metoxiacetilo (11 mg, 0,2 mmoles), y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 mL), se extrajo con diclorometano (5 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=3:1) para proporcionar el compuesto **T-32** (32 mg, rendimiento: 59%). LC-MS (ESI): *m/z*=542 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9,94 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,43 (d, J=5,2Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (d, J=5,2Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,57 (d, J=9,2Hz, 2H), 4,28 (d, J=9,2Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,25 (q, J= 7,2Hz, 2H), 1,25 (t, J= 7,2Hz, 3H) ppm

Ejemplo 33

Ácido 2-(4-((1-(3-(cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)acetic T-33

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 33-b

Se añadieron bromoacetato de etilo (1,67 g, 10 mmoles) y carbonato de potasio (2,76 g, 20 mmoles) a una solución de 4-nitropirazol (1,13 g, 10 mmoles) en DMF (15 mL), la mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 12 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió agua (60 mL), a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=5:1) para proporcionar el compuesto **33-b** (1,68 g, rendimiento: 84%). LC-MS (ESI): $m/z=200$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 33-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **33-b** (1,0 g, 5 mmoles) en metanol (10 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,1 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **33-a** (760 mg, rendimiento: 90%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=170$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 33

El compuesto **33-a** (170 mg, 1,0 mmoles) y el compuesto **5** (211 mg, 0,5 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (10 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (344 mg, 2,0 mmoles). La mezcla se calentó a 120°C y se agitó durante 3 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=3:1) para proporcionar el compuesto **33** (116 mg, rendimiento: 21%). LC-MS (ESI): $m/z=584$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto T-33

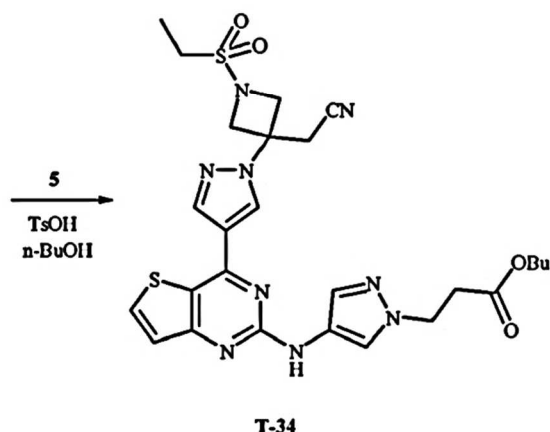
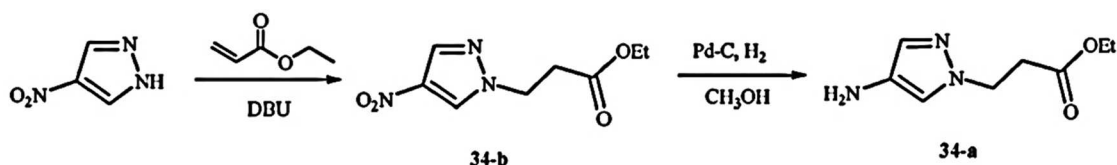
Se añadió una solución acuosa de LiOH (2 N, 0,5 mL) a una solución del compuesto **33** (83 mg, 0,15 mmoles) en MeOH (2 mL) y THF (6 mL), la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de HCl (2 N, 0,5 mL), la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar los disolventes orgánicos. El residuo se trató con agua (2 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **T-33** (36 mg, rendimiento: 47%). LC-MS (ESI): $m/z=528$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8,65 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,23 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,56 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,22 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,07 (q, $J=5,6$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J=5,6$ Hz, 3H) ppm

Ejemplo 34

3-(4-((4-(1-(3-(Cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidín-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanoato de butilo T-34

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 34-b

Se disolvieron 4-nitropirazol (1,13 g, 10 mmoles) y acrilato de etilo (1,72 g, 20 mmoles) en acetonitrilo (30 mL), se añadió DBU (2 mL). La mezcla se agitó a 90°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (50 mL×3) y salmuera saturada (50 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=3:1) para proporcionar el compuesto **34-b** (1,37 g, rendimiento: 69%). LC-MS (ESI): m/z=214 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 34-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **34-b** (1,0 g, 5 mmoles) en metanol (10 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,1 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **34-a** (780 mg, rendimiento: 92%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=184 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-34

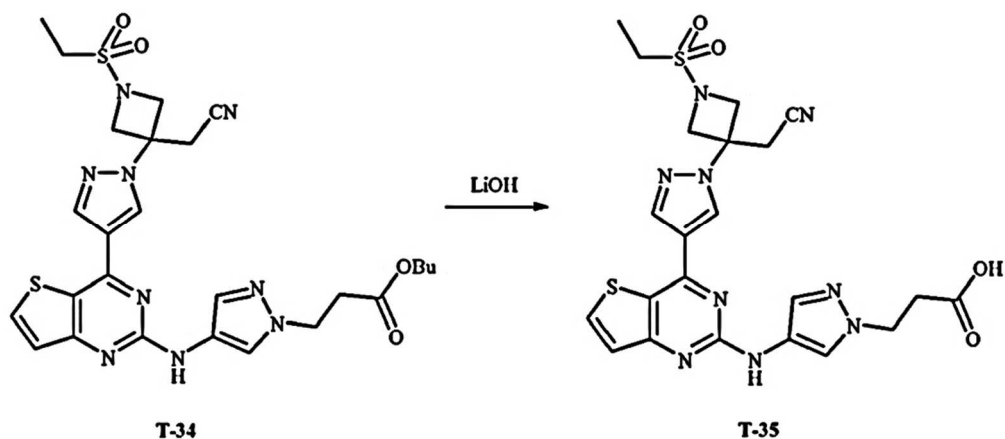
El compuesto **34-a** (184 mg, 1,0 mmoles) y el compuesto **5** (211 mg, 0,5 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (10 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (258 mg, 1,5 mmoles). La mezcla se calentó a 120°C y se agitó durante 3 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo =3:1) para proporcionar el compuesto **T-34** (138 mg, rendimiento: 24,8%). LC-MS (ESI): m/z=598 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 8,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,23 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,05(s, 1H), 4,62 (d, J=9,6Hz, 2H), 4,38 (t, J=6,4Hz, 2H), 4,19 (d, J=9,6Hz, 2H), 4,00 (t, J=6,4Hz, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,02 (q, J= 7,2Hz, 2H), 2,85 (t, J=6,4Hz, 2H), 1,49 (q, J=7,2Hz, 2H), 1,34 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,24 (m, 4H), 0,79 (t, J= 7,2Hz, 3H) ppm

Ejemplo 35

Ácido 3-(4-((4-(1-(3-(Cianometil)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanoico T-35

Ruta sintética:



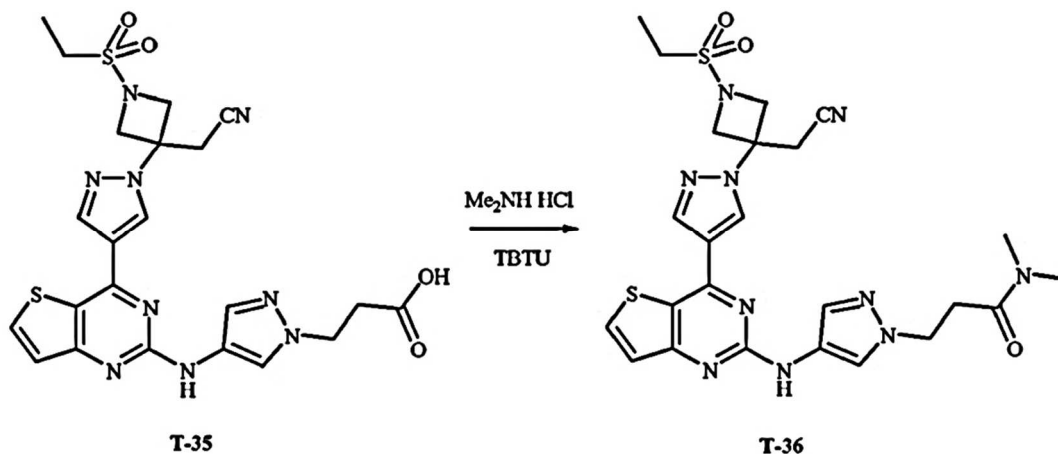
Se añadió una solución acuosa de LiOH (2 N, 0,5 mL) a una solución del compuesto **T-34** (138 mg, 0,25 mmoles) en MeOH (2 mL) y THF (6 mL), la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de HCl (2 N, 0,5 mL), la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar los disolventes orgánicos. El residuo se trató con agua (2 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: agua (0,04% ácido trifluoroacético), acetonitrilo; gradiente: 32%-62%) para proporcionar el compuesto **T-35** (98 mg, rendimiento: 71 %). LC-MS (ESI): m/z=542 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9,44(s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (d, J=5,2Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37 (d, J=5,2Hz, 1H), 4,59 (d, J=8,8Hz, 2H), 4,32 (t, J=6,4Hz, 2H), 4,27 (d, J=8,8Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,25 (q, J=7,6Hz, 2H), 2,79 (t, J=6,4Hz, 2H), 1,25 (t, J=7,6Hz, 3H) ppm

Ejemplo 36

3-((4-((1-(3-(Cianometil)-1(etilsulfonil)azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)-)-1H-pirazol-1-il)-N,N-dimetilpropanamida T-36

Ruta sintética:



Se añadieron TBTU (200 mg, 0,62 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (65 mg, 0,5 mmoles) a una solución del compuesto **T-35** (70 mg, 0,13 mmoles) y hidrocloreuro de dimetilamina (12 mg, 0,26 mmoles) en diclorometano (5 mL). Después de agitar a 25°C durante 1 hora, la mezcla se trató con una solución acuosa de hidrocloreuro (1 N, 4 mL), a continuación, se extrajo con diclorometano (3 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil : agua (0,04% ácido trifluoroacético), acetonitrilo; gradiente: 30%-60%) para proporcionar el compuesto **T-36** (31 mg, rendimiento: 42%). LC-MS (ESI): m/z=569 [M+H]⁺.

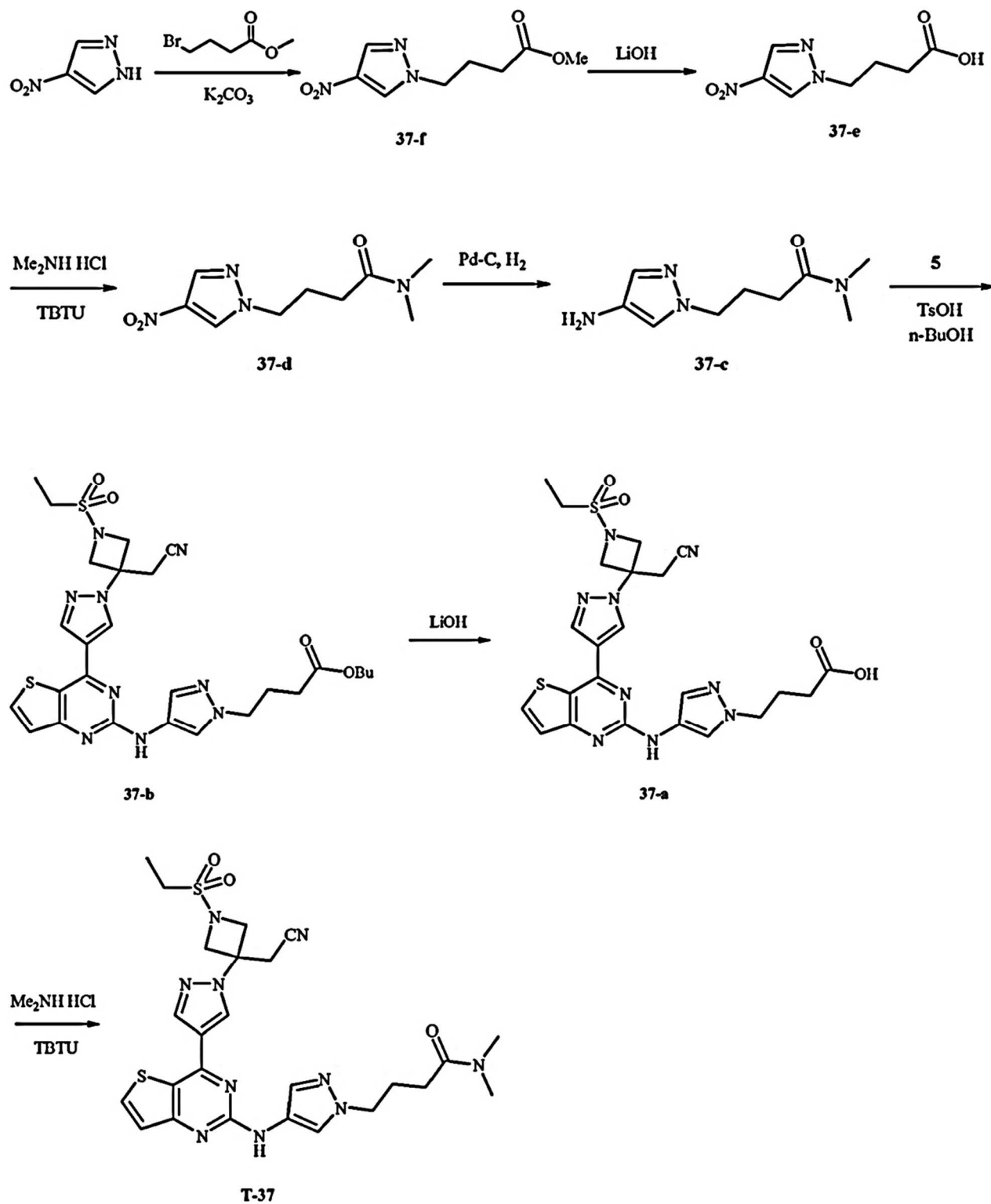
RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ: 8,86 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (d, J=5,2Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,37 (d, J=5,2Hz, 1H), 4,71 (d, J=8,8Hz, 2H), 4,49 (t, J=6,0Hz, 2H), 4,32 (d, J=8,8Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,32 (q, J= 7,2Hz, 2H), 2,97 (m, 8H), 1,38 (t, J=7,2Hz, 3H) ppm

Ejemplo 37

4-((4-((1-(3-(Cianometil)-1(etilsulfonil)azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)-)-1H-

pirazol-1-il)-N,N-dimetilbutanamida T-37

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 37-f

- 5 Se disolvieron 4-nitropirazol (1,13 g, 10 mmoles) y 4-bromobutirato de metilo (1,81 g, 10 mmoles) en DMF (15 mL), se añadió carbonato de potasio (2,76 g, 2 mmoles). La mezcla se agitó a 90°C durante 12 horas, a continuación, se trató con agua (60 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (20 mL×3) y salmuera saturada (20 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se

filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=5:1) para proporcionar el compuesto **37-f** (1,42 g, rendimiento: 67%). LC-MS (ESI): $m/z=214$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 37-e

- 5 Se añadió una solución acuosa de LiOH (2 N, 1,0 mL) a una solución del compuesto **37-f** (426 mg, 2,0 mmoles) en MeOH (2 mL) y THF (6 mL), la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de HCl (2 N, 1,0 mL), la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar los disolventes orgánicos. El residuo se trató con agua (2 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **37-e** (368 mg, rendimiento: 92%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=200$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 37-d

- 15 Se añadieron TBTU (800 mg, 2,4 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (650 mg, 5 mmoles) a una solución del compuesto **37-e** (368 mg, 1,85 mmoles) e hidrocloreuro de dimetilamina (110 mg, 2,4 mmoles) en diclorometano (20 mL). Después de agitar a 25°C durante 1 hora, la mezcla se trató con una solución acuosa de hidrocloreuro (1 N, 4 mL), se extrajo con diclorometano (20 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **37-d** (320 mg, rendimiento: 76%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=227$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 37-c

- 20 Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **37-d** (320 mg, 1,4 mmoles) en metanol (10 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,1 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **37-c** (280 mg, rendimiento: 74%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=197$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 37-b

- 25 El compuesto **37-c** (200 mg, 1,0 mmoles) y el compuesto **5** (221 mg, 0,5 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (10 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (258 mg, 1,5 mmoles). La mezcla se calentó a 120°C y se agitó durante 3 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=3:1) para proporcionar el compuesto **37-b** (118 mg, rendimiento: 41%). LC-MS (ESI): $m/z=612$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 37-a

- 35 Se añadió una solución acuosa de LiOH (2 N, 0,5 mL) a una solución del compuesto **37-b** (114 mg, 0,2 mmoles) en MeOH (2 mL) y THF (6 mL), la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de HCl (2 N, 0,5 mL), la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar los disolventes orgánicos. El residuo se trató con agua (2 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **37-a** (68 mg, rendimiento: 61 %), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=556$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto T-37

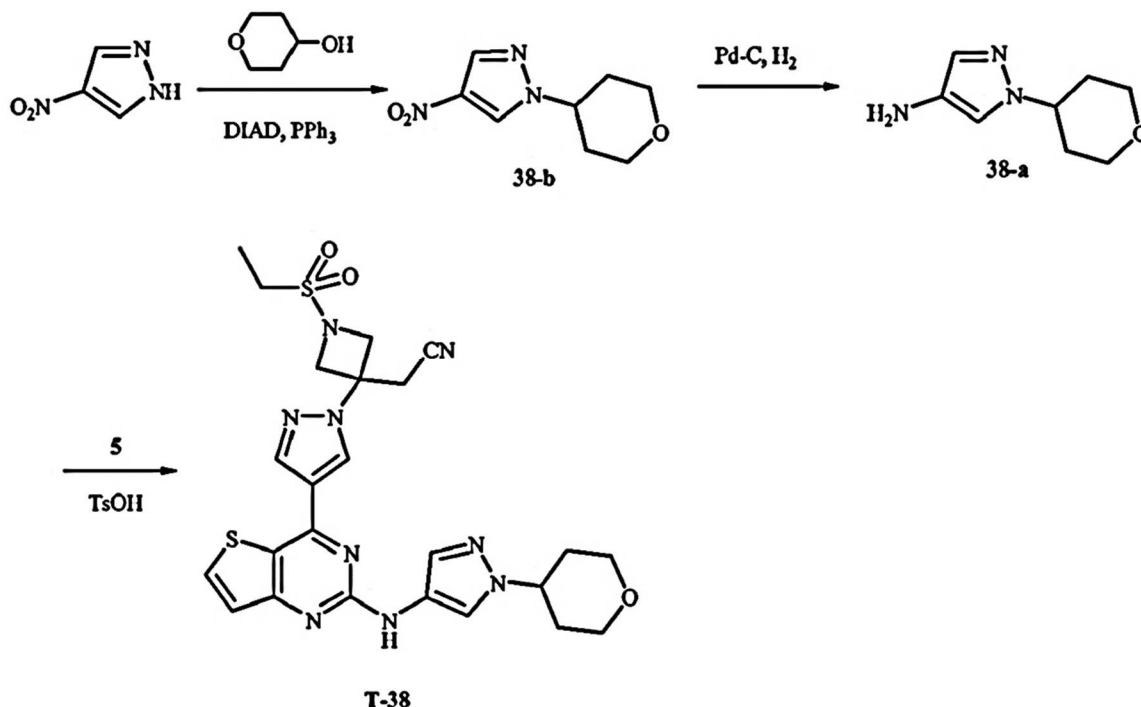
- 45 Se añadieron TBTU (200 mg, 0,62 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (65 mg, 0,5 mmoles) a una solución del compuesto **37-a** (68 mg, 0,12 mmoles) e hidrocloreuro de dimetilamina (11 mg, 0,24 mmoles) en diclorometano (5 mL). Después de agitar a 25°C durante 1 hora, la mezcla se trató con una solución acuosa de hidrocloreuro (1 N, 4 mL), se extrajo con diclorometano (3 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: agua (0,04% ácido trifluoroacético), acetonitrilo; gradiente: 30%-60%) para proporcionar el compuesto **T-37** (21 mg, rendimiento: 30%). LC-MS (ESI): $m/z=583$ $[M+H]^+$.

- 50 RMN ^1H (400MHz, CD_3OD) δ : 8,79 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,36 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 4,32 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 4,25 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,20 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,97 (d, $J=35,6$ Hz, 6H), 2,42 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,38 (t, $J=7,2$ Hz, 3H) ppm

Ejemplo 38

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetónitrilo T-38

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 38-b

- 5 A 25°C, se añadió lentamente DIAD (3,06 g, 15 mmoles) a una solución de 4-nitropirazol (1,13 g, 10 mmoles), tetrahidro-2H-pirán-4-ol (1,12 g, 11 mmoles) y PPh₃ (3,93 g, 15 mmoles) en THF anhidro (50 mL). Después de agitar durante 3 horas, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=3:1) para proporcionar el compuesto **38-b** (990 mg, rendimiento: 49%). LC-MS (ESI): m/z=198 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 38-a

- 10 Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **38-b** (990 mg, 49 mmoles) en metanol (10 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,1 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **38-a** (620 mg, rendimiento: 75 %), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

Preparación del Compuesto T-38

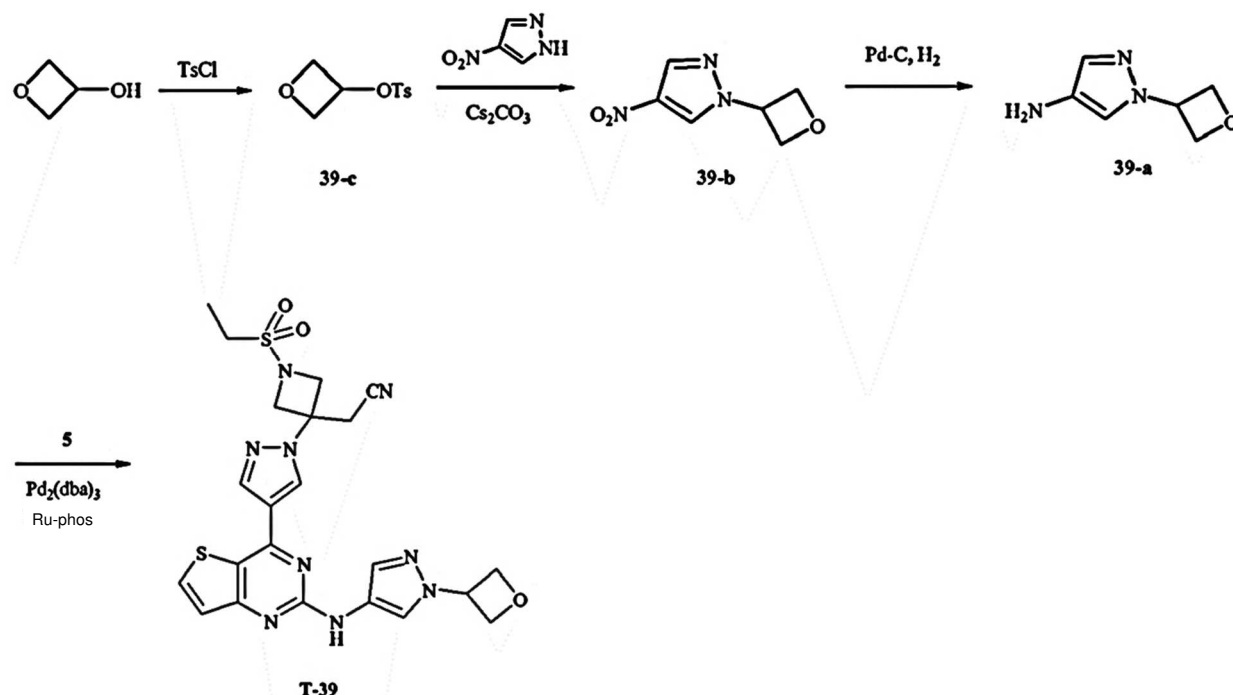
- 15 El compuesto **38-a** (170 mg, 1,0 mmoles) y el compuesto **5** (221 mg, 0,5 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (10 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (258 mg, 1,5 mmoles). La mezcla se calentó a 120°C y se agitó durante 3 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: agua (0,04% ácido trifluoroacético), acetonitrilo; gradiente: 30%-60%) para proporcionar el compuesto **T-38** (38 mg, rendimiento: 13,6%). LC-MS (ESI): m/z=554 [M+H]⁺.

- 25 RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ: 8,76 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,22 (d, J=5,2Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,35 (d, J=5,2Hz, 1H), 4,66 (d, J=9,6Hz, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,31 (d, J=9,6Hz, 2H), 4,10 (d, J=3,6Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,62 (d, J=3,6Hz, 2H), 3,20 (q, J= 7,6Hz, 2H), 2,11 (m, 3H), 1,38 (t, J=7,6Hz, 3H) ppm

Ejemplo 39

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetoniitrilo T-39

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 39-c

A 0°C, se añadió gota a gota una solución acuosa de NaOH (2 N, 15 mL) a una solución de oxetan-3-ol (1,48 g, 20 mmoles) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (4,18 g, 22 mmoles) en agua (50 mL). Después de agitar durante 3 horas, la mezcla se trató con agua (100 mL), se extrajo con diclorometano (100 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=10:1) para proporcionar el compuesto **39-c** (3,9 g, rendimiento: 85%). LC-MS (ESI): *m/z*=229 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 39-b

El compuesto **39-c** (3,9 g, 17 mmoles) se añadió a una solución de 4-nitropirazol (1,13 g, 10 mmoles) y carbonato de cesio (6,5 g, 20 mmoles) en DMF (15 mL), y a continuación, se calentó a 120°C y se agitó durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se trató con agua (60 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=5:1) para proporcionar el compuesto **39-b** (1,3 g, rendimiento: 77%). LC-MS (ESI): *m/z*=170 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 39-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **39-b** (1,3 g, 7,7 mmoles) en metanol (10 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,1 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **39-a** (820 mg, rendimiento: 76%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): *m/z*=140 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-39

Bajo nitrógeno, a una suspensión del compuesto **39-a** (24 mg, 0,17 mmoles), el compuesto **5** (71 mg, 0,17 mmoles) y carbonato de potasio (138 mg, 1,0 mmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) se le añadieron Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,017 mmoles) y Ruphos (10 mg, 0,07 mmoles), la mezcla se calentó a 130°C mediante microondas y se agitó durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 mL), a continuación, se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 50%-80%-10%) para proporcionar el compuesto **T-39** (13 mg, rendimiento: 14,5 %). LC-MS (ESI): *m/z*=526 [M+H]⁺.

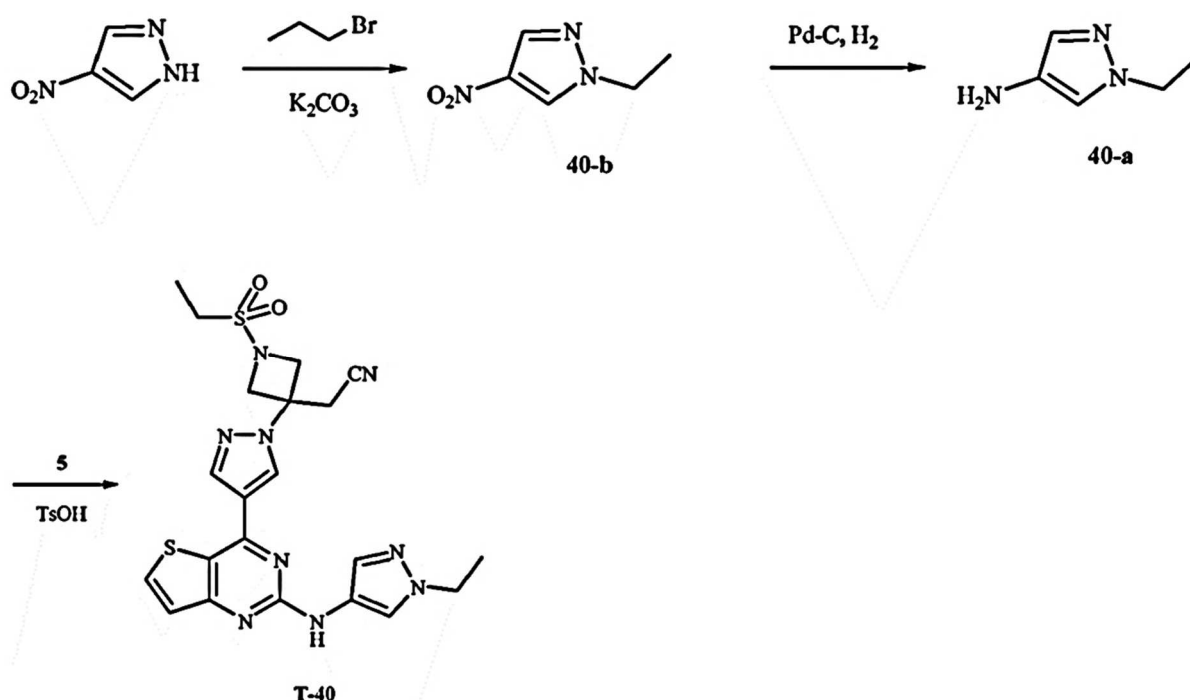
RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 8,74 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (d, J=4,4Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,34 (d, J=4,4Hz, 2H), 5,60 (m, 1H), 5,10 (m, 4H), 4,77 (d, J=7,2Hz, 2H), 4,33(d, J=7,2Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,21 (q, J=6,0Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,40 (t, J=6,0Hz, 3H) ppm

Ejemplo 40

2-(3-(4-(2-((1-Etil-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-

ii) acetonitrilo T-40

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 40-b

- 5 Se añadieron Bromoetano (1,1 g, 10 mmoles) y carbonato de potasio (2,76 g, 20 mmoles) a una solución de 4-nitropirazol (1,13 g, 10 mmoles) en DMF (15 mL) respectivamente, la mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se trató con agua (60 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=5:1) para proporcionar el compuesto **40-b** (1,2 g, rendimiento: 85%). LC-MS (ESI): m/z=142 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 40-a

- 15 Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **40-b** (1,0 g, 7,1 mmoles) en metanol (10 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,1 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **40-a** (760 mg, rendimiento: 96%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=112 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-40

- 20 El compuesto **40-a** (111 mg, 1,0 mmoles) y el compuesto **5** (221 mg, 0,5 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (10 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (258 mg, 1,5 mmoles). La mezcla se calentó a 120°C y se agitó durante 3 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: agua (0,04% ácido trifluoroacético), acetonitrilo; gradiente: 40%-70%) para proporcionar el compuesto **T-40** (23 mg, rendimiento: 9,2%). LC-MS (ESI): m/z=498 [M+H]⁺.

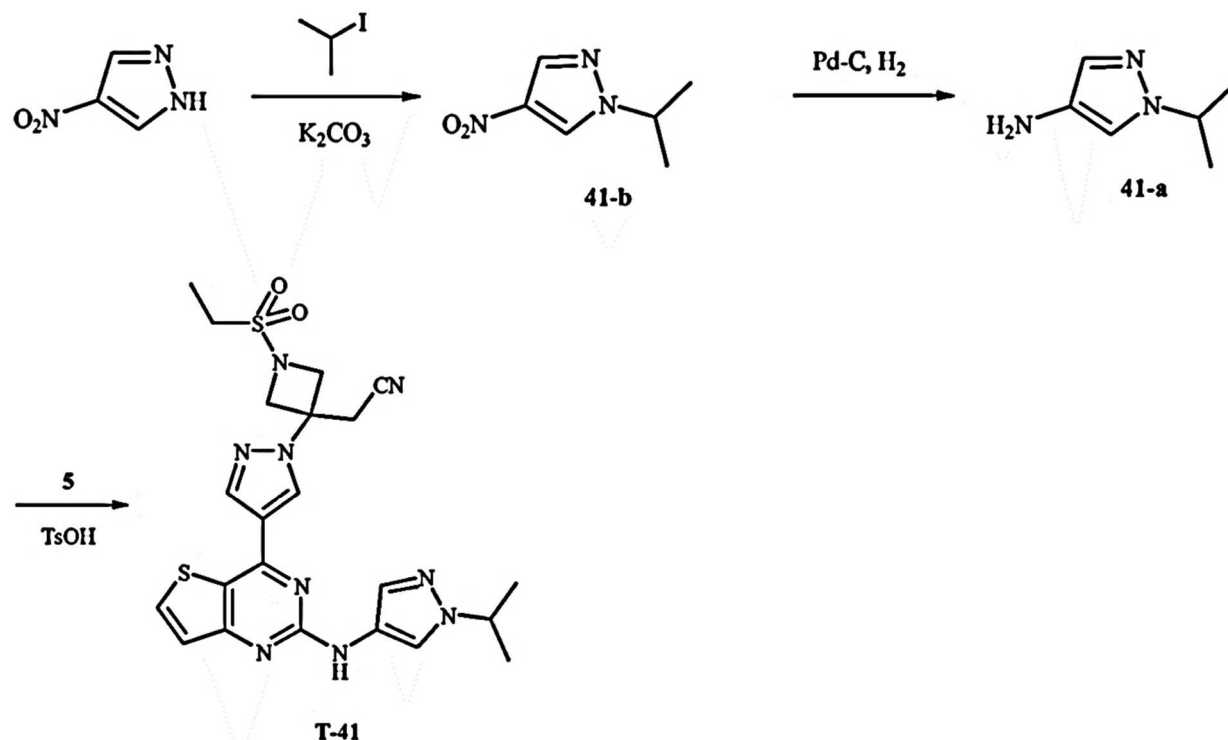
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9,44 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (d, J=5,2, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,38 (d, J=5,2Hz, 1H), 4,58 (d, J=9,2Hz, 2H), 4,27 (d, J=9,2Hz, 2H), 4,14 (q, J= 7,2Hz, 2H), 3,24 (q, J=7,2Hz, 2H), 1,39 (t, J= 7,2Hz, 3H), 1,25 (t, J=7,2Hz, 3H) ppm

Ejemplo 41

- 30 **2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetónitrilo T-41**

Preparación del Compuesto T-41

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 41-b

Se añadieron 2-yodopropano (2,3 g, 13,27 mmoles) y carbonato de potasio (1,81 g, 13,27 mmoles) a una solución de 4-nitropirazol (1,0 g, 8,85 mmoles) en DMF (10 mL) sucesivamente, la mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua helada (100 mL), se extrajo con acetato de etilo (100 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo **41-b** (1,1 g, rendimiento: 81%), que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación.

Preparación del Compuesto 41-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **41-b** (1,1 g, 8,8 mmoles) en etanol (20 mL) se le añadió $Pd-C$ al 10% (0,2 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **41-a** (830 mg, rendimiento: 94%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=126$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto T-41

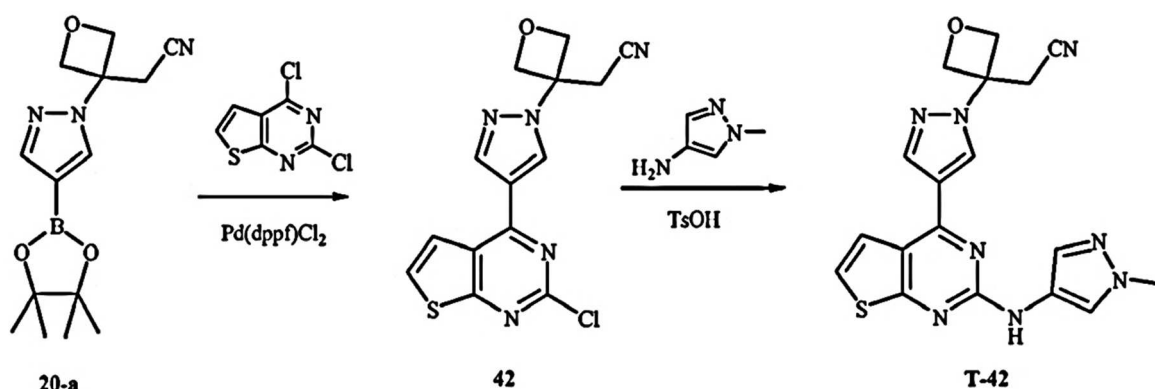
El compuesto **41-a** (71 mg, 0,57 mmoles) y el compuesto **5** (80 mg, 0,19 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (71 mg, 0,38 mmoles). La mezcla se calentó a 115°C y se agitó durante 18 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo/metanol (1:1), agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 75%-95%-10%) para proporcionar el compuesto **T-41** (48 mg, rendimiento: 49%). LC-MS (ESI): $m/z=512$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8,65 (s, 1H), 8,30 (d, $J=3$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J=5$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=3$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=3$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=6$ Hz, 1H), 4,63 (t, $J=6$ Hz, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,28 (d, $J=9$ Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,18 (q, $J=7$ Hz, 2H), 1,39 (t, $J=7$ Hz, 3H) ppm

Ejemplo 42

2-(3-(4-(2-((1-Metil-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)oxetan-3-il)acetonitrilo T-42

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 42

Bajo nitrógeno, 2,4-diclorotieno[2,3-d]pirimidina (317 mg, 1,56 mmoles), el compuesto **20-a** (300 mg, 1,04 mmoles) y carbonato de sodio (331 mg, 3,12 mmoles) se suspendieron en 1,4-dioxano (5 mL), se añadió Pd (dppf)Cl₂ (82 mg, 0,1 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (50 mL), a continuación, se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1 a diclorometano:metanol=10:1) para proporcionar un sólido de color gris **42** (120 mg, rendimiento: 35%). LC-MS (ESI): m/z=332 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-42

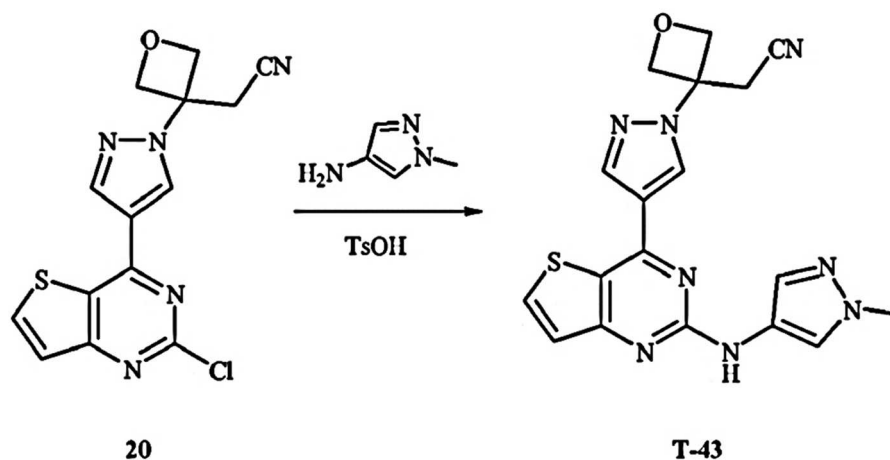
El compuesto **42** (50 mg, 0,15 mmoles) y 1-metil-4-aminopirazol (44 mg, 0,45 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (58 mg, 0,31 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 50%-80%-10%) para proporcionar el compuesto **T-42** (14 mg, rendimiento: 24%). LC-MS (ESI): m/z=393 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 8,59 (br, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,42 (d, J=6Hz, 1H), 7,24 (d, J=6Hz, 1H), 5,21 (d, J=9Hz, 2H), 4,87 (d, J= 9Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,45 (s, 2H) ppm

Ejemplo 43

2-(3-(4-(2-((1-Metil-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)oxetan-3-il)acetonitrilo T-43

Ruta sintética:



El compuesto **20** (108 mg, 0,33 mmoles) y 1-metil-4-aminopirazol (95 mg, 0,98 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (3 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (124 mg, 0,66 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato

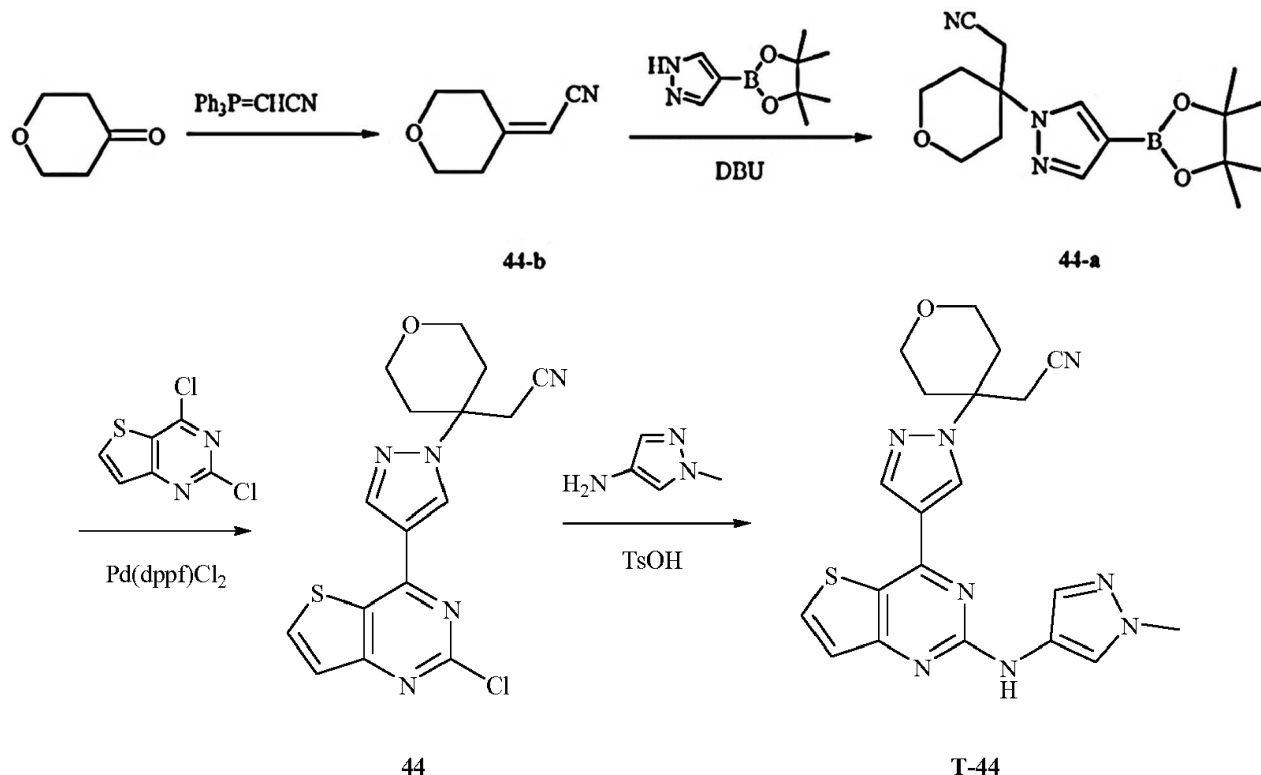
de sodio anhidro, a continuación, se filtraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (fase móvil: acetato de etilo) para proporcionar el compuesto **T-43** (75 mg, rendimiento: 59%). LC-MS (ESI): $m/z=393$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,18 (d, $J=9$ Hz, 2H), 4,87 (d, $J=9$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,43 (s, 2H) ppm

5 Ejemplo 44

2-(4-(4-(2-((1-Metil-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)acetonitrilo T-44

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 44-b

A temperatura ambiente, se disolvieron cianometilen trifenilfosforano (8,0 g, 20 mmoles) y 4-oxotetrahidropirano (2,0 g, 20 mmoles) en diclorometano (20 mL), la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se añadió a un disolvente componente (50 mL) de éter de petróleo y acetato de etilo (10:1). Se produjo la precipitación de un sólido de color blanco, y la mezcla se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=5:1) para proporcionar el compuesto **44-b** (2,0 g, rendimiento: 81%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

Preparación del Compuesto 44-a

El compuesto **44-b** (500 mg, 4,06 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,2 g, 6,09 mmoles) se disolvieron en acetonitrilo (10 mL), se añadió 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-eno (1,23 g, 8,12 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 18 horas. La mezcla se concentró a continuación, a presión reducida, y el residuo se trató con una solución acuosa 1 N de hidrócloro para ajustar a pH=3-4, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (20 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (20 mL×3) y salmuera saturada (20 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo **44-a** (700 mg, rendimiento: 54%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=318$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 44

Bajo nitrógeno, el compuesto **44-a** (500 mg, 3,65 mmoles), 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (745 mg, 3,65 mmoles) y carbonato de sodio (1,2 g, 10,95 mmoles) se suspendieron en 1,4-dioxano (0,5 mL) y agua (0,5 mL), se añadió Pd(dppf)Cl₂ (330 mg, 0,4 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con agua (20 mL), se extrajo con diclorometano (20 mL×3). Las capas orgánicas

se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo claro **44** (210 mg, rendimiento: 38%). LC-MS (ESI): $m/z=360$ $[M+H]^+$.

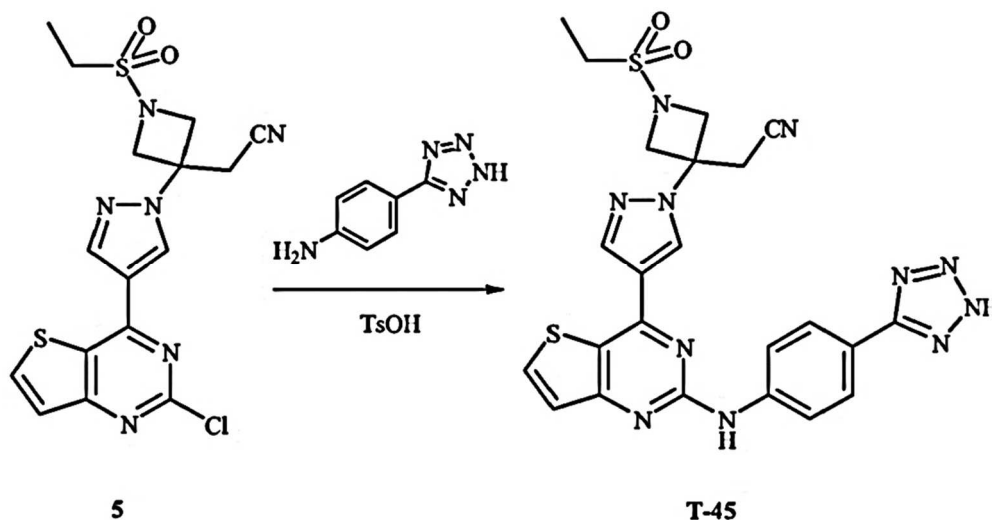
Preparación del Compuesto T-44

- 5 El compuesto **44** (120 mg, 0,34 mmoles) y 1-metil-4-aminopirazol (97 mg, 10,03 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (5 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (127 mg, 0,67 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (fase móvil: acetato de etilo) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **T-44** (121 mg, rendimiento: 86%). LC-MS (ESI): $m/z=421$ $[M+H]^+$.
- 10 RMN ^1H (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8,43 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,24 (m, 2H) ppm

Ejemplo 45

2-(3-(4-(2-((4-(2H-Tetrazol-5-il)fenil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo T-45

- 15 **Ruta sintética:**



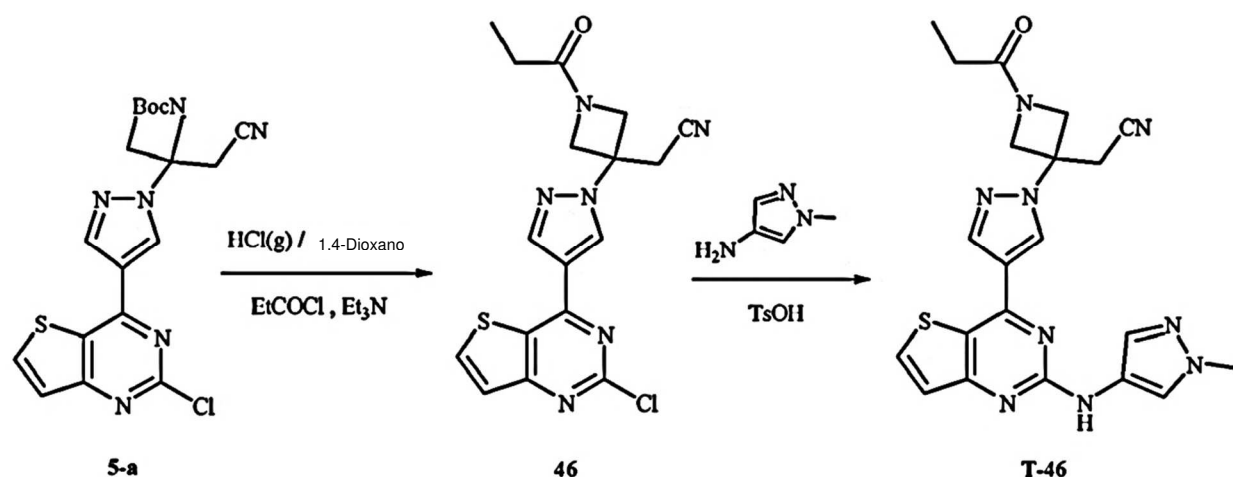
- El compuesto **5** (422 mg, 1,0 mmoles) y 4-(2H-tetrazol-5-il)anilina (242 mg, 1,5 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (5 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (285 mg, 1,5 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 60%-90%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **T-45** (52 mg, rendimiento: 10%). LC-MS (ESI): $m/z=548$ $[M+H]^+$.
- 20

RMN ^1H (400MHz, $DMSO-d_6$) δ : 10,08 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,13 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=9$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J=9$ Hz, 2H), 4,29 (d, $J=9$ Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,24 (q, $J=7$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J=7$ Hz, 3H) ppm

Ejemplo 46

- 25 **2-(3-(4-(2-((1-Metil-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-propionilazetidin-3-il)acetonitrilo T-46**

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 46

A una solución del compuesto **5-a** (250 mg, 0,58 mmoles) en diclorometano (2 mL) se le añadió una solución de hidrócloruro en 1,4-dioxano (4 N, 4 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación, se concentró a presión reducida, y el residuo se trató con diclorometano (5 mL) y trietilamina (0,4 mL). La mezcla se enfrió a continuación, a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de propionilo (100 mg, 1,09 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos adicionales una vez completada la adición gota a gota. Se añadió agua (15 mL), y la mezcla se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=2:1) para proporcionar el compuesto **46** (140 mg, rendimiento: 63%). LC-MS (ESI): $m/z=387$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto T-46

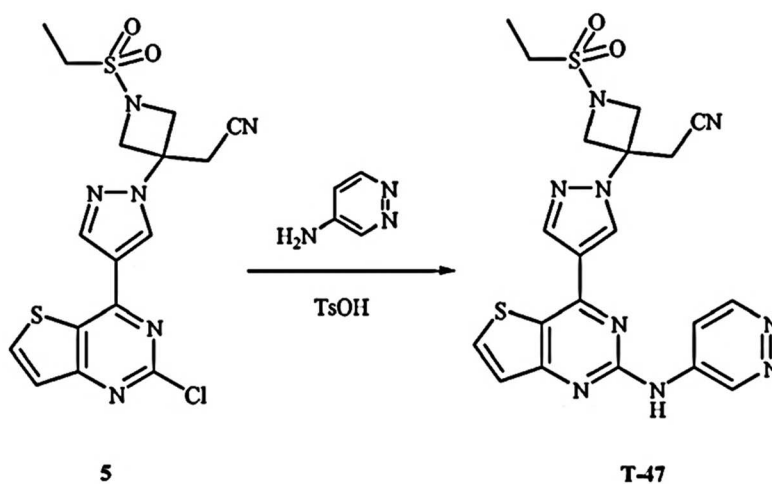
El compuesto **46** (140 mg, 0,36 mmoles) y 1-metil-4-aminopirazol (105 mg, 1,09 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (3 mL), se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (137 mg, 0,73 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas, a continuación, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano : metanol=10:1) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-46** (65 mg, rendimiento: 40%). LC-MS (ESI): $m/z=448$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ : 9,46 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,34 (d, $J=5$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (d, $J=5$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J=9$ Hz, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,24 (d, $J=9$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 2,15 (q, $J=7$ Hz, 2H), 0,99 (t, $J=7$ Hz, 3H) ppm

Ejemplo 47

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-(piridazin-4-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo T-47

Ruta sintética:



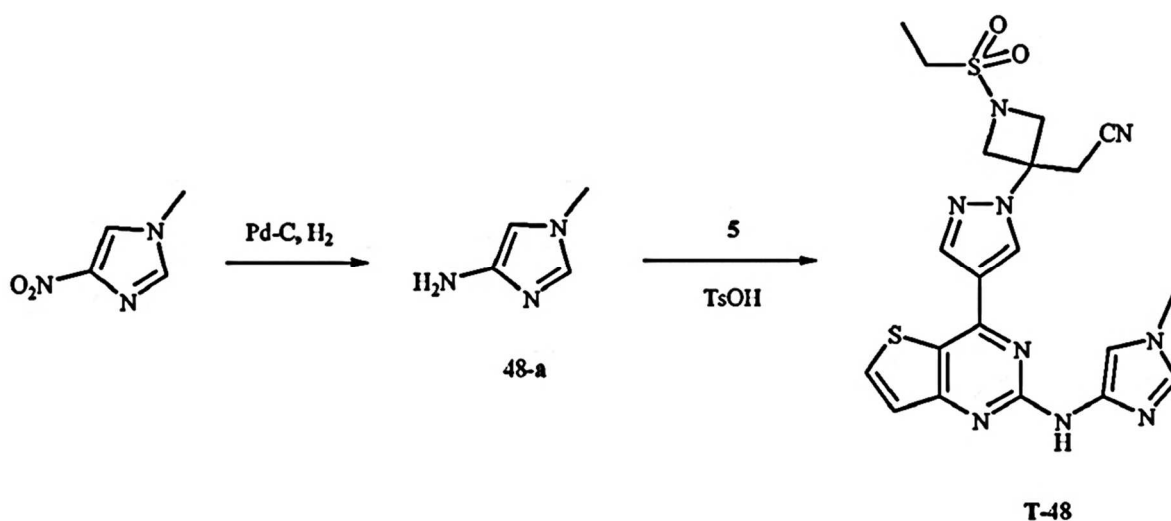
El compuesto **5** (50 mg, 0,12 mmoles) y 4-aminopiridazina (34 mg, 0,36 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (3 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (45 mg, 0,24 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas, a continuación, se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 60%-90%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-47** (6 mg, rendimiento: 11%). LC-MS (ESI): $m/z=482$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8,79 (d, $J=9$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,08 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=3$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=6$ Hz, 1H), 6,32 (m, 1H), 4,66 (d, $J=9$ Hz, 2H), 4,26 (d, $J=9$ Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,12 (q, $J=7$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J=7$ Hz, 3H) ppm

Ejemplo 48

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((1-metil-1H-imidazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]primidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo T-48

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 48-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto 1-metil-4-nitro-1H-imidazol (500 mg, 3,94 mmoles) en etanol (20 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,1 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **48-a** (310 mg, rendimiento: 82%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

Preparación del Compuesto T-48

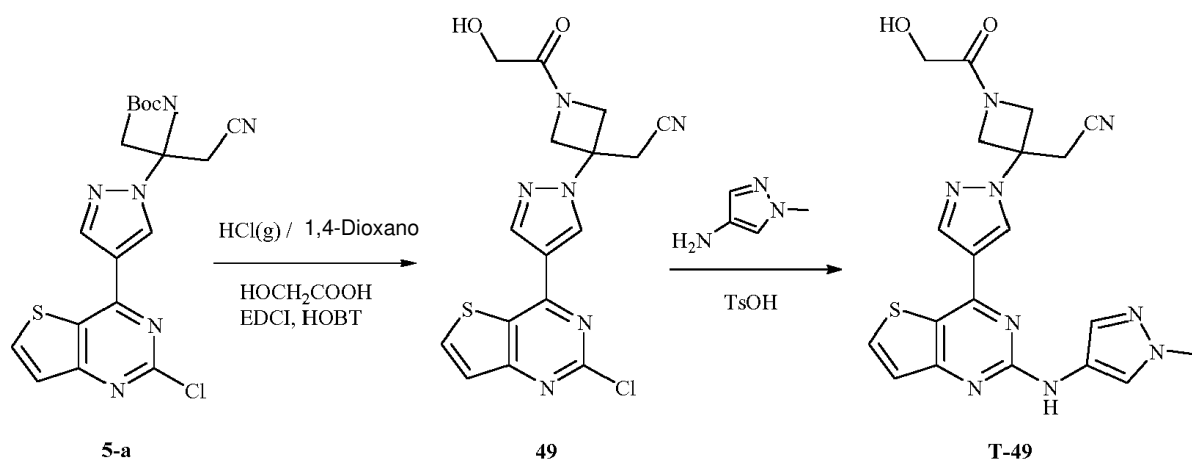
El compuesto **5** (70 mg, 0,17 mmoles) y el compuesto **48-a** (48 mg, 0,5 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (3 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (60 mg, 0,33 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas, a continuación, se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 60%-90%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-48** (5 mg, rendimiento: 6%). LC-MS (ESI): $m/z=484$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (500MHz, CD_3OD) δ : 8,80 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,28 (d, $J=5$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=5$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,67 (d, $J=9$ Hz, 2H), 4,32 (d, $J=9$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,20 (q, $J=7$ Hz, 2H), 1,39 (t, $J=7$ Hz, 3H) ppm

Ejemplo 49

2-(1-(2-Hidroxiacetil)-3-(4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo T-49

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 49

A una solución del compuesto **5-a** (70 mg, 0,16 mmoles) en diclorometano (1 mL) se le añadió una solución de hidrocloreuro en 1,4-dioxano (4 N, 1 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación, se concentró a presión reducida, y el residuo se trató con diclorometano (5 mL) y trietilamina (0,1 mL). La mezcla se agitó durante 15 minutos y a continuación, se trató con ácido glicólico (16 mg, 0,21 mmoles), EDCI (40 mg, 0,21 mmoles) y HOBT (3 mg, 0,02 mmoles) sucesivamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales, a continuación, se añadió agua (15 mL), y la mezcla se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa de HCl (1 N, 50 mL) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano : metanol=10:1) para proporcionar el compuesto **49** (20 mg, rendimiento: 44%). LC-MS (ESI): m/z=389 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-49

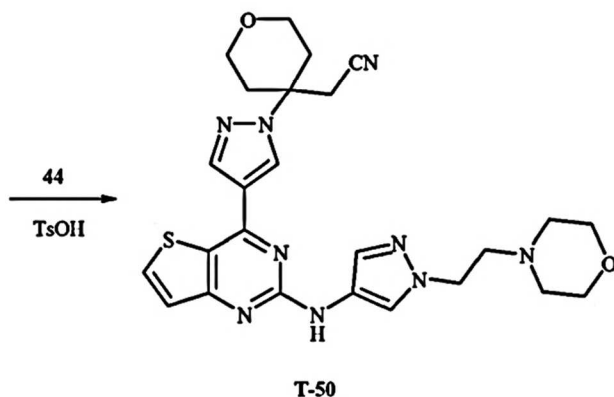
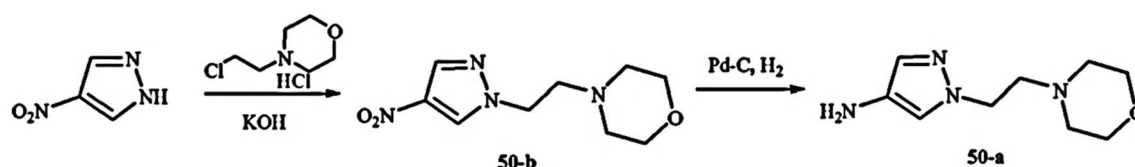
El compuesto **49** (20 mg, 0,05 mmoles) y 1-metil-4-aminopirazol (15 mg, 0,16 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (20 mg, 0,1 mmoles). La mezcla se calentó a 120°C y se agitó durante 3 horas, a continuación, se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano : metanol=10:1) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-49** (5 mg, rendimiento: 22%). LC-MS (ESI): m/z=450 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ: 8,77 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,25 (d, J=5Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,35 (d, J=5Hz, 1H), 4,99 (d, J=10Hz, 1H), 4,76 (d, J=10Hz, 1H), 4,69 (d, J=11Hz, 1H), 4,46 (d, J=11Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,62 (s, 2H) ppm

Ejemplo 50

2-(4-(4-(2-((1-(2-Morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)acetonitrilo T-50

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 50-b

Se añadieron hidrocloreto de N-(2-cloroetil)morfolina (2,1 g, 11,06 mmoles) e hidróxido de potasio (1,24 g, 22,12 mmoles) a una solución de 4-nitropirazol (1,0 g, 8,85 mmoles) en etanol (20 mL) sucesivamente, la mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró a continuación, a presión reducida, el residuo se trató con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1) para proporcionar el compuesto **50-b** (600 mg, rendimiento: 30%). LC-MS (ESI): m/z=227 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 50-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **50-b** (600 mg, 2,66 mmoles) en etanol (20 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,1 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **50-a** (450 mg, rendimiento: 87%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=197 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-50

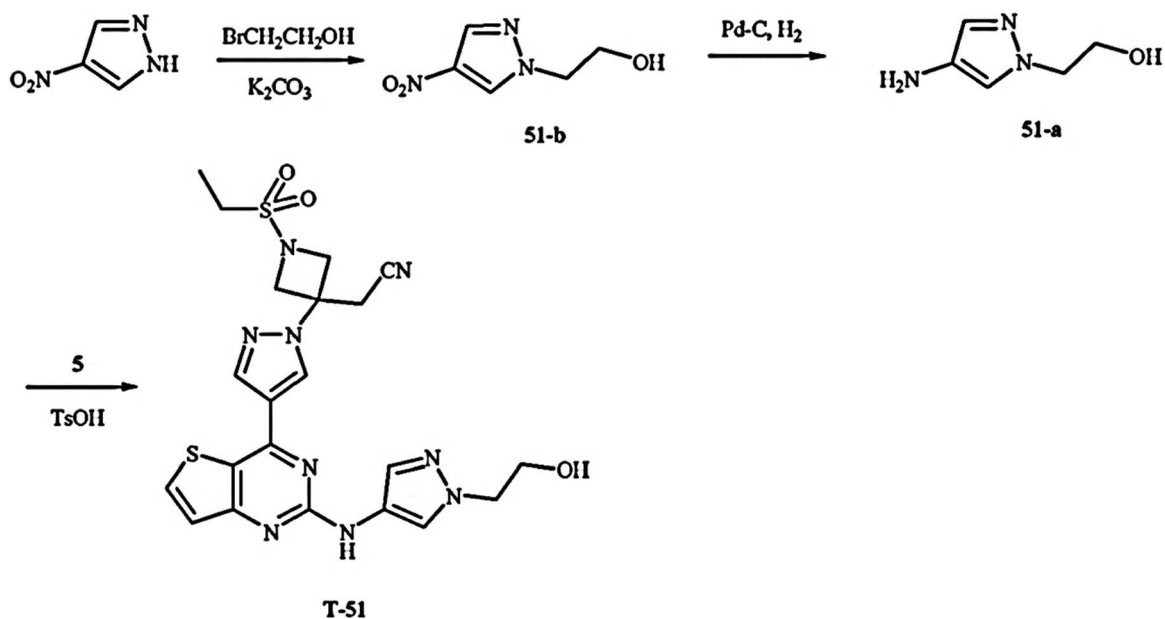
El compuesto **50-a** (80 mg, 0,41 mmoles) y el compuesto **44** (60 mg, 0,17 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (6 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (210 mg, 1,11 mmoles). La mezcla se calentó a 130°C y se agitó durante 3 horas, a continuación, se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 60%-90%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-50** (10 mg, rendimiento: 12%). LC-MS (ESI): m/z=520 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ: 8,71 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (d, J=6Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,36 (d, J=6Hz, 1H), 4,65 (t, J=6Hz, 2H), 3,91 (m, 6H), 3,57 (m, 2H), 3,32 (br, 4H), 3,18 (s, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,25 (m, 2H) ppm

Ejemplo 51

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazo1-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo T-51

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 51-b

Se añadieron 2-bromoetanol (1,9 g, 15,57 mmoles) y carbonato de potasio (2,9 g, 21,12 mmoles) a una solución de 4-nitropirazol (1,6 g, 14,16 mmoles) en acetonitrilo (20 mL) sucesivamente, la mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **51-b** (1,1 g, rendimiento: 49,5%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

Preparación del Compuesto 51-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **51-b** (1,1 g, 7 mmoles) en etanol (20 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,2 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **51-a** (740 mg, rendimiento: 83%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=128$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto T-51

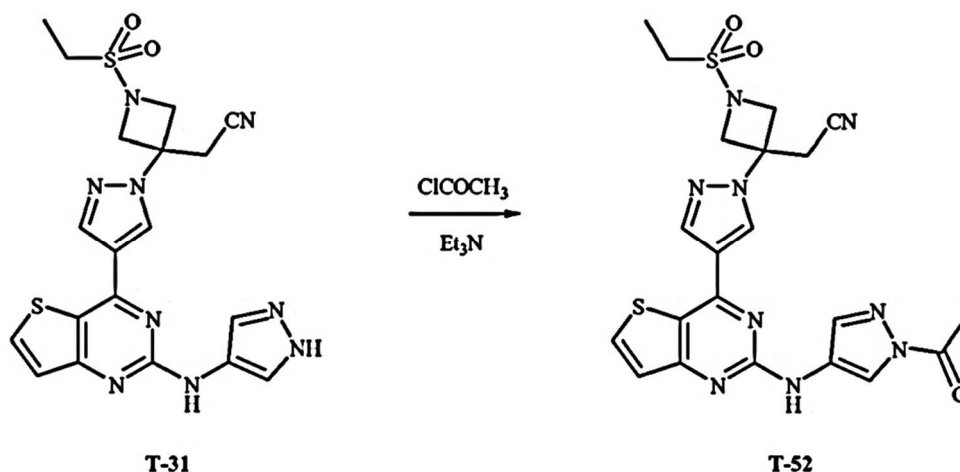
El compuesto **51-a** (72 mg, 0,57 mmoles) y el compuesto **5** (80 mg, 0,19 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (72 mg, 0,38 mmoles). La mezcla se calentó a 115°C y se agitó durante 18 horas, a continuación, se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 40%-70%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-51** (45 mg, rendimiento: 46%). LC-MS (ESI): $m/z=514$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400MHz, $CDCl_3$) δ : 11,80 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (d, $J=6$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J=9$ Hz, 2H), 4,24 (d, $J=9$ Hz, 4H), 4,03 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,12 (q, $J=7$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J=7$ Hz, 3H) ppm

Ejemplo 52

2-(3-(4-(2-((1-Acetil-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo T-52

Ruta sintética:



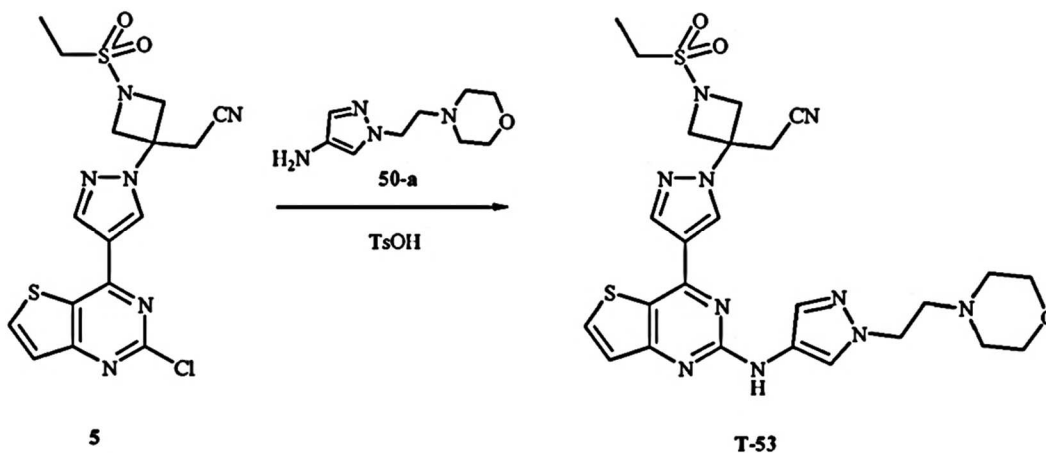
A 0°C, a una solución del compuesto **T-31** (35 mg, 0,075 mmoles) y trietilamina (0,1 mL) en diclorometano (5 mL) se le añadió lentamente cloruro de acetilo (7 mg, 0,089 mmoles), y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 mL), se extrajo con diclorometano (5 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 70%-95%-10%) para proporcionar el compuesto **T-52** (25 mg, rendimiento: 66%). LC-MS (ESI): m/z=512 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 8,78 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,01 (d, J=5Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,46 (d, J=5Hz, 1H), 4,65 (d, J=9Hz, 2H), 4,28 (d, J=9Hz, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,11 (q, J= 7Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,43 (t, J= 7Hz, 3H) ppm

Ejemplo 53

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo T-53

Ruta sintética:



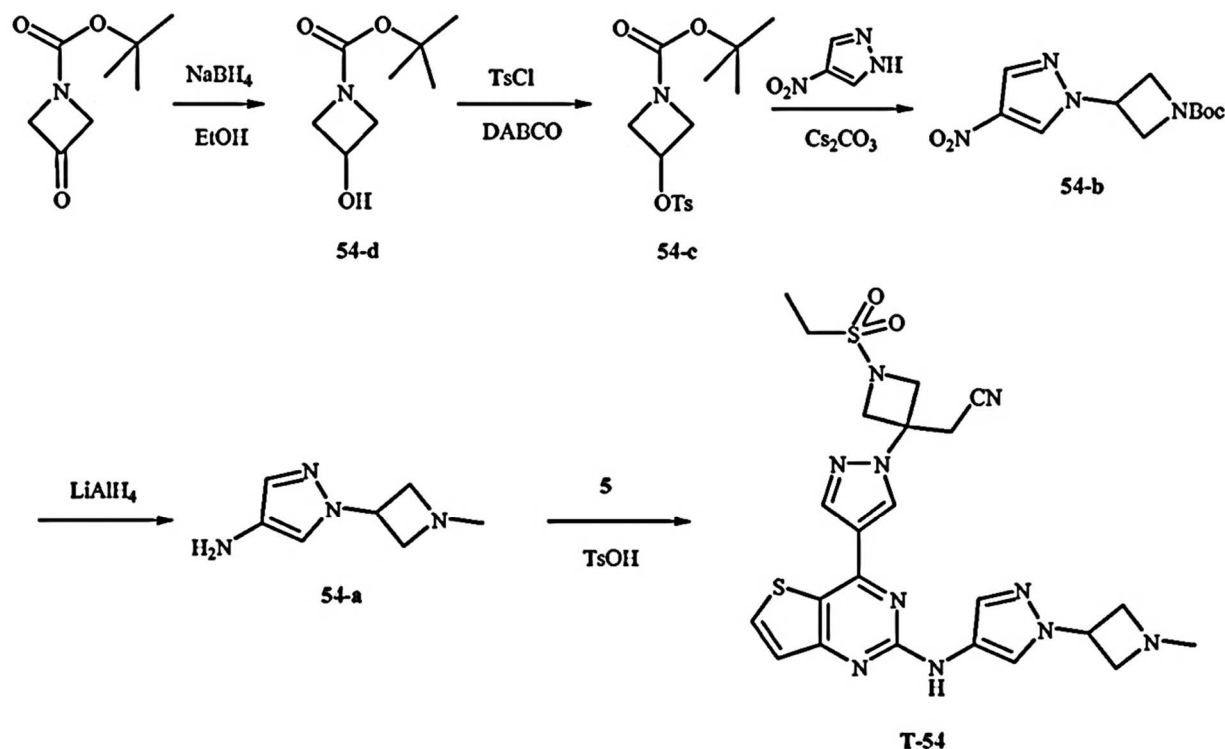
El compuesto **50-a** (97 mg, 0,5 mmoles) y el compuesto **5** (70 mg, 0,17 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (126 mg, 0,67 mmoles). La mezcla se calentó a 115°C y se agitó durante 18 horas, a continuación, se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 40%-70%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-53** (41 mg, rendimiento: 43%). LC-MS (ESI): m/z=583 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 12,09 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, J=5Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (d, J=5Hz, 1H), 4,74 (m, 4H), 4,26 (d, J=9Hz, 4H), 3,93 (m, 4H), 3,71 (t, J=5Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,11 (m, 4H), 3,09 (q, J= 7Hz, 2H), 1,43 (t, J= 7Hz, 3H) ppm

Ejemplo 54

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((1-(1-metilazetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo T-54

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 54-d

- 5 Se añadió lentamente borohidruro de sodio (1,01 g, 26,7 mmoles) a una solución de 1-Boc-3-azetidinona (2,28 g, 13,3 mmoles) en etanol (30 mL), se agitó durante 2 horas, la mezcla se concentró a continuación, a presión reducida. El residuo se trató con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **54-d** (2,28 g, rendimiento: 99%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=175$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 54-c

- 15 A 0°C, se añadió lentamente cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,12 g, 11,1 mmoles) a una solución del compuesto **54-d** (1,28 g, 7,4 mmoles) y DABCO (1,66 g, 14,8 mmoles) en diclorometano (30 mL). Después de aumentar la temperatura a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 40 minutos adicionales. La mezcla se diluyó con diclorometano (30 mL), se lavó con una solución acuosa de HCl (1 N, 50 mL), una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) y agua (50 mL) sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **54-c** (1,96 g, rendimiento: 81%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=350$ $[M+Na]^+$.

Preparación del Compuesto 54-b

- 20 El compuesto **54-c** (4,9 g, 15 mmoles) y carbonato de cesio (6,5 g, 2 mmoles) se añadieron a una solución de 4-nitropirazol (1,13 g, 10 mmoles) en DMF (15 mL) sucesivamente, y a continuación, la mezcla se calentó a 120°C y se agitó durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se trató con agua (60 mL), se extrajo con acetato de etilo (30 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=5:1) para proporcionar el compuesto **54-b** (1,1 g, rendimiento: 41%). LC-MS (ESI): $m/z=291$ $[M+Na]^+$.

Preparación del Compuesto 54-a

- 30 Una solución del compuesto **54-b** (1,1 g, 4,1 mmoles) en THF anhidro (10 mL) se añadió lentamente a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (360 mg, 10 mmoles) en THF anhidro (10 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, después de añadió lentamente gota a gota acetato de etilo (2 mL). La mezcla se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **54-a** (430 mg, rendimiento: 69%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=153$ $[M+H]^+$.

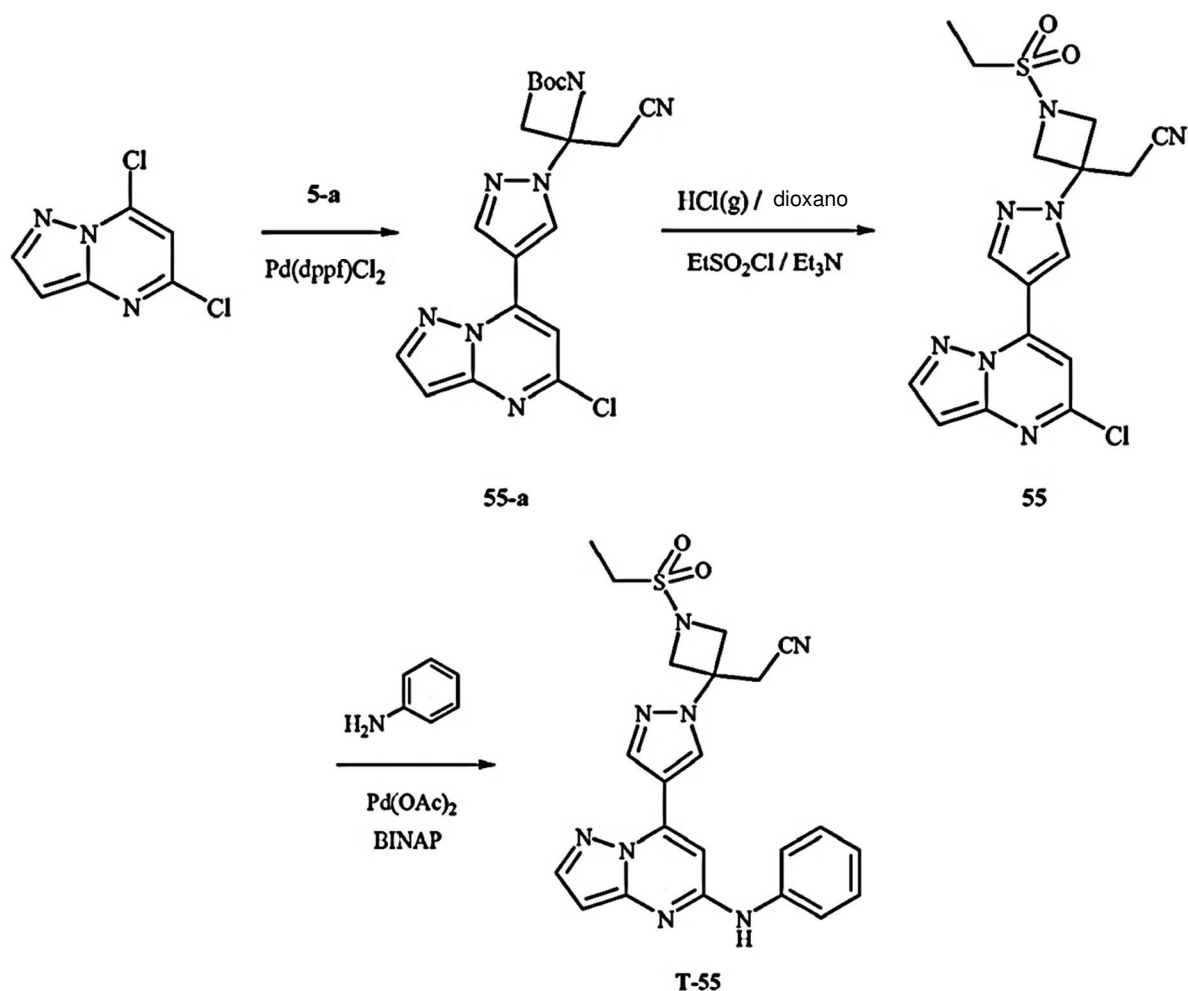
Preparación del Compuesto T-54

El compuesto **54-a** (152 mg, 1 mmol) y el compuesto **5** (221 mg, 0,5 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (10 mL), se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (258 mg, 1,5 mmoles). La mezcla se calentó a 120°C y se agitó durante 3 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 40%-70%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-54** (28 mg, rendimiento: 10,4%). LC-MS (ESI): *m/z*=554 [M+H]⁺.

Ejemplo 55

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(5-(fenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo T-55

Ruta sintética:

**Preparación del Compuesto 55-a**

Bajo nitrógeno, el compuesto **5-a** (400 mg, 1,04 mmoles), 5,7-dicloropirazo[1,5-a]pirimidina (200 mg, 1,04 mmoles) y carbonato de sodio (331 mg, 3,12 mmoles) se suspendieron en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (2 mL), se añadió Pd(dppf)Cl_2 (100 mg, 0,1 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con diclorometano (20 mL), se lavó con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano : acetato de etilo=30:1) para proporcionar el compuesto **55-a** (230 mg, rendimiento: 54%). LC-MS (ESI): *m/z*=414 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 55

A una solución del compuesto **55-a** (230 mg, 0,56 mmoles) en THF (2 mL) se le añadió una solución de hidrocloreto en 1,4-dioxano (4 N, 1,5 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación, se concentró a presión reducida y el residuo se trató con diclorometano (5 mL) y trietilamina (0,3 mL, 2,2 mmoles). La mezcla se enfrió a continuación, a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de etilsulfonilo (0,15 mL, 0,84 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos adicionales una vez completada la adición gota a gota. Se añadió agua (5 mL), y la mezcla se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1) para proporcionar el compuesto **55** (102 mg, rendimiento: 45%). LC-MS (ESI): m/z=406 [M+H]⁺.

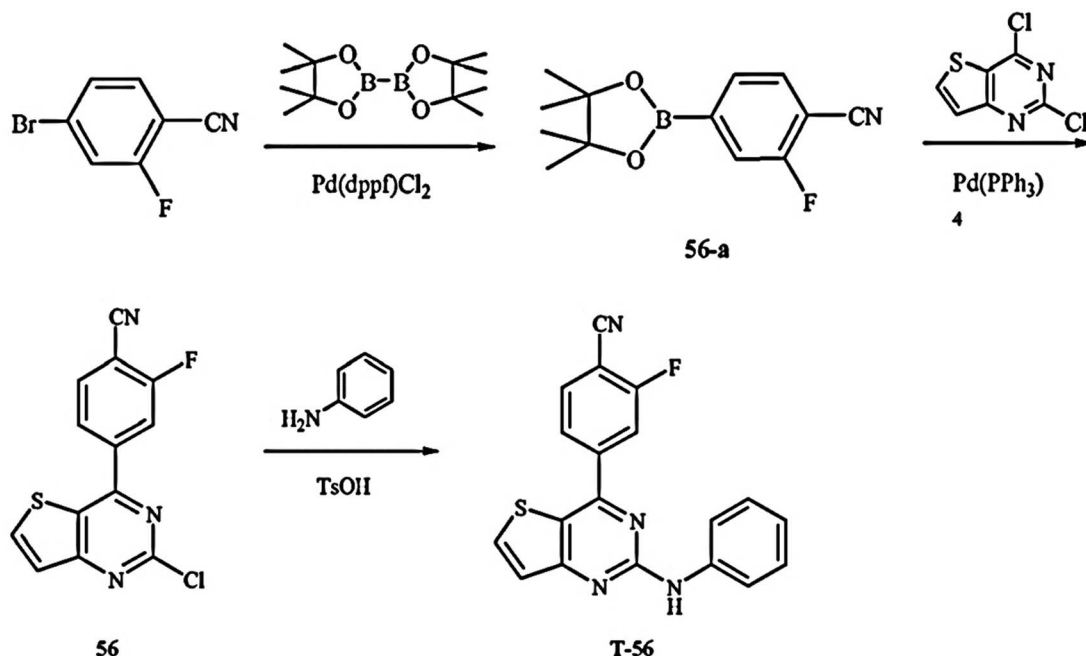
Preparación del Compuesto T-55

Bajo nitrógeno, a una suspensión del compuesto **55** (70 mg, 0,17 mmoles), anilina (25 mg, 0,26 mmoles) y carbonato de cesio (102 mg, 0,32 mmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) se le añadieron Pd(OAc)₂ (15 mg, 0,07 mmoles) y BINAP (40 mg, 0,07 mmoles), la mezcla se calentó a 125°C mediante microondas y se agitó durante 40 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua (5 mL×3) y salmuera saturada (5 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 40%-70%-10%) para proporcionar el compuesto **T-55** (10 mg, rendimiento: 13 %). LC-MS (ESI): m/z=463 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 9,12 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, J=2Hz, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,39 (d, J=2Hz, 1H), 4,63 (d, J=9Hz, 2H), 4,24 (d, J= 9Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,09 (q, J= 7Hz, 2H), 1,42 (t, J= 7Hz, 3H) ppm

Ejemplo 56**2-Fluoro-4-(2-(fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo T-56**

Ruta sintética:

**Preparación del Compuesto 56-a**

Bajo nitrógeno, se suspendieron 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (4,0 g, 20 mmoles), bis(pinacolato)diboro (3,8 g, 30 mmoles) y acetato de potasio (6,1 g, 60 mmoles) en DMSO (50 mL), se añadió Pd(dppf)Cl_2 (1,5g, 0,2 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 mL), se extrajo con acetato de etilo (100 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (50 mL×3) y salmuera saturada (50 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=50:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto **56-a** (3,6 g, rendimiento: 73 %).

RMN ^1H (400MHz, CD_3OD) δ : 7,62 (m, 3H), 1,35 (s, 12H) ppm

Preparación del Compuesto 56

Bajo nitrógeno, el compuesto **56-a** (1,0 g, 4 mmoles), 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (1,0 g, 4,9 mmoles) y carbonato de potasio (1,38 g, 10 mmoles) se suspendieron en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (4 mL), se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (490 mg, 0,6 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con agua (20 mL), se extrajo con diclorometano (20 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL $\times$ 3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=3:1) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **56** (1,0 g, rendimiento: 87,5 %). LC-MS (ESI): m/z =290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del Compuesto T-56

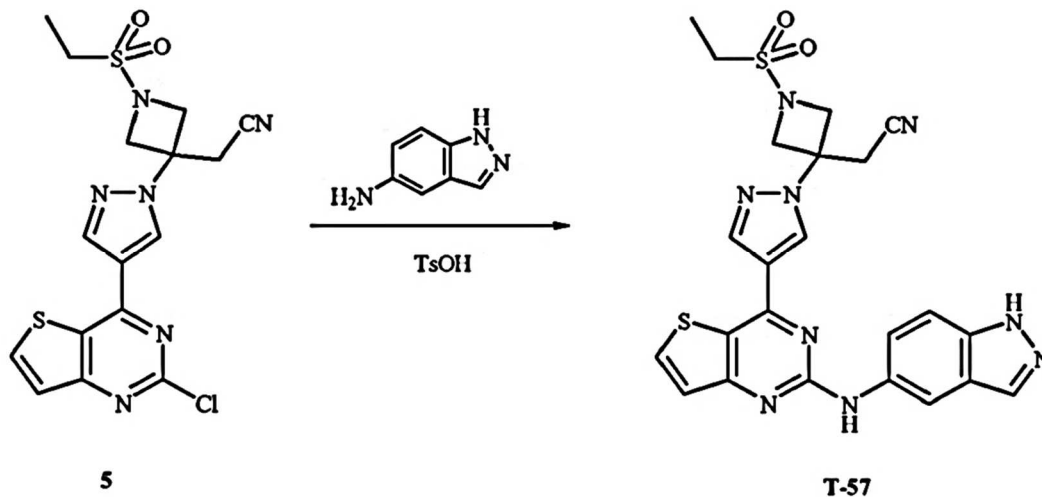
El compuesto **56** (290 mg, 1,0 mmoles) y anilina (140 mg, 1,5 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (10 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (260 mg, 1,5 mmoles). La mezcla se calentó a 120°C y se agitó durante 6 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL $\times$ 3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=3:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto **T-56** (120 mg, rendimiento: 35 %). LC-MS (ESI): m/z =347 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,89 (s, 1H), 8,48 (d, J =5,2, 1H), 8,29 (m, 3H), 7,87 (d, J =7,6, 1H), 7,51 (d, J =5,2Hz, 1H), 7,33 (t, J =7,2Hz, 2H), 6,98 (t, J =7,2Hz, 1H) ppm

Ejemplo 57

2-(3-(4-(2-((1H-Indazol-5-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo T-57

Ruta sintética:



Se disolvieron 5-aminoindazol (47 mg, 0,36 mmoles) y el compuesto **5** (50 mg, 0,12 mmoles) en *n*-butanol (0,5 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (43 mg, 0,24 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 18 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 mL), se extrajo con diclorometano (5 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (5 mL $\times$ 3) y salmuera saturada (5 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: metanol, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 70%-95%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-57** (20 mg, rendimiento: 33%). LC-MS (ESI): m/z =520 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

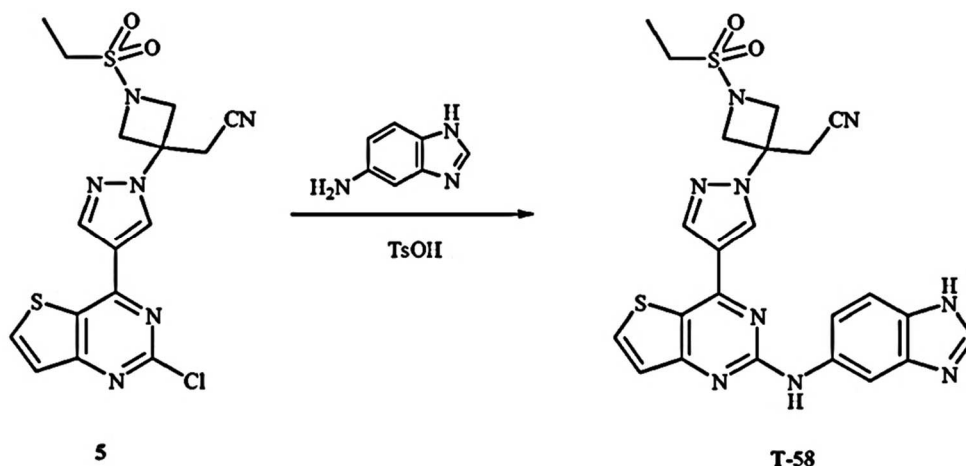
RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ : 11,1 (br, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15 (d, J =1,2Hz, 1H), 8,09 (d, J =9Hz, 2H), 7,52 (d, J =1,2Hz, 1H), 7,48 (d, J =9Hz, 1H), 4,62 (d, J =9Hz, 2H), 4,23 (d, J =9Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,09 (q, J = 7Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7Hz, 3H) ppm

Ejemplo 58

2-(3-(4-(2-((1H-Benzo[d]imidazol-5-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-

ii) acetonitrilo T-58

Ruta sintética:



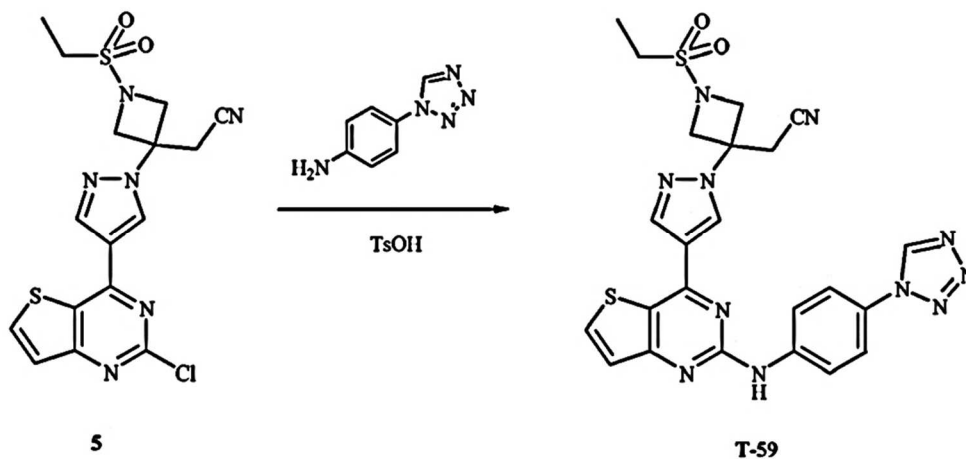
Se disolvieron 5-aminobenzimidazol (47 mg, 0,36 mmoles) y el compuesto **5** (50 mg, 0,12 mmoles) en *n*-butanol (0,5 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (43 mg, 0,24 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 18 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), se extrajo con diclorometano (5 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (5 mL×3) y salmuera saturada (5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: metanol, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 50%-80%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-58** (20 mg, rendimiento: 33%). LC-MS (ESI): *m/z*=520 [M+H]⁺.

RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ: 10,11 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,76 (d, J=1,5Hz, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,47 (d, J=1,5Hz, 1H), 7,85 (dd, J=10Hz, J=1,5Hz, 1H), 7,44 (d, J=5,5Hz, 1H), 4,59 (d, J=9Hz, 2H), 4,29 (d, J=9Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,25 (q, J= 7Hz, 2H), 1,26 (t, J= 7Hz, 3H) ppm

Ejemplo 59

2-(3-(4-(2-((4-(1H-Tetrazol-1-il)fenil)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo T-59

Ruta sintética:



Se disolvieron 4-(1H-tetrazol-1-il)anilina (77 mg, 0,47 mmoles) y el compuesto **5** (100 mg, 0,26 mmoles) en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (68 mg, 0,36 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 18 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 50%-80%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-59** (44 mg, rendimiento: 34%). LC-MS (ESI): *m/z*=548 [M+H]⁺.

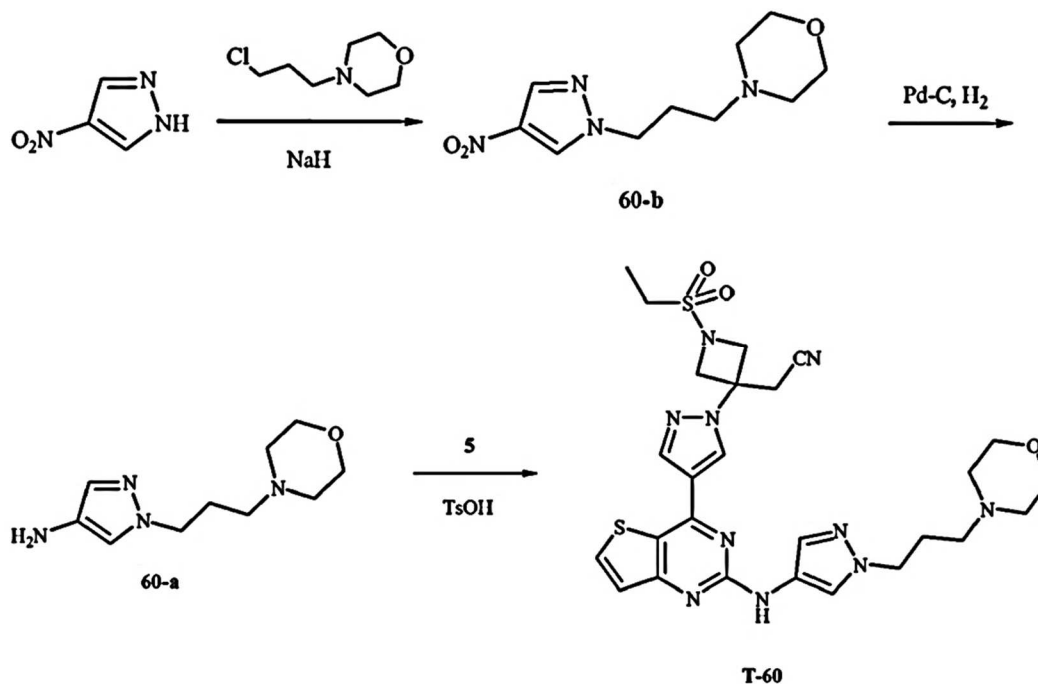
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ: 10,07 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,45 (d, =9Hz, 1H), 8,16 (d, J=9Hz, 2H),

7,84 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,49 (d, J=10Hz, J=1,6Hz, 1H), 4,58 (d, J=9Hz, 2H), 4,28 (d, J=9Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,25 (q, J= 7Hz, 2H), 1,26 (t, J= 7Hz, 3H) ppm

Ejemplo 60

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((1-(3-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo **T-60**

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 60-b

A 0°C, se añadió NaH al 60% en aceite mineral (530 mg, 13,27 mmoles) a una solución de 4-nitropirazol (1,0 g, 8,85 mmoles) en THF (10 mL), se agitó durante 30 minutos, se añadió N-(3-cloropropil)morfolina (1,73 g, 10,62 mmoles). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas adicionales. La mezcla se diluyó con agua (25 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1) para proporcionar un aceite de color amarillo **60-b** (1,2 g, rendimiento: 56,6%). LC-MS (ESI): m/z=241 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 60-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **60-b** (300 mg, 1,25 mmoles) en etanol (5 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,1 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo rojizo **60-a** (180 mg, rendimiento: 69%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=211 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-60

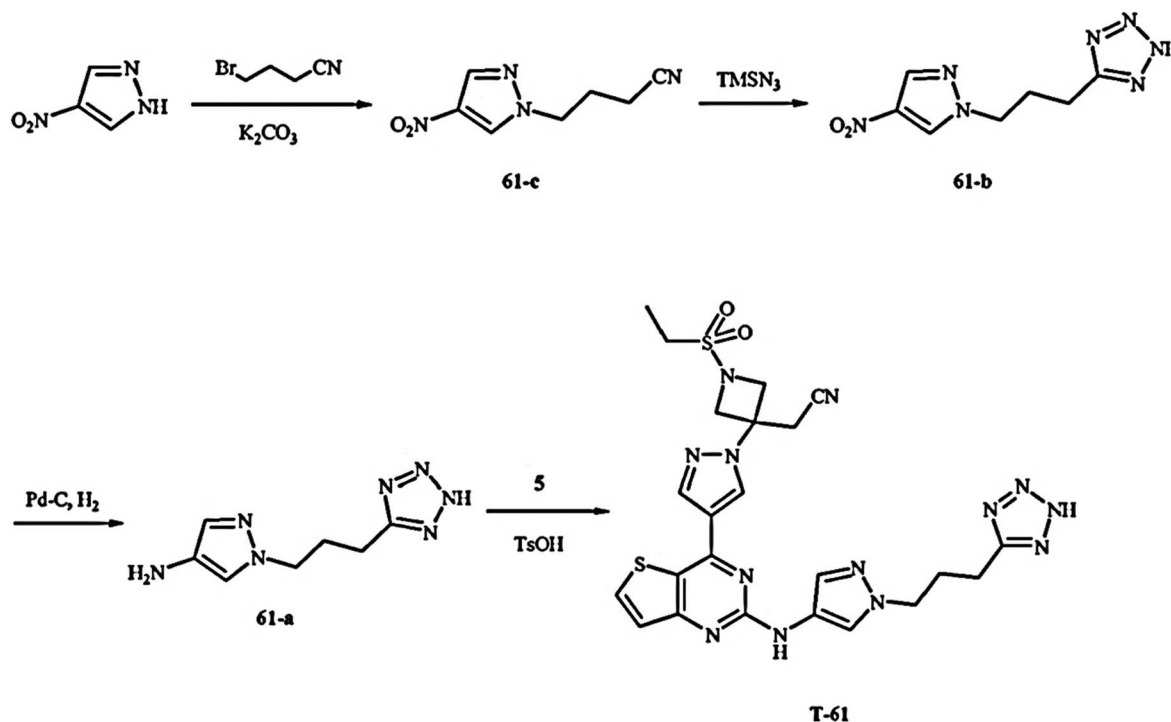
El compuesto **60-a** (100 mg, 0,48 mmoles) y el compuesto **5** (100 mg, 0,24 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (68 mg, 0,36 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 18 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 25%-55%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-60** (60 mg, rendimiento: 43%). LC-MS (ESI): m/z=597 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ: 8,78 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (d, J=5,2Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,35 (d, J=5,6Hz, 1H), 4,66 (d, J=9Hz, 2H), 4,33 (m, 4H), 4,06 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,20 (m, 6H), 2,36 (m, 2H), 1,38 (d, J=7Hz, 2H) ppm

Ejemplo 61

2-(3-(4-(2-((1-(3-(2H-Tetrazol-5-il)propil)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonyl)azetidín-3-il)acetonitrilo T-61

Ruta sintética:



5

Preparación del Compuesto 61-c

Se añadió 4-Bromobutironitrilo (4,27 g, 26,55 mmoles) a una solución de 4-nitropirazol (2,0 g, 17,69 mmoles) y carbonato de potasio (5,0 g, 35,39 mmoles) en acetonitrilo (20 mL), la mezcla se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se trató con agua (60 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=5:1) para proporcionar el compuesto **61-c** (2,5 g, rendimiento: 79%).

10

Preparación del Compuesto 61-b

Se añadió una solución de fluoruro de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M in THF (12 mL, 12 mmoles) a una solución del compuesto **61-c** (2,0 g, 11,1 mmoles) y azidotrimetilsilano (2,0 g, 17,39 mmoles) en tolueno (20 mL), la mezcla se sometió a reflujo durante 16 horas. Se añadió una porción adicional de azidotrimetilsilano (2,0 g, 17,39 mmoles), la mezcla se sometió a reflujo durante 16 horas adicionales. A continuación, la mezcla se concentró, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (diclorometano : metanol=10:1) para proporcionar el compuesto **61-b** (2,1 g, rendimiento: 85 %). LC-MS (ESI): $m/z=224$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Preparación del Compuesto 61-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **61-b** (1,0 g, 4,48 mmoles) en etanol (20 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,1 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo rojizo **61-a** (750 mg, rendimiento: 86%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=194$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Preparación del Compuesto T-61

El compuesto **61-a** (137 mg, 0,71 mmoles) y el compuesto **5** (100 mg, 0,24 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (91 mg, 0,47 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 18 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 25%-55%-10%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-61** (19 mg,

25

30

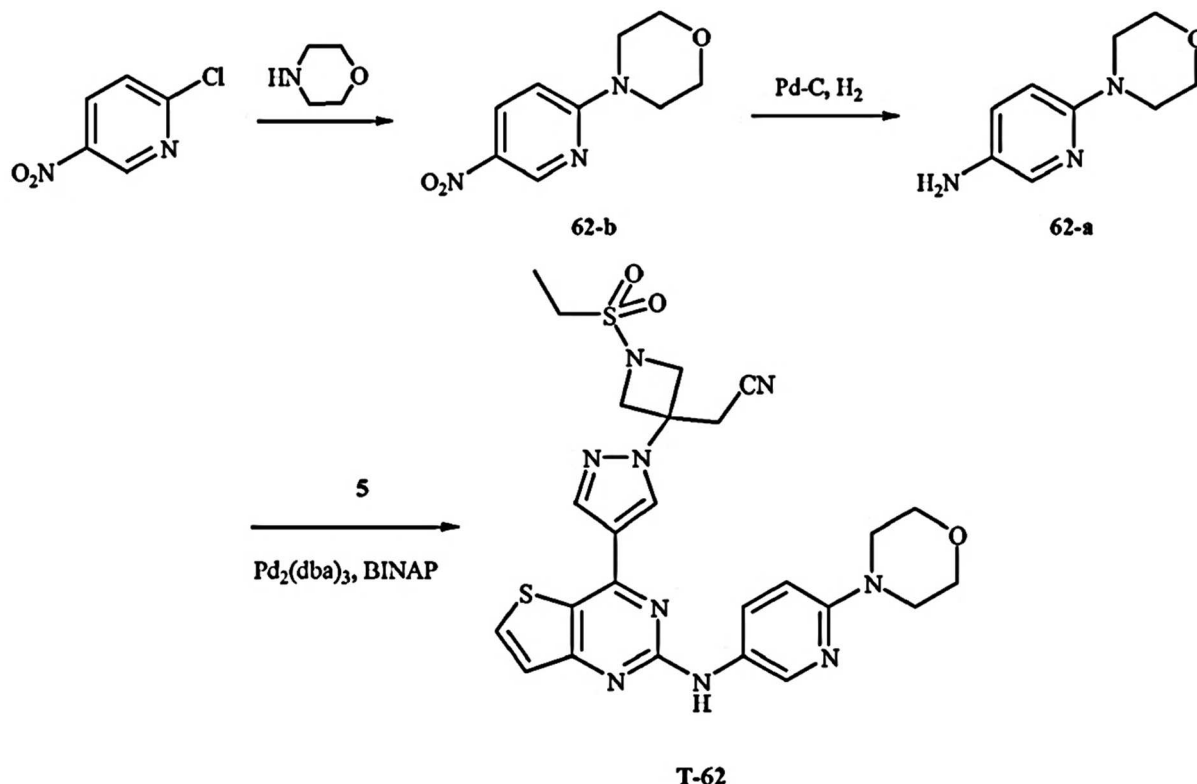
rendimiento: 13,6%). LC-MS (ESI): $m/z=580$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8,49 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,35 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,66 (d, $J=9$ Hz, 2H), 4,25 (d, $J=9$ Hz, 4H), 4,17 (t, $J=6$ Hz, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,11 (q, $J=7$ Hz, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,42 (t, $J=7$ Hz, 3H) ppm

5 Ejemplo 62

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo T-62

Ruta sintética:



10

Preparación del Compuesto 62-b

Se añadió morfolina (2,0 g, 31,7 mmoles) a una solución de 2-cloro-5-nitropiridina (2,0 g, 12,7 mmoles) en acetonitrilo (20 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de añadir agua (50 mL), se produjo un precipitado sólido. Después de la filtración, el sólido se secó a vacío durante 6 horas para proporcionar el compuesto **62-b** (2 g, rendimiento: 75,6%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

15

Preparación del Compuesto 62-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **62-b** (2,0 g, 9,62 mmoles) en etanol (20 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,2 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo **62-a** (1,5 g, rendimiento: 87%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=180$ $[M+H]^+$.

20

Preparación del Compuesto T-62

Bajo nitrógeno, se añadieron Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0,03 mmoles) y BINAP (20 mg, 0,03 mmoles) a una suspensión del compuesto **5** (100 mg, 0,24 mmoles), el compuesto **62-a** (85 mg, 0,47 mmoles) y carbonato de cesio (155 mg, 0,48 mmoles) en 1,4-dioxano (2 mL), la mezcla se calentó a 110°C mediante microondas y se agitó durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (15 mL), se lavó con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 35%-65%-10%) para proporcionar el compuesto **T-62** (10 mg, rendimiento: 8 %). LC-MS (ESI): $m/z=566$ $[M+H]^+$.

25

RMN ^1H (500MHz, $CDCl_3$) δ : 12,45 (br, 1H), 9,22 (br, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,23 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J=9,6$ Hz,

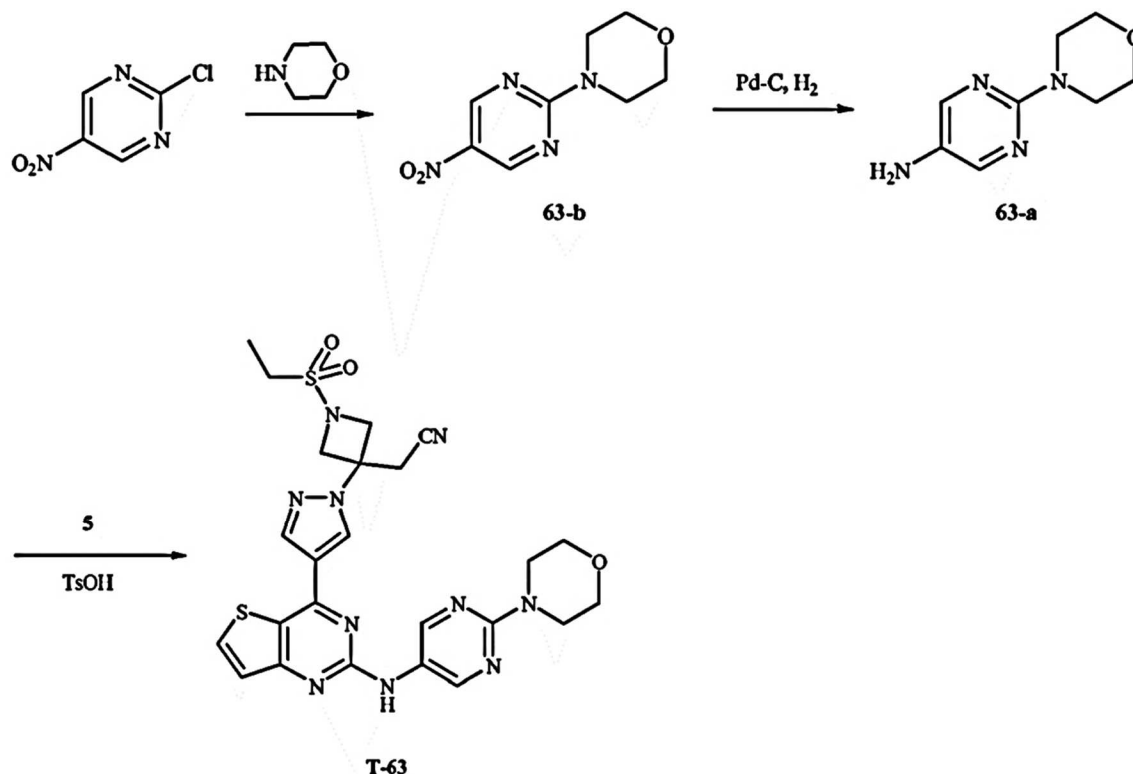
30

J=2,8Hz, 1H), 7,55 (d, J=9,6Hz, 1H), 7,03 (d, J=9,6Hz, 1H), 4,77 (d, J=9Hz, 2H), 4,30 (d, J= 9Hz, 2H), 3,93 (m, 4H), 3,73 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,15 (q, J= 7Hz, 2H), 1,42 (t, J= 7Hz, 3H) ppm

Ejemplo 63

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((2-morfolinopirimidin-5-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo T-63

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 63-b

Se añadió morfolina (492 mg, 6,07 mmoles) a una solución de 2-cloro-5-nitropirimidina (440 mg, 2,76 mmoles) en acetonitrilo (5 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y una solución acuosa 1N de HCl (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **63-b** (350 mg, rendimiento: 61%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=211 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 63-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **63-b** (350 mg, 1,67 mmoles) en etanol (10 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,1 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo **63-a** (230 mg, rendimiento: 77%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=181 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-63

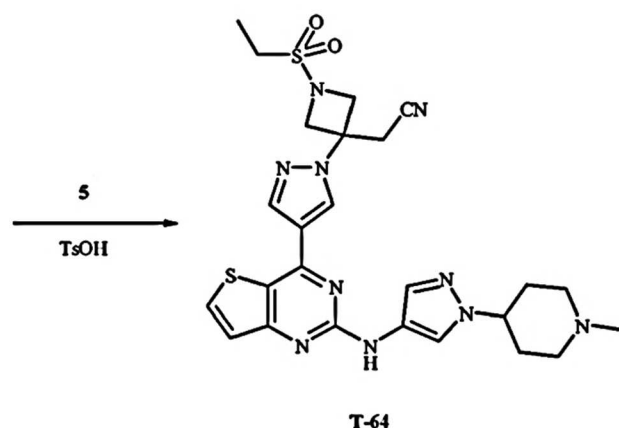
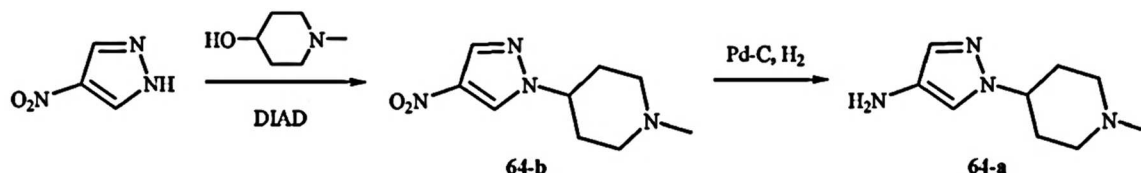
El compuesto **63-a** (52 mg, 0,28 mmoles) y el compuesto **5** (80 mg, 0,19 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (44 mg, 0,23 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 18 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, a continuación, se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 40%-70%-10%) para proporcionar un sólido de color pardo **T-63** (12 mg, rendimiento: 12%). LC-MS (ESI): m/z=567 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 8,70 (d, J=2,4Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,97 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,36 (d, J=5,2Hz, 1H), 4,63 (d, J=9,2Hz, 2H), 4,25 (d, J= 9,2Hz, 2H), 3,81 (s, 8H), 3,43 (s, 2H), 3,15 (q, J= 7Hz, 2H), 1,42 (t, J= 7Hz, 3H) ppm

Ejemplo 64

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo T-64

Ruta sintética:



5

Preparación del Compuesto 64-b

A 0°C, se añadió lentamente DIAD (5,4 g, 26,54 mmoles) a una solución de 4-nitropirazol (2,0 g, 17,69 mmoles), PPh₃ (6,95 g, 26,54 mmoles) y N-metil-4-hidroxipiperidina (2,4 g, 21,23 mmoles) en THF anhidro (50 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y una solución acuosa 3 N de HCl (50 mL) sucesivamente. La capa acuosa se trató con una solución acuosa saturada de K₂CO₃ para ajustar a pH=9, a continuación, se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (50 mL×3) y salmuera saturada (50 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo **64-b** (2,1 g, rendimiento: 57%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

Preparación del Compuesto 64-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **64-b** (500 mg, 2,38 mmoles) en etanol (10 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,1 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo rojizo **64-a** (420 mg, rendimiento: 98%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=181 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-64

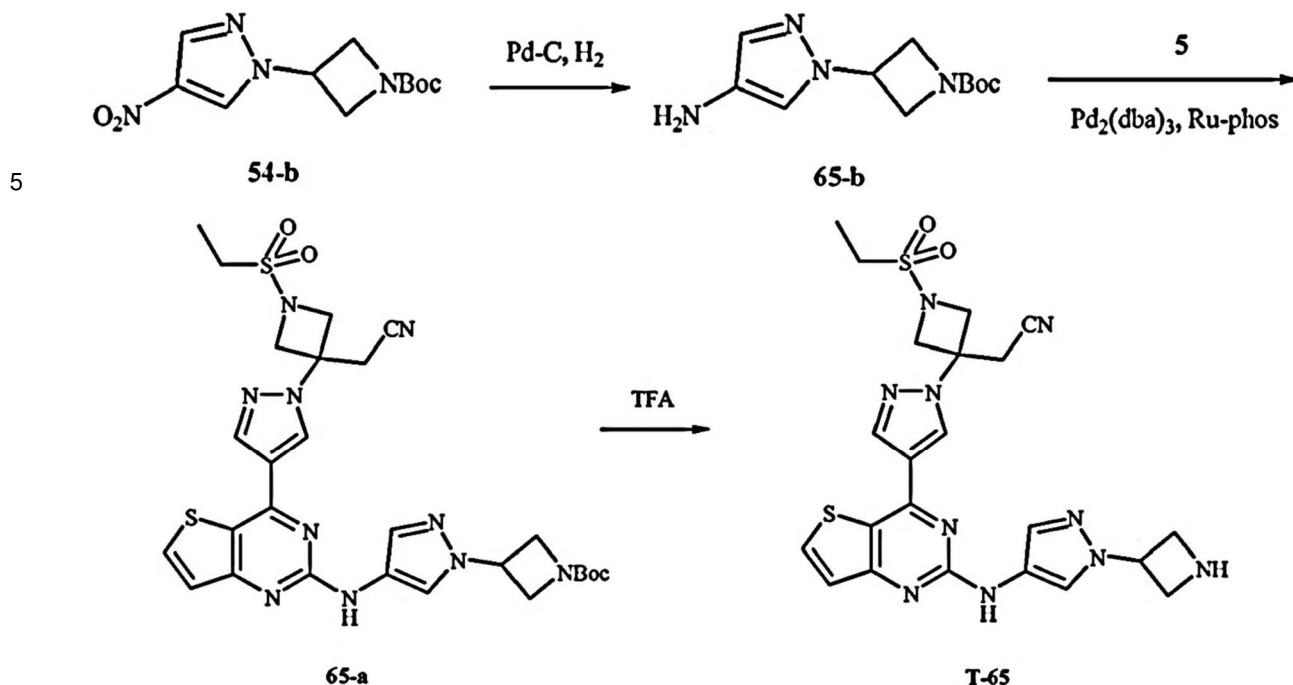
El compuesto **64-a** (128 mg, 0,71 mmoles) y el compuesto **5** (100 mg, 0,24 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (135 mg, 0,71 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 18 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 25%-55%-10%) para proporcionar un sólido de color pardo **T-64** (62 mg, rendimiento: 47%). LC-MS (ESI): m/z=567 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 8,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,31 (d, J=5,2Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,63 (d, J=9,2Hz, 2H), 4,25 (d, J= 9,2Hz, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,09 (q, J= 7Hz, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,15 (m, 6H), 1,41 (t, J= 7Hz, 3H) ppm

Ejemplo 65

2-(3-(4-(2-((1-(Azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo T-65

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 65-b

10 Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **54-b** (1,33 g, 5 mmoles) en metanol (10 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,1 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **65-b** (940 mg, rendimiento: 79%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=261 [M+Na]⁺.

Preparación del Compuesto 65-a

15 Bajo nitrógeno, a una suspensión del compuesto **5** (422 mg, 1,0 mmoles), el compuesto **65-b** (357 mg, 1,5 mmoles) y carbonato de potasio (276 mg, 2,0 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadieron Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,017 mmoles) y Ruphos (10 mg, 0,07 mmoles), la mezcla se calentó a 120°C mediante microondas y se agitó durante 40 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 mL), a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=2:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto **65-a** (374 mg, rendimiento: 60%). LC-MS (ESI): m/z=625 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-65

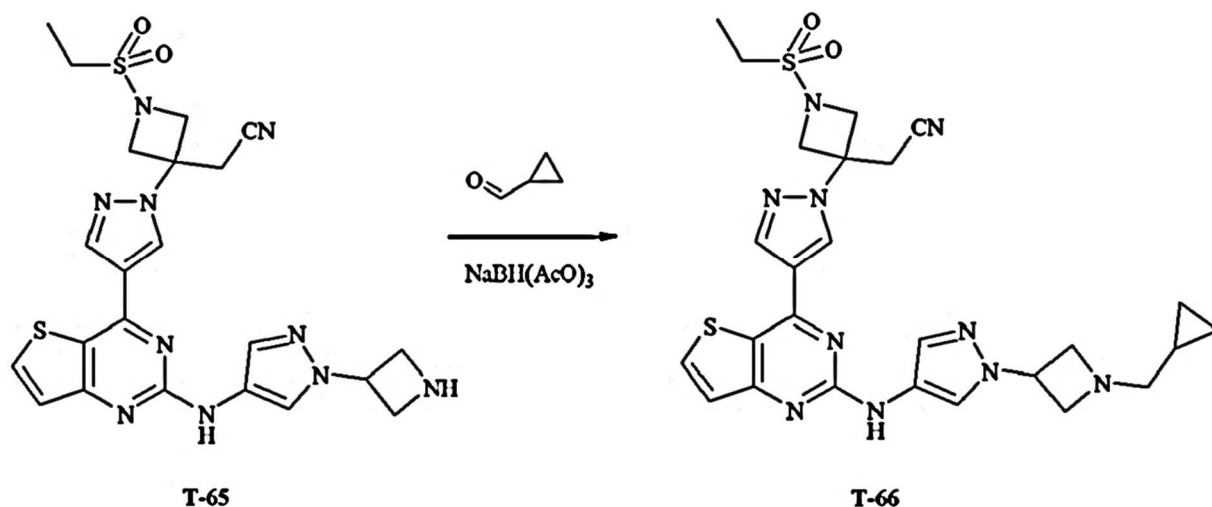
20 Se añadió ácido trifluoroacético (2 mL) a una solución del compuesto **65-a** (370 mg, 0,6 mmoles) en diclorometano (6 mL) y se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. A continuación (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1 a 1:3) para proporcionar el compuesto **T-65** (160 mg, rendimiento: 50%). LC-MS (ESI): m/z=525 [M+H]⁺.

25 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9,56 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (d, J=5,6, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,81 (d, J=5,6Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,59 (d, J=9,6Hz, 2H), 4,27 (d, J=9,6Hz, 2H), 4,18 (m, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,27 (q, J= 7,2Hz, 2H), 1,25 (t, J= 7,2Hz, 3H) ppm

Ejemplo 66

2-(3-(4-(2-((1-(Ciclopropilmetil)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo T-66

Ruta sintética:



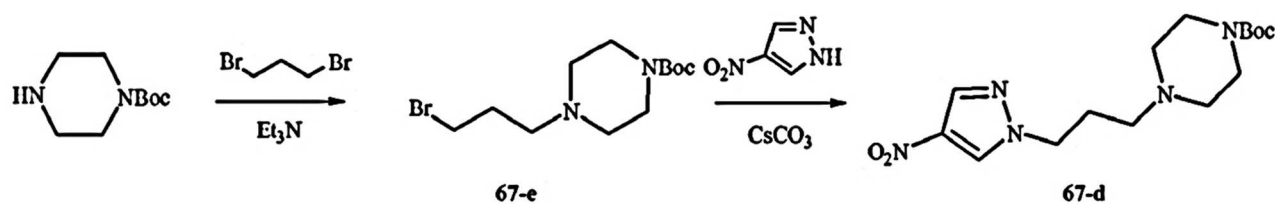
A 0°C, se añadió NaBH (AcO)₃ (212 mg, 1,0 mmoles) a una solución del compuesto **T-65** (120 mg, 0,23 mmoles) y ciclopropanocarbaldehído (70 mg, 1,0 mmoles) en un disolvente componente de metanol (6 mL) y diclorometano (6 mL), se agitó durante 2 horas, a continuación, se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 16 horas adicionales. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1 a 1:3) para proporcionar el compuesto **T-66** (60 mg, rendimiento: 43 %). LC-MS (ESI): m/z=579 [M+H]⁺.

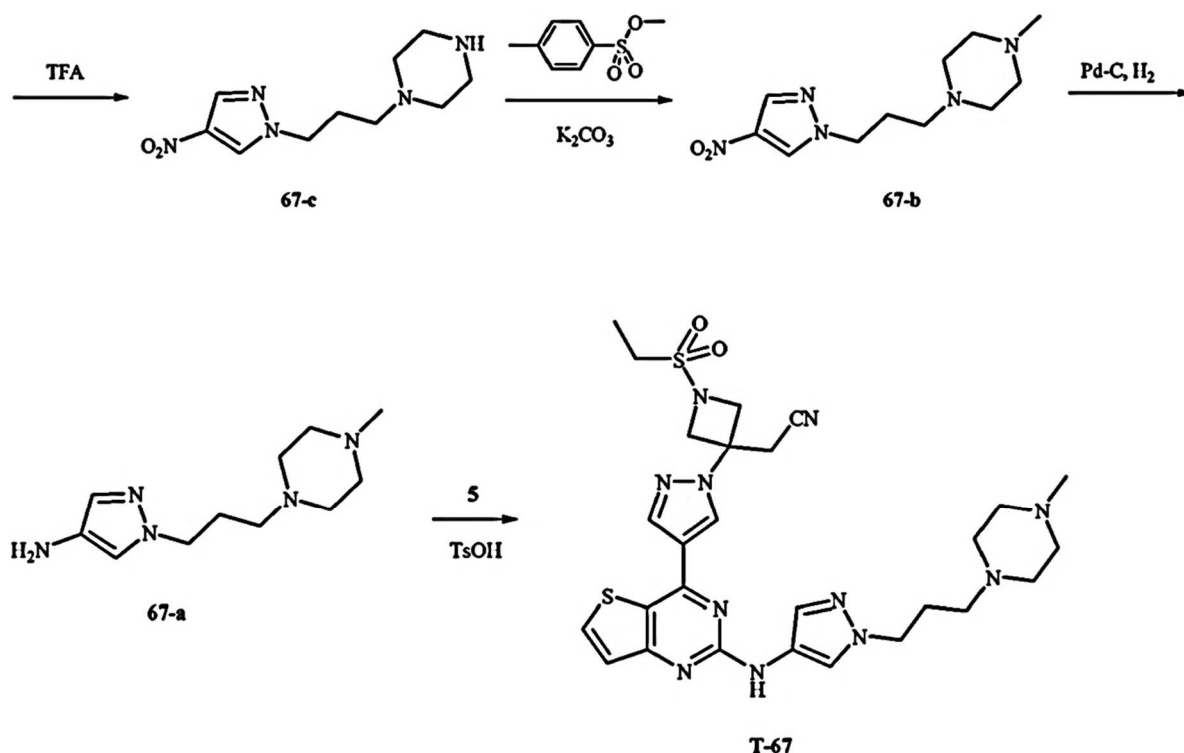
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9,49 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,36 (d, J=5,2Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,38 (d, J=5,2Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,59 (d, J=9,2Hz, 2H), 4,27 (d, J=9,2Hz, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,37 (t, J= 7,2Hz, 2H), 3,25 (q, J= 7,2Hz, 2H), 2,36 (d, J=7,2Hz, 2H), 1,25 (t, J= 7,2Hz, 3H), 0,79 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,11 (m, 2H) ppm

Ejemplo 67

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetoneitrilo T-67

Ruta sintética:





Preparación del Compuesto 67-e

Se añadió lentamente 1,3-dibromopropano (4,0 g, 20 mmoles) a una solución de 1-boc piperazina (1,86 g, 10 mmoles) y trietilamina (4,0 g, 40 mmoles) en diclorometano (200 mL). La mezcla se agitó durante 16 horas, se concentró a presión reducida, el residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL), se extrajo con diclorometano (100 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1 a 1:3) para proporcionar el compuesto **67-e** (1,25 g, rendimiento: 41 %).

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 3,60 (t, J=6,6Hz, 2H), 3,43(t, J=5,0Hz, 4H), 2,49(t, J=7,0Hz, 2H), 2,38 (t, J=5,0Hz, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm

Preparación del Compuesto 67-d

El compuesto **67-e** (1,23 g, 4,1 mmoles) se añadió a una solución de 4-nitropirazol (650 mg, 5,0 mmoles) y carbonato de cesio (3,25 g, 10,0 mmoles) en DMF (15 mL), la mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se trató con agua (60 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1) para proporcionar el compuesto **67-d** (910 mg, rendimiento: 66%). LC-MS (ESI): m/z=340 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 67-c

Se añadió ácido trifluoroacético (2 mL) a una solución del compuesto **67-d** (560 mg, 1,66 mmoles) en diclorometano (6 mL) y se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **67-c** (360 mg, rendimiento: 90%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=240 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 67-b

Se añadió lentamente *p*-toluenosulfonato de metilo (190 mg, 1,0 mmoles) a una solución del compuesto **67-c** (239 mg, 1,0 mmoles) y carbonato de potasio (1,38 g, 10,0 mmoles) en THF. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), se extrajo con diclorometano (15 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **67-b** (255 mg, rendimiento: 100%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=254 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 67-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **67-b** (255 mg, 1,0 mmoles) en metanol (10 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,1 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **67-a** (180 mg, rendimiento: 80%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=224$ $[M+Na]^+$.

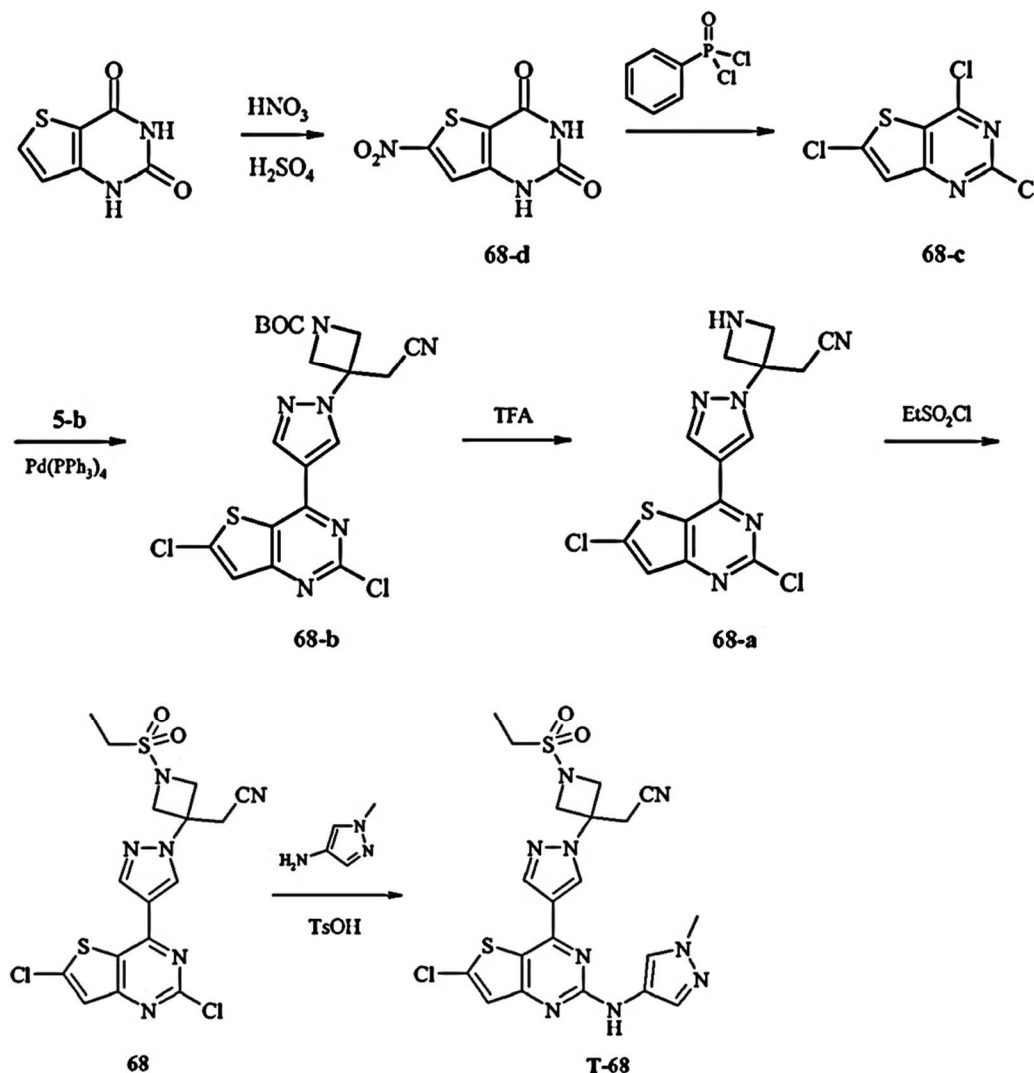
Preparación del Compuesto T-67

El compuesto **67-a** (180 mg, 0,8 mmoles) y el compuesto **5** (221 mg, 0,5 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (10 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (258 mg, 1,5 mmoles). La mezcla se calentó a 120°C y se agitó durante 3 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: acetonitrilo, agua (ácido trifluoroacético al 0,05%); gradiente: 20%-50%-10%) para proporcionar el compuesto **T-67** (15 mg, rendimiento: 4,9%). LC-MS (ESI): $m/z=610$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 68

2-(3-(4-(6-Cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidín-3-il)acetonitrilo T-68

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 68-d

A 0°C, se añadió lentamente 1,3-dihidrotiofeno[3,2-d]pirimidino-2,4-diona (1,68 g, 10 mmoles) a un disolvente componente de HNO₃ conc. (15 mL) y H₂SO₄ conc. (15 mL), se agitó durante 1 hora, se añadió agua helada (30 mL), y la mezcla se agitó durante 3 horas adicionales. La mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con agua helada (5 mL×3), se secó a vacío durante 8 horas para proporcionar un sólido de color amarillo **68-d** (1,36 g, rendimiento: 63,8%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=214 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 68-c

Una mezcla del compuesto **68-d** (1,36 g, 6,4 mmoles) y dicloruro fenilfosfónico (15 mL) se calentó a 180°C, se agitó durante 4 horas, la mezcla se enfrió a 90°C. Se añadió lentamente agua (200 mL). La mezcla se enfrió lentamente a 25°C, y se agitó durante 16 horas adicionales. La mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con agua (15 mL×3), se secó a vacío durante 8 horas para proporcionar un sólido de color blanco **68-c** (1,1 g, rendimiento: 72%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=239 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 68-b

Bajo nitrógeno, el compuesto **5-b** (390 mg, 1,0 mmoles), el compuesto **68-c** (240 mg, 1,0 mmoles) y carbonato de potasio (280 mg, 2,0 mmoles) se suspendieron en 1,4-dioxano (8 mL) y agua (2 mL), se añadió Pd(PPh₃)₄ (48 mg, 0,04 mmoles), la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con acetato de etilo (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (10 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=3:1) para proporcionar el compuesto **68-b** (230 mg, rendimiento: 49,6%). LC-MS (ESI): m/z=465 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 68-a

Se añadió ácido trifluoroacético (3 mL) a una solución del compuesto **68-b** (230 mg, 0,5 mmoles) en diclorometano (6 mL) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **68-a** (160 mg, rendimiento: 88%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=365 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 68

A temperatura ambiente, a una solución del compuesto **68-a** (160 mg, 0,44 mmoles) y trietilamina (90 mg, 0,88 mmoles) en diclorometano (6 mL) se le añadió lentamente gota a gota cloruro de etilsulfonilo (65 mg, 0,5 mmoles). Después de agitar durante 3 horas, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 mL×3) y salmuera saturada (20 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **68** (150 mg, rendimiento: 74,5%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=459 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-68

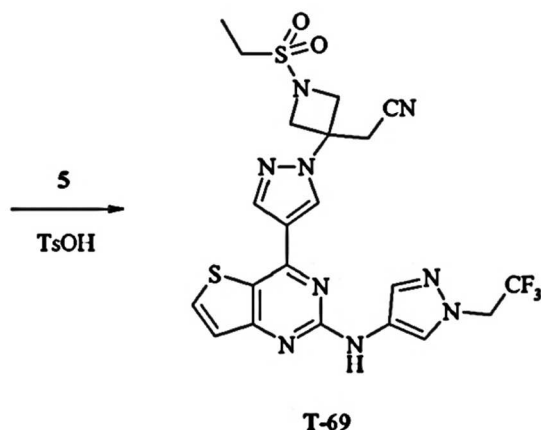
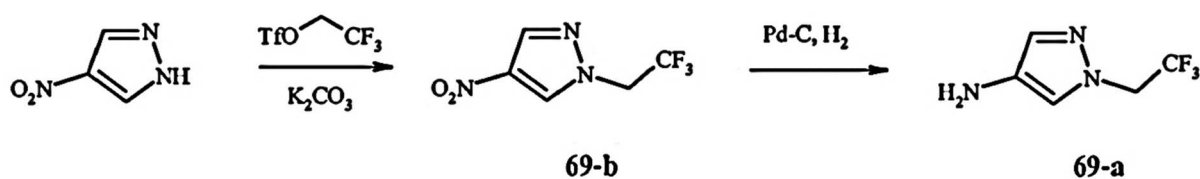
El compuesto **68** (150 mg, 0,33 mmoles) y 1-metil-4-aminopirazol (97 mg, 1,0 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (10 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (190 mg, 1,0 mmoles). La mezcla se calentó a 108°C y se agitó durante 3 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=3:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto **T-68** (36 mg, rendimiento: 21 %). LC-MS (ESI): m/z=518 [M+H]⁺.

RMN H¹ (400MHz, CD₃OD) δ: 8,57 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,50 (d, J=9,2Hz, 2H), 4,20 (d, J=9,2Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,08 (q, J= 7,6Hz, 2H), 1,27 (t, J= 7,6Hz, 3H) ppm

Ejemplo 69

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetónitrilo T-69

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 69-b

Se añadió 4-nitropirazol (1,13 g, 10 mmoles) a una solución de metanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (3,48 g, 15 mmoles) y carbonato de potasio (2,76 g, 20 mmoles) en DMF (10 mL), la mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se trató con agua (100 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL×2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo (20 mL) para proporcionar un sólido de color blanco **69-b** (1,6 g, rendimiento: 82%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=196 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 69-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **69-b** (1,5 g, 7,69 mmoles) en etanol (5 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,15 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo rojizo **69-a** (1,2 g, rendimiento: 95 %), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=166 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-69

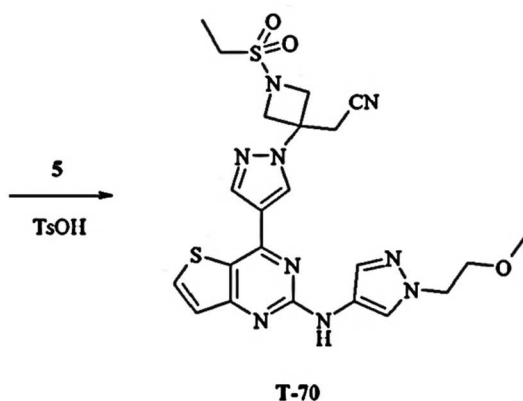
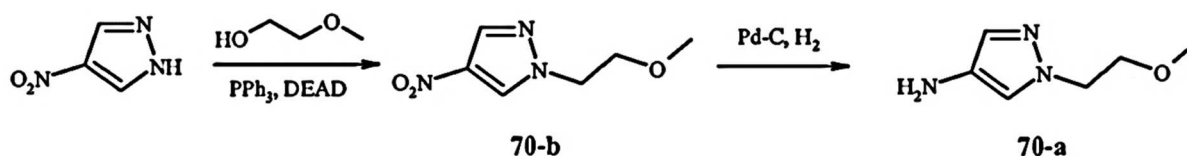
El compuesto **69-a** (176 mg, 1,07 mmoles) y el compuesto **5** (150 mg, 0,36 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (0,5 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (170 mg, 0,89 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 18 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), se extrajo con diclorometano (50 mL×2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (solución cromatográfica: acetato de etilo) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-69** (73 mg, rendimiento: 38 %). LC-MS (ESI): m/z=552 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 8,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,2Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,34 (d, J = 5,2Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,74 (dd, J = 16,8Hz, J = 8,4Hz, 2H), 4,64 (d, J=9Hz, 2H), 4,24 (d, J=9Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,10 (q, J = 7Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7Hz, 3H) ppm

Ejemplo 70

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitrilo T-70

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 70-b

A 0°C, se añadió lentamente DEAD (4,1 g, 19,91 mmoles) a una solución de 4-nitropirazol (1,5 g, 13,27 mmoles), 2-metoxietanol (1,5 g, 19,91 mmoles) y PPh₃ (5,2 g, 19,91 mmoles) en THF anhidro (25 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, a continuación, se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=5:1) para proporcionar un sólido de color blanco **70-b** (1,72 g, rendimiento: 76,1 %). LC-MS (ESI): m/z=198 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 70-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **70-b** (1,7 g, 10 mmoles) en etanol (20 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,2 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo rojizo **70-a** (1,3 g, rendimiento: 93%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=142 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-70

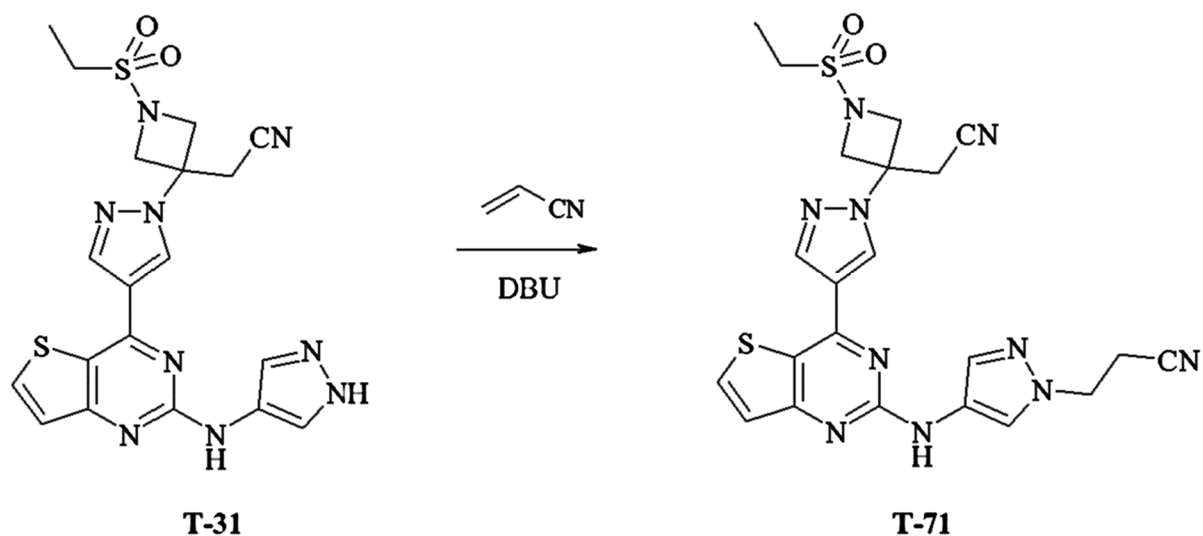
El compuesto **70-a** (151 mg, 1,07 mmoles) y el compuesto **5** (150 mg, 0,36 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (3 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (170 mg, 0,89 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 18 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), se extrajo con diclorometano (50 mL×2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (solución cromatográfica: acetato de etilo) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-70** (55 mg, rendimiento: 30%). LC-MS (ESI): m/z=528 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 8,41 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (d, J=5,2Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27 (d, J=5,2Hz, 1H), 4,62 (d, J=9Hz, 2H), 4,30 (t, J=5,2Hz, 2H), 4,24 (d, J=9Hz, 2H), 3,79 (t, J=5,2Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,09 (q, J=7Hz, 2H), 1,41 (t, J=7Hz, 3H) ppm

Ejemplo 71

3-4-((4-(1-(3-(Cianometil)-1-(etilsulfonyl)azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo T-71

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto T-71

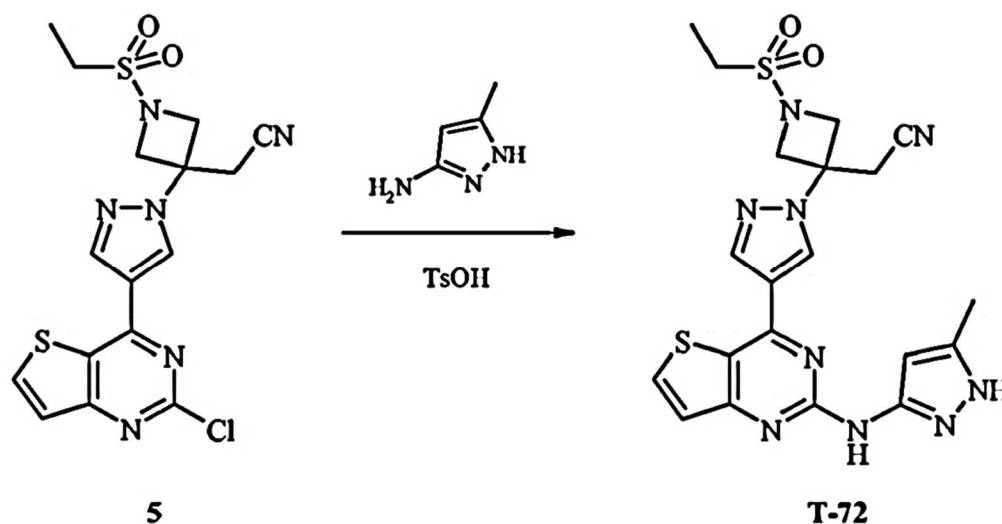
A temperatura ambiente, se añadió DBU (0,1 mL) a una solución del compuesto **T-31** (235 mg, 0,5 mmoles) y acrilonitrilo (50 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (8 mL). Después de agitar durante 3 horas, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=5:1) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **T-71** (38 mg, rendimiento: 14,6%). LC-MS (ESI): $m/z=523$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ : 9,54 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,58 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 4,40 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 4,27 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,25 (q, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J=7,6$ Hz, 3H) ppm

Ejemplo 72

2-(1-(Etilsulfonil)-3-(4-(2-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-il)acetonitrilo T-72

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto T-72

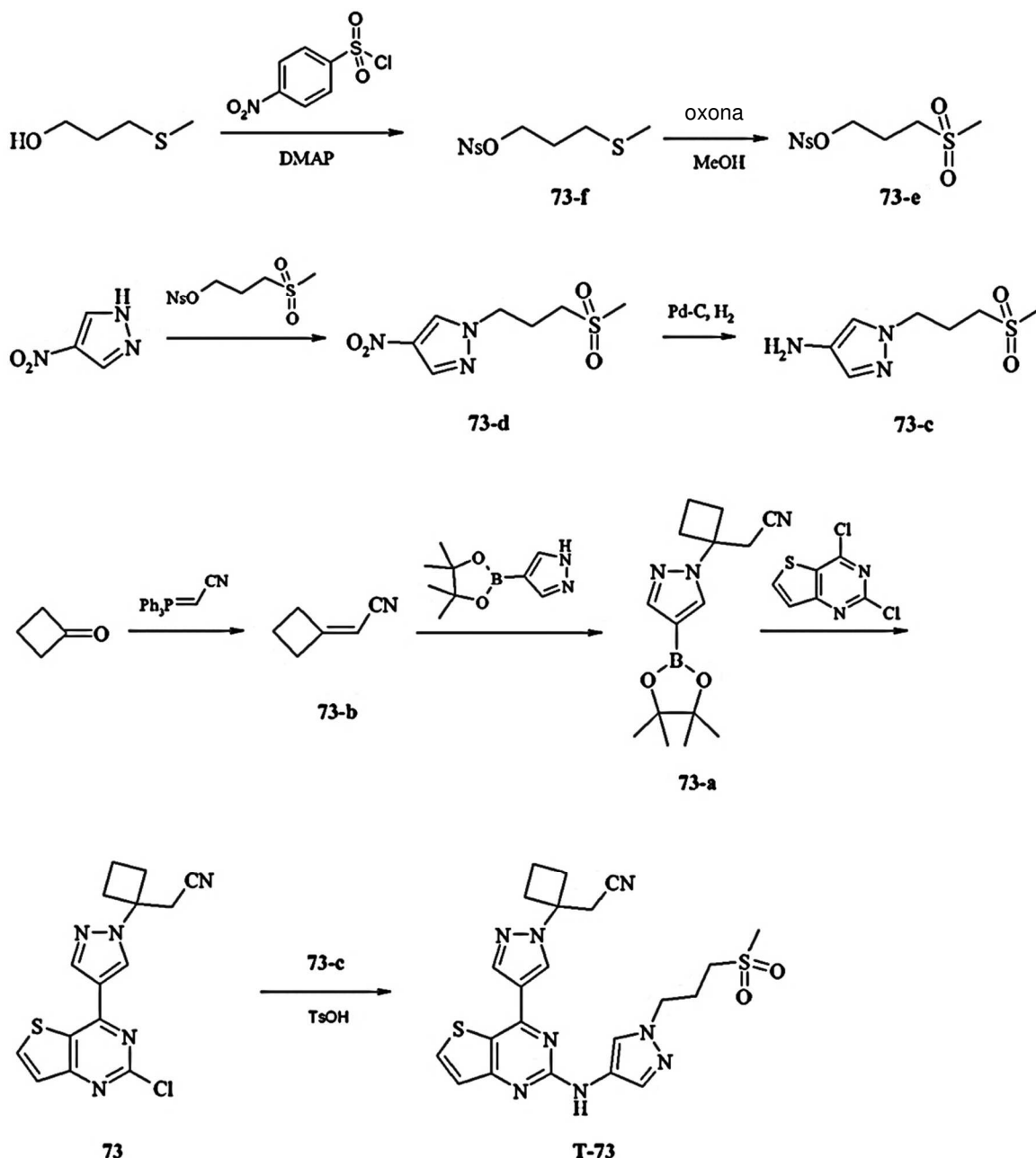
Se disolvieron 5-metil-3-aminopirazol (69 mg, 0,72 mmoles) y el compuesto **5** (100 mg, 0,24 mmoles) en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (91 mg, 0,48 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 48 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 mL), se extrajo con diclorometano (50 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: agua (10 mmol/mL bicarbonato de amonio), acetonitrilo; gradiente: 22%-55%) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-72** (10 mg, rendimiento: 9%). LC-MS (ESI): $m/z=484$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ : 8,71-8,45 (2xs, 1H), 8,37-8,33 (2xs, 1H), 8,04-7,90 (2xd, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 7,90-7,57(2xd, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 7,34 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 6,21-5,93 (2xbr, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,64 (dd, $J=3,6\text{H}$, $J=9,2\text{Hz}$, 2H), 4,26 (dd, $J=9\text{Hz}$, $J=3,6\text{Hz}$, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,42 (m, 3H) ppm

Ejemplo 73

5 2-(1-(4-(2-((1-(3-(Metilsulfonil)propil)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetonitrilo T-73

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 73-f

- 10 A 0°C , una solución de cloruro de *p*-nitrobencenosulfonilo (2,43 g, 11 mmoles) en tolueno (20 mL) se le añadió gota a gota a una solución de 3-(metiltio)propan-1-ol (1,06 g, 10 mmoles) y DMAP (1,46 g, 12 mmoles) en tolueno (20 mL). La mezcla se calentó a 25°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se trató con agua (100 mL), se extrajo con acetato de etilo (100 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=3:1) para proporcionar un sólido de color blanco **73-f** (2 g, rendimiento: 69 %). LC-MS (ESI): $m/z=292$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 15

Preparación del Compuesto 73-e

Se añadió gota a gota a 0°C, una solución de Oxone (9,3 g, 15,12 mmoles) en agua (50 mL) a una solución del compuesto **73-f** (2 g, 6,87 mmoles) en metanol (50 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo se trató con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (100 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **73-e** (1,7 g, rendimiento: 77%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=346$ $[M+Na]^+$.

Preparación del Compuesto 73-d

Se añadió 4-nitropirazol (250 mg, 2,21 mmoles) a una solución del compuesto **73-e** (790 mg, 2,45 mmoles) y carbonato de potasio anhidro (765 mg, 5,54 mmoles) en acetonitrilo (10 mL), la mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con agua (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL×2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo **73-d** (485 mg, rendimiento: 94%). LC-MS (ESI): $m/z=234$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 73-c

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **73-d** (210 mg, 0,91 mmoles) en etanol (5 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,2 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo rojizo **73-c** (171 mg, rendimiento: 93 %), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=204$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 73-b

A temperatura ambiente, se añadió ciclobutanona (2,5 g, 35,7 mmoles) a una solución de cianometilen trifenilfosforano (16,2 g, 53,57 mmoles) en diclorometano (30 mL), la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=10:1) para proporcionar un aceite de color amarillo **73-b** (3 g, rendimiento: 90,3%).

Preparación del Compuesto 73-a

El compuesto **73-b** (1,5 g, 15,79 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (4,6 g, 23,68 mmoles) se disolvieron en acetonitrilo anhidro (50 mL), se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (6,1 g, 40 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se trató con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL×2). La capa acuosa se ajustó a pH=3 con una solución acuosa de HCl (3 N), a continuación, se extrajo con acetato de etilo (50 mL×2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (60 mL×3) y salmuera saturada (60 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro **73-a** (2,6 g, rendimiento: 58%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=288$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 73

Bajo nitrógeno, el compuesto **73-a** (2,6 g, 9,06 mmoles), 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (1,85 g, 9,06 mmoles) y carbonato de sodio (2,9 g, 27,18 mmoles) se suspendieron en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (15 mL), se añadió Pd(dppf)Cl₂ (733 mg, 0,9 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con agua (20 mL), se extrajo con diclorometano (20 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (60 mL×3) y salmuera saturada (60 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (diclorometano : metanol=100:1) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **73** (1,6 g, rendimiento: 53,6%). LC-MS (ESI): $m/z=330$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto T-73

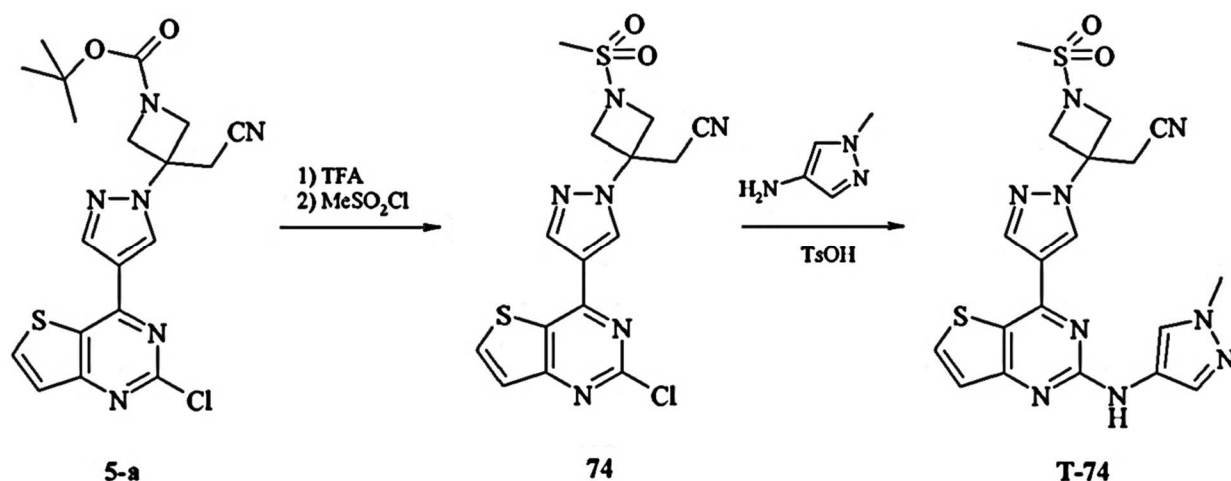
El compuesto **73-c** (46 mg, 0,227 mmoles) y el compuesto **73** (50 mg, 0,152 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (5 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (43 mg, 0,227 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 48 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), se extrajo con diclorometano (50 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante TLC preparativa (solución cromatográfica: acetato de etilo) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-73** (27 mg, rendimiento: 36%). LC-MS (ESI): $m/z=497$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ : 8,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,88 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,32 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,32 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 3,16 (s, 2H), 3,05 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,12 (m, 2H) ppm

Ejemplo 74

5 2-(3-(4-(2-((1-Metil-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo T-74

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 74

- 10 A temperatura ambiente, se añadió ácido trifluoroacético (3 mL) a una solución del compuesto **5-a** (250 mg, 0,58 mmoles) en diclorometano (3 mL) y se agitó durante 3 horas, a continuación, se concentró a presión reducida y el residuo se trató con diclorometano (10 mL) y trietilamina (2 mL). La mezcla se enfrió a continuación, a 0°C , se añadió gota a gota cloruro de metilsulfonilo (100 mg, 0,87 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos
- 15 adicionales, a continuación, se trató con agua (5 mL), se extrajo con diclorometano (5 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=3:1) para proporcionar el compuesto **74** (135 mg, rendimiento: 57%). LC-MS (ESI): $m/z=409$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del Compuesto T-74

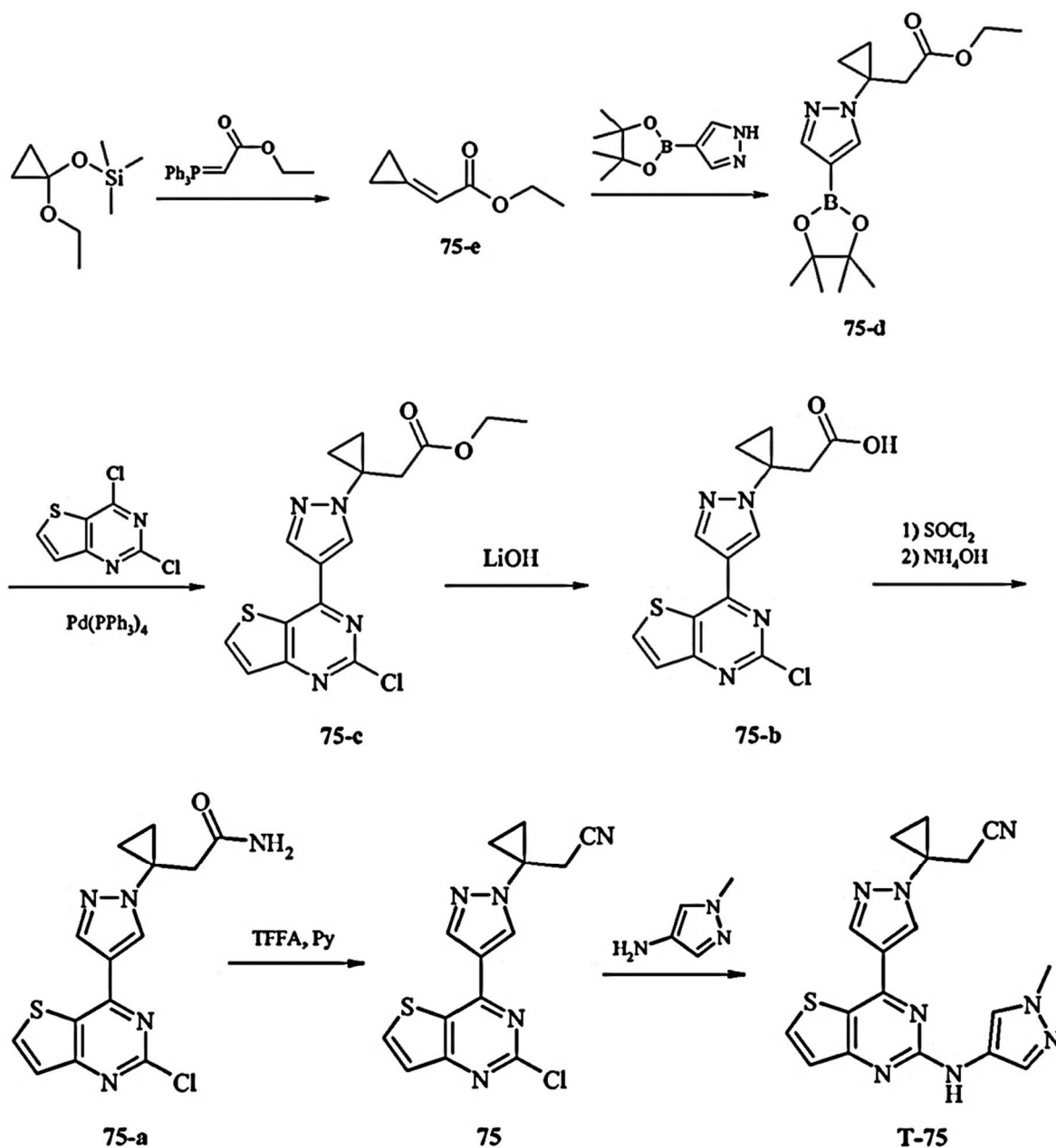
- 20 El compuesto **74** (100 mg, 0,25 mmoles) y 1-metil-4-aminopirazol (71 mg, 0,74 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (2 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (117 mg, 0,62 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 18 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), se extrajo con diclorometano (50 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (solución cromatográfica: acetato de etilo) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-74** (25 mg, rendimiento: 22%). LC-MS (ESI): $m/z=470$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ : 8,45 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,32 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,60 (d, $J=9,2\text{Hz}$, 2H), 4,26 (d, $J=9,6\text{Hz}$, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,01 (s, 3H) ppm

Ejemplo 75

30 2-(1-(4-(2-((1-Metil-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopropil)acetonitrilo T-75

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 75-e

Se añadió ácido benzoico (1,59 g, 1,3 mmoles) a una solución de (1-etoxi-ciclopropoxi)trimetilsilano (17,4 g, 100 mmoles) y (trifenil-fosforaniliden)acetato de etilo (45 g, 130 mmoles) en tolueno (250 mL). La mezcla se agitó a 90°C durante 18 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de gel de sílice (300 g), se lavó con éter de petróleo (1000 mL), el producto filtrado se concentró hasta 100 mL a presión reducida. La solución se utilizó directamente para la siguiente etapa.

Preparación del Compuesto 75-d

La solución de 75-e (100 mL) que se obtuvo a partir de la etapa previa se añadió a una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,9 g, 10 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (1 g, 6,6 mmoles) en acetonitrilo anhidro (200 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (60 mL×3) y salmuera saturada (60 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1) para proporcionar el compuesto 75-d (1,6 g, rendimiento: 50%). LC-MS (ESI): m/z=321 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 75-c

Bajo nitrógeno, se añadió el compuesto **75-d** (1,6 g, 5 mmoles) a una suspensión de 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (1,02 g, 5 mmoles), carbonato de potasio (1,38 g, 10 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (0,56 g, 0,5 mmoles) en 1,4-dioxano (15 mL). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 4 horas, a continuación, se concentró a presión reducida, el residuo se trató con agua (20 mL), se extrajo con diclorometano (20 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (60 mL×3) y salmuera saturada (60 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=2:1 a 1:1) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **75-c** (0,91 g, rendimiento: 50%). LC-MS (ESI): m/z=363 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 75-b

Se añadió LiOH (90 mg, 3,75 mmoles) a una solución del compuesto **75-c** (910 mg, 2,5 mmoles) en un disolvente componente de MeOH (1 mL), THF (4 mL) y agua (1 mL), se agitó durante 1 hora. La mezcla se trató con agua (20 mL) y una solución acuosa de HCl (2 N, 2 mL), se extrajo con acetato de etilo (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **75-b** (0,79 g, rendimiento: 94,6%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=335 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 75-a

Se añadió cloruro de tionilo (2 mL) a una solución del compuesto **75-b** (800 mg, 2,3 mmoles) en tolueno (5 mL), la mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 3 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida. El residuo se trató con hidróxido de amonio (3 mL), se agitó durante 1 hora, a continuación, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (20 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=3:1) para proporcionar el compuesto **75-a** (0,68 g, rendimiento: 88,8%) de color gris. LC-MS (ESI): m/z=334 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 75

A 0°C, se añadió lentamente anhídrido trifluoroacético (430 mg, 2,1 mmoles) a una solución del compuesto **75-a** (680 mg, 2,1 mmoles) y piridina (320 mg, 4,2 mmoles) en diclorometano (10 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora adicional. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), la mezcla se extrajo con diclorometano (20 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=3:1) para proporcionar el compuesto **75** (510 mg, rendimiento: 77%). LC-MS (ESI): m/z=316 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-75

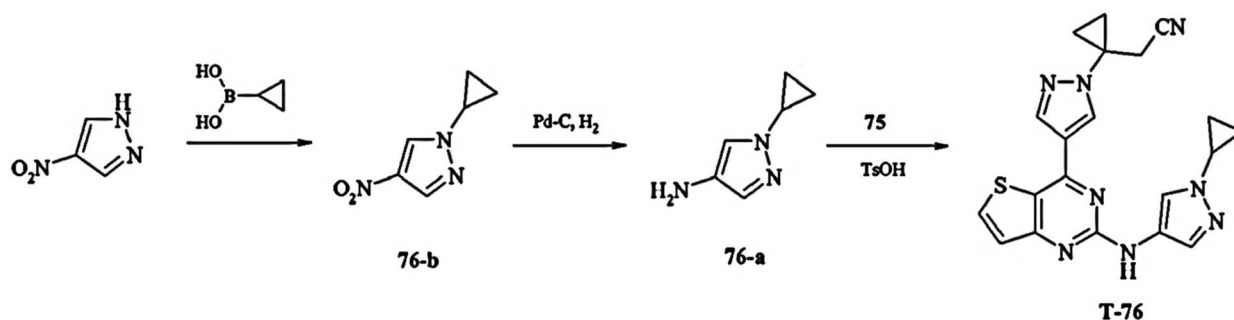
Se disolvieron 1-metil-4-aminopirazol (37 mg, 0,38 mmoles) y el compuesto **75** (100 mg, 0,32 mmoles) en *n*-butanol (10 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (72 mg, 0,38 mmoles). La mezcla se calentó a 108°C y se agitó durante 3 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: agua (10 mmol/mL bicarbonato de amonio), acetonitrilo; gradiente: 26%-78%) para proporcionar el compuesto **T-75** (32 mg, rendimiento: 26,6%). LC-MS (ESI): m/z=377 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ: 8,60 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,11 (d, J=5,6Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (d, J=5,6Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 1,55 (t, J=5,6Hz, 2H), 1,36 (t, J=5,6Hz, 2H) ppm

Ejemplo 76

2-(1-(4-(2-((1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclopropil)acetonitrilo T-76

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 76-b

5 Bajo nitrógeno, se añadió 4-nitropirazol (1,0 g, 8,45 mmoles) a una solución de ácido ciclopropilborónico (1,45 g, 16,9 mmoles), CuSO₄ anhidro (1,55 g, 8,45 mmoles), 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (2,26 g, 8,45 mmoles) y Na₂CO₃ (1,87 g, 16,9 mmoles) en 1,2-dicloroetano (30 mL). La mezcla se agitó a 70°C durante 16 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=8:1) para proporcionar el compuesto **76-b** (740 mg, rendimiento: 55%). LC-MS (ESI): m/z=154 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 76-a

10 Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **76-b** (100 mg, 0,65 mmoles) en metanol (10 mL) se le añadió Pd-C al 10% (30 mg). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se trató con monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (124 mg, 0,65 mmoles). La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un *p*-tosilato del compuesto **76-a**, que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=124 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-76

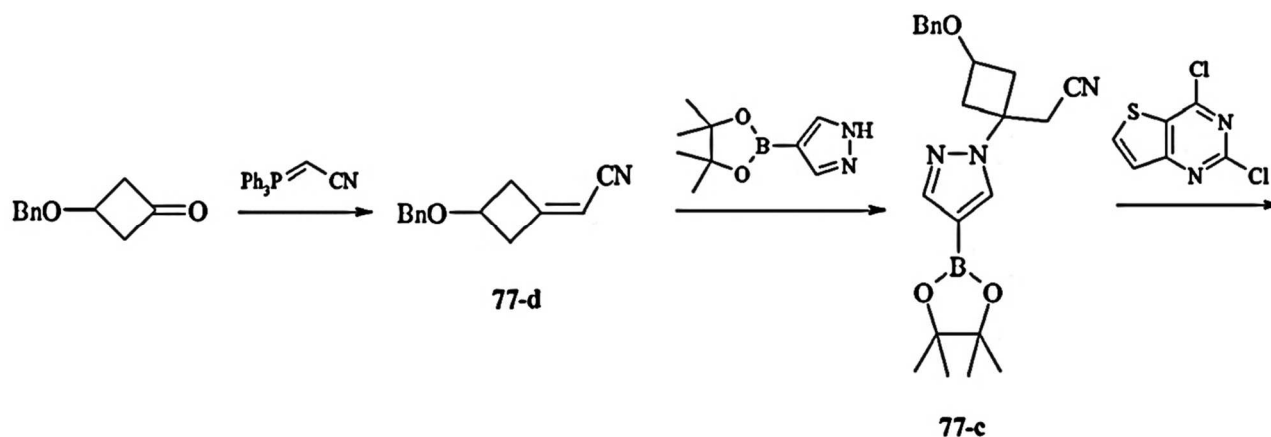
15 El *p*-tosilato del compuesto **76-a** (94 mg, 0,3 mmoles) obtenido a partir de la etapa previa se añadió a una solución del compuesto **75** (100 mg, 0,32 mmoles) en *n*-butanol (3 mL), la mezcla se calentó a 108°C y se agitó durante 3 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1) para proporcionar el compuesto **T-76** (23 mg, rendimiento: 19%). LC-MS (ESI): m/z=403 [M+H]⁺.

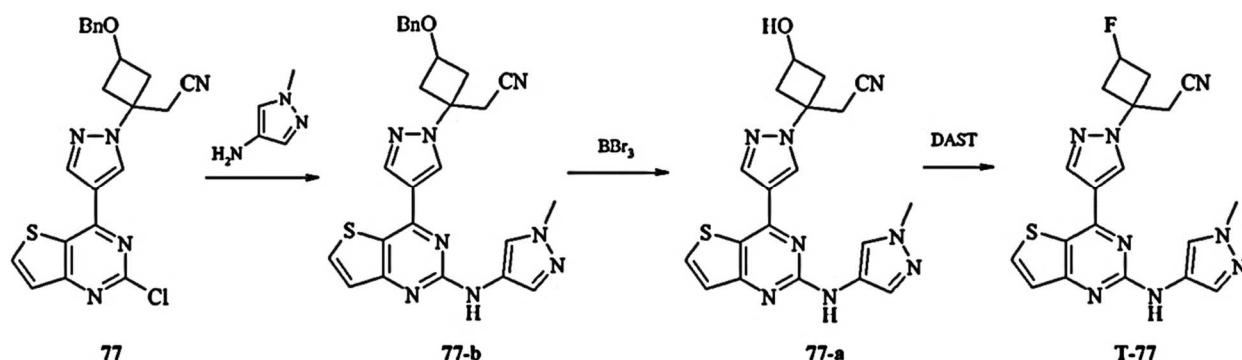
25 RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ: 8,68 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (d, J=5,6Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,38 (d, J=5,6Hz, 1H), 3,72 (m, 3H), 3,20 (s, 2H), 1,56 (t, J=5,6Hz, 2H), 1,37 (t, J=5,6Hz, 2H), 1,19 (m, 2H), 1,11 (m, 2H) ppm

Ejemplo 77

2-(3-Fluoro-1-(4-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciclobutil)acetonitrilo T-77

Ruta sintética:





Preparación del Compuesto 77-d

Se añadió 3-(benciloxi)ciclobutanona (1,0 g, 5,68 mmoles) a una solución de (cianometil)trifenilfosforano (2,6 g, 8,52 mmoles) en tolueno, la mezcla se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=10:1) para proporcionar un aceite incoloro **77-d** (1,1 g, rendimiento: 97%). LC-MS (ESI): $m/z=200$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7,25~7,38 (m, 5H), 5,22 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,91 (m, 2H) ppm

Preparación del Compuesto 77-c

El compuesto **77-d** (1,0 g, 5 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,16 g, 6 mmoles) se disolvieron en acetonitrilo anhidro (10 mL), se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (5 g, 33 mmoles). La mezcla se agitó a 55°C durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL $\times$ 2). La capa acuosa se trató con una solución acuosa de HCl (1 N) para ajustar a pH=5, se extrajo con acetato de etilo (50 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (50 mL $\times$ 3) y salmuera saturada (50 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **77-c** (1,15 g, rendimiento: 58 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=394$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 77

Bajo nitrógeno, el compuesto **77-c** (1,1 g, 2,8 mmoles), 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (0,571 g, 8,51 mmoles) y carbonato de sodio (0,902 g, 8,51 mmoles) se suspendieron en un disolvente componente de 1,4-dioxano (10 mL) y agua (10 mL), se añadió Pd(dppf)Cl₂ (228 mg, 0,28 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se trató con agua (20 mL), se extrajo con diclorometano (20 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (20 mL $\times$ 3) y salmuera saturada (20 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (diclorometano : metanol=100:1) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **77** (1,05 g, rendimiento: 94%). LC-MS (ESI): $m/z=436$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 77-b

Se disolvieron 1-metil-4-aminopirazol (0,667 g, 6,87 mmoles) y el compuesto **77** (1,0 g, 2,29 mmoles) en *n*-butanol (20 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1,31 g, 6,87 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 18 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL), se extrajo con diclorometano (100 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (solución cromatográfica: diclorometano : metanol=100:1) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **77-b** (0,515 g, rendimiento: 45%). LC-MS (ESI): $m/z=497$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto 77-a

A -78°C, se añadió lentamente gota a gota una solución de tribromuro de boro en diclorometano (4 N, 2 mL) a una solución del compuesto **77-b** (510 mg, 1,03 mmoles) en diclorometano (20 mL), a continuación, se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se añadió lentamente a una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL), se extrajo con diclorometano (50 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (diclorometano : metanol=100:1) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **77-a** (98 mg, rendimiento: 24%). LC-MS (ESI): $m/z=407$ $[M+H]^+$.

Preparación del Compuesto T-77

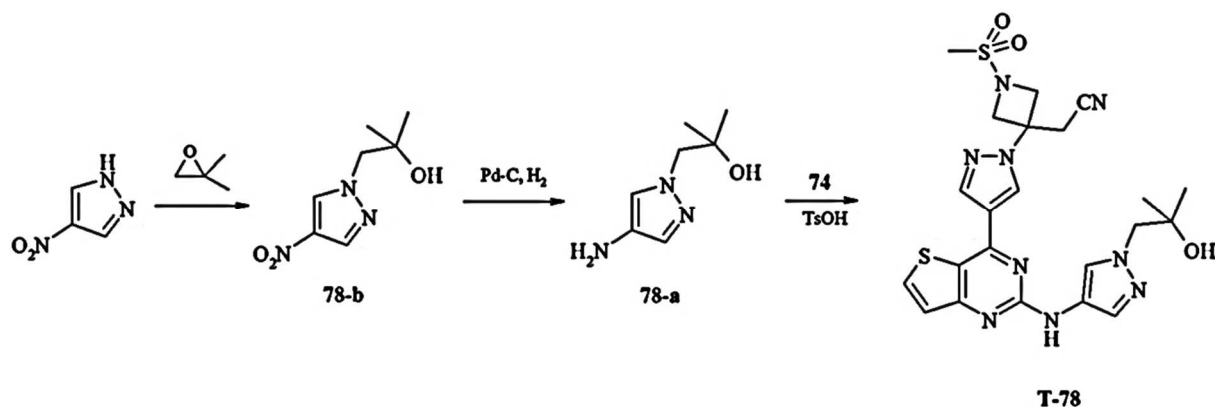
A 0°C, se añadió lentamente DAST (360 mg, 1,62 mmoles) a una solución del compuesto **77-a** (98 mg, 0,24 mmoles) en diclorometano (10 mL), la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos adicionales. La mezcla se diluyó con agua (10 mL), se ajustó a pH = 10 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, a continuación, se extrajo con diclorometano (50 mL×2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: agua (ácido trifluoroacético al 0,05%), acetonitrilo; gradiente: 15%-50%) para proporcionar el compuesto **T-77** (7 mg, rendimiento: 12%). LC-MS (ESI): m/z=409 [M+H]⁺.

RMN H¹ (400MHz, CD₃OD) δ: 8,74 (d, J=0,4Hz, 1H), 8,44 (d, J=6,0Hz, 1H), 8,31 (d, J=5,6Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,38 (d, J=5,2Hz, 1H), 5,13~5,34 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,88 (m, 2H) ppm

Ejemplo 78

2-(3-(4-(2-((1-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)acetonitrilo T-78

Ruta sintética:

**Preparación del Compuesto 78-b**

Se añadió 4-nitropirazol (1,13 g, 10 mmoles) a una solución de 2,2-dimetiloxirano (20 mL) y carbonato de cesio (2 g, 6 mmoles) en acetonitrilo (65 mL), la mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se trató con agua (100 mL), se extrajo con acetato de etilo (100 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1) para proporcionar el compuesto **78-b** (0,99 g, rendimiento: 54%). LC-MS (ESI): m/z=186 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 78-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **78-b** (99 mg, 5,4 mmoles) en metanol (10 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,3 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **78-a** (0,8 g, rendimiento: 95%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=156 [M+H]⁺.

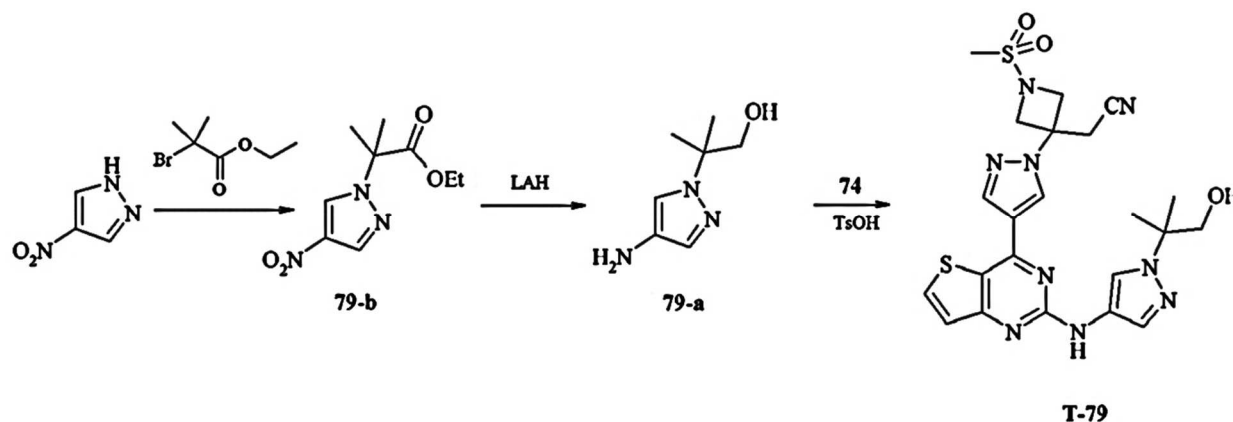
Preparación del Compuesto T-78

El compuesto **78-a** (116 mg, 0,75 mmoles) y el compuesto **74** (210 mg, 0,5 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (5 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (140 mg, 0,75 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 6 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1) para proporcionar el compuesto **T-78** (61 mg, rendimiento: 23%). LC-MS (ESI): m/z=528 [M+H]⁺.

RMN H¹ (400MHz, CD₃OD) δ: 8,73 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (d, J=5,6Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,30 (d, J=5,6Hz, 1H), 4,67 (d, J=9,6Hz, 2H), 4,34 (d, J=9,6Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,23 (s, 6H) ppm

Ejemplo 79

2-(3-(4-(2-((1-(1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-

(metilsulfonil)azetidín-3-il)acetonitrilo T-79**Ruta sintética:****Preparación del Compuesto 79-b**

- 5 Se añadió 4-nitropirazol (1,13 g, 10 mmoles) a una solución de etilo 2-bromoisobutirato (3,88 g, 20 mmoles) y carbonato de cesio (6,5 g, 20 mmoles) en DMF (50 mL), la mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se trató con agua (100 mL), se extrajo con acetato de etilo (100 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=3:1) para proporcionar el compuesto **79-b** (1,7 g, rendimiento: 75%). LC-MS (ESI): m/z=228 [M+H]⁺.
- 10

Preparación del Compuesto 79-a

- A temperatura ambiente, una solución del compuesto **79-b** (1,15 g, 5 mmoles) en THF anhidro (30 mL) se añadió lentamente gota a gota a una solución de LiAlH₄ en THF (1 N, 15 mL, 15 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas, a continuación, se trató en porciones con NaSO₄·10H₂O (3 g). La mezcla se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **79-a** (0,6 g, rendimiento: 77%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=156 [M+H]⁺.
- 15

Preparación del Compuesto T-79

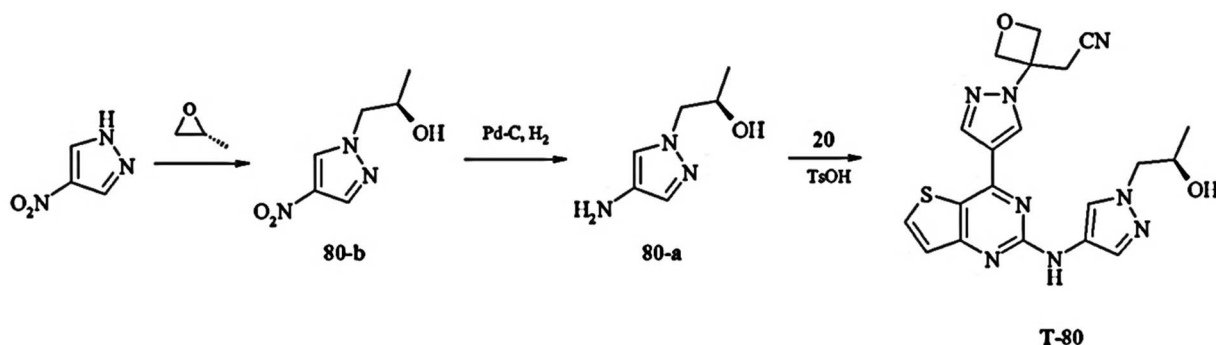
- El compuesto **79-a** (116 mg, 0,75 mmoles) y el compuesto **74** (210 mg, 0,5 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (5 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (140 mg, 0,75 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 6 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1) para proporcionar el compuesto **T-79** (76 mg, rendimiento: 28%). LC-MS (ESI): m/z=528 [M+H]⁺.
- 20
- 25

RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) δ: 8,75 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (d, J=5,6Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,32 (d, J=5,6Hz, 1H), 4,67 (d, J=9,6Hz, 2H), 4,31 (d, J=9,6Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,62 (s, 6H) ppm

Ejemplo 80

- 30 **(R)-2-(3-(4-(2-((1-(2-Hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)oxetan-3-il)acetonitrilo T-80**

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 80-b

Se añadió 4-nitropirazol (2,5 g, 22,12 mmoles) a una mezcla de (R)-epoxipropano (30 mL) y carbonato de cesio (2 g, 6 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (50 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo claro **80-b** (2,5 g, rendimiento: 66%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): m/z=172 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 80-a

Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **80-b** (1,0 g, 5,85 mmoles) en etanol (25 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,2 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 18 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró para proporcionar un aceite de color pardo rojizo **80-a** (0,78 g, rendimiento: 95%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

Preparación del Compuesto T-80

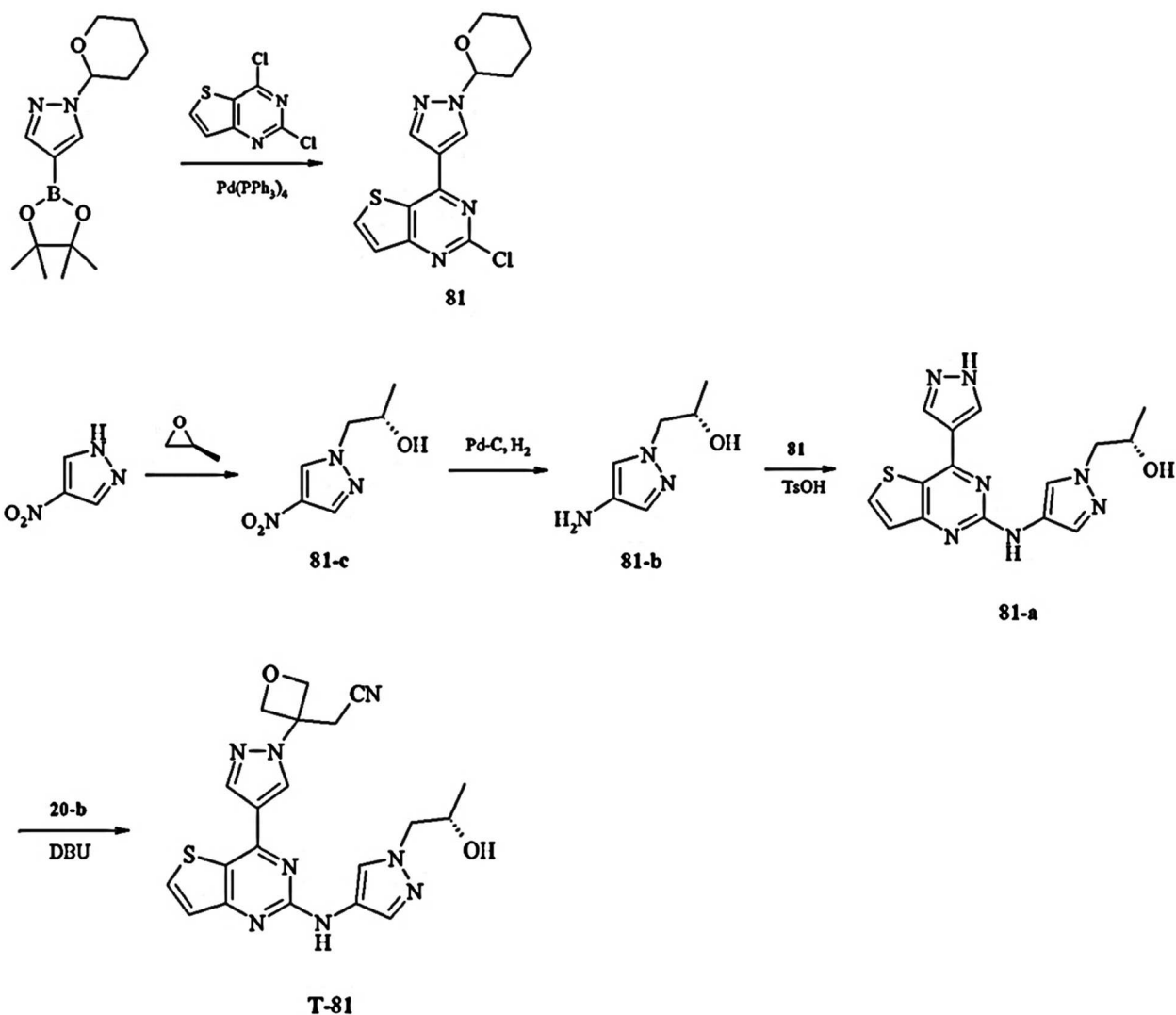
El compuesto **80-a** (179 mg, 1,27 mmoles) y el compuesto **20** (140 mg, 0,43 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (5 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (242 mg, 1,27 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL), se extrajo con diclorometano (100 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: agua (ácido trifluoroacético al 0,05%), acetonitrilo; gradiente: 20%-55%) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **T-80** (25 mg, rendimiento: 14%). LC-MS (ESI): m/z=437 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 8,46 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,88 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,32 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,19 (d, J=7,6Hz, 2H), 4,87 (d, J=7,6Hz, 2H), 4,24 (br, 1H), 4,17~4,21 (m, 1H), 3,97~4,03 (m, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,45 (s, 2H), 1,25 (d, J=6,4Hz, 3H) ppm

Ejemplo 81

(S)-2-(3-(4-(2-((1-(2-Hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)oxetan-3-il)acetonitrilo T-81

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto 81

5 Bajo nitrógeno, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,56 g, 0,5 mmoles) a una suspensión de 1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pirazol (2,8 g, 10 mmoles), 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (2,05 g, 10 mmoles) y carbonato de potasio (2,76 g, 20 mmoles) en 1,4-dioxano (30 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con agua (100 mL), se extrajo con acetato de etilo (100 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=3:1 a 2:1) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **81** (2,8 g, rendimiento: 87,5%). LC-MS (ESI): $m/z=321$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del Compuesto 81-c

15 Se añadió 4-nitropirazol (1,0 g, 8,85 mmoles) a una mezcla de (S)-epoxipropano (3 mL) y carbonato de cesio (1,73 g, 5,31 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (50 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo claro **81-c** (1 g, rendimiento: 66%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=172$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del Compuesto 81-b

20 Bajo hidrógeno (1 atm), a una solución del compuesto **81-c** (1,0 g, 5,85 mmoles) en etanol (25 mL) se le añadió Pd-C al 10% (0,2 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 18 horas, y a continuación, se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo rojizo **81-b** (0,7 g, rendimiento: 85%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

Preparación del Compuesto 81-a

El compuesto **81-b** (397 mg, 2,82 mmoles) y el compuesto **81** (300 mg, 0,94 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (5 mL), se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (555 mg, 2,82 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL), se extrajo con diclorometano (50 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (diclorometano : metanol=100:1) para proporcionar un sólido de color amarillo **81-a** (67 mg, rendimiento: 21%). LC-MS (ESI): *m/z*=341 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto T-81

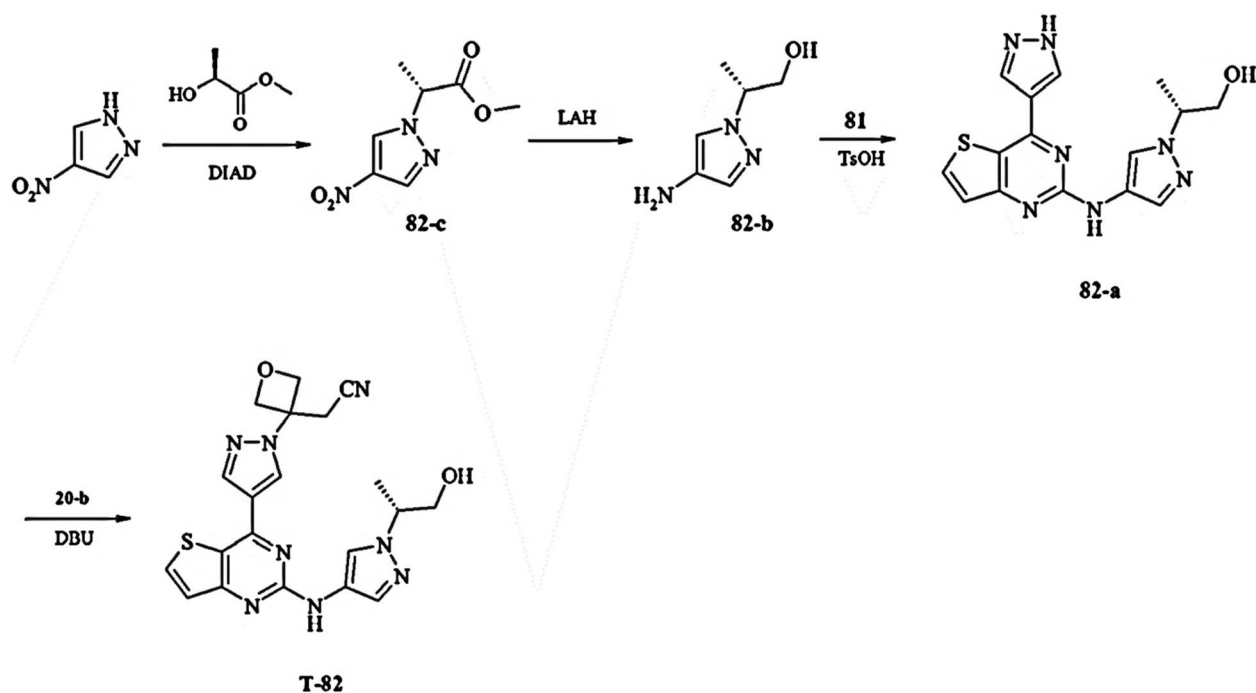
El compuesto **81-a** (67 mg, 0,29 mmoles) y el compuesto **20-b** (31 mg, 0,32 mmoles) se disolvieron en acetonitrilo anhidro (1 mL), se añadió DBU (0,1 g, 0,6 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo se trató con agua (50 mL), se extrajo con diclorometano (50 mL×2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (solución cromatográfica: acetato de etilo) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **T-81** (21 mg, rendimiento: 26%). LC-MS (ESI): *m/z*=437 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 8,44 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,54 (d, J=0,4Hz, 1H), 7,31 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,19 (d, J=7,6Hz, 2H), 4,87 (d, J=7,6Hz, 2H), 4,16~4,21 (m, 2H), 3,97~4,02 (m, 2H), 3,55 (br, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,26 (d, J=6,4Hz, 3H) ppm

Ejemplo 82

(R)-2-(3-(4-(2-((1-(1-Hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)oxetan-3-il)acetonitrilo T-82

Ruta sintética:

**Preparación del Compuesto 82-c**

A 25°C, se añadió lentamente DIAD (10,8 g, 53,1 mmoles) a una solución de 4-nitropirazol (5 g, 44,2 mmoles), L-lactato de metilo (5,1 g, 48,6 mmoles) y PPh₃ (13,9 g, 53,1 mmoles) en THF anhidro (100 mL). Después de agitar durante 3 horas, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=10:1) para proporcionar el compuesto **82-c** (6,6 g, rendimiento: 74%). LC-MS (ESI): *m/z*=200 [M+H]⁺.

Preparación del Compuesto 82-b

A temperatura ambiente, compuesto **82-c** (2,0 g, 10 mmoles) se añadió lentamente gota a gota a una solución de LiAlH_4 in THF (1 N, 26,3 mL, 26,3 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas, a continuación, se trató en porciones con $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (3 g). La mezcla se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **82-b** (1,1 g, rendimiento: 78%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=142$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del Compuesto 82-a

El compuesto **82-b** (140 mg, 1 mmol) y el compuesto **81** (320 mg, 1 mmol) se disolvieron en *n*-butanol (5 mL), se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (190 mg, 1 mmol). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 6 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1) para proporcionar un sólido de color amarillo **82-a** (38 mg, rendimiento: 10,6%). LC-MS (ESI): $m/z=342$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

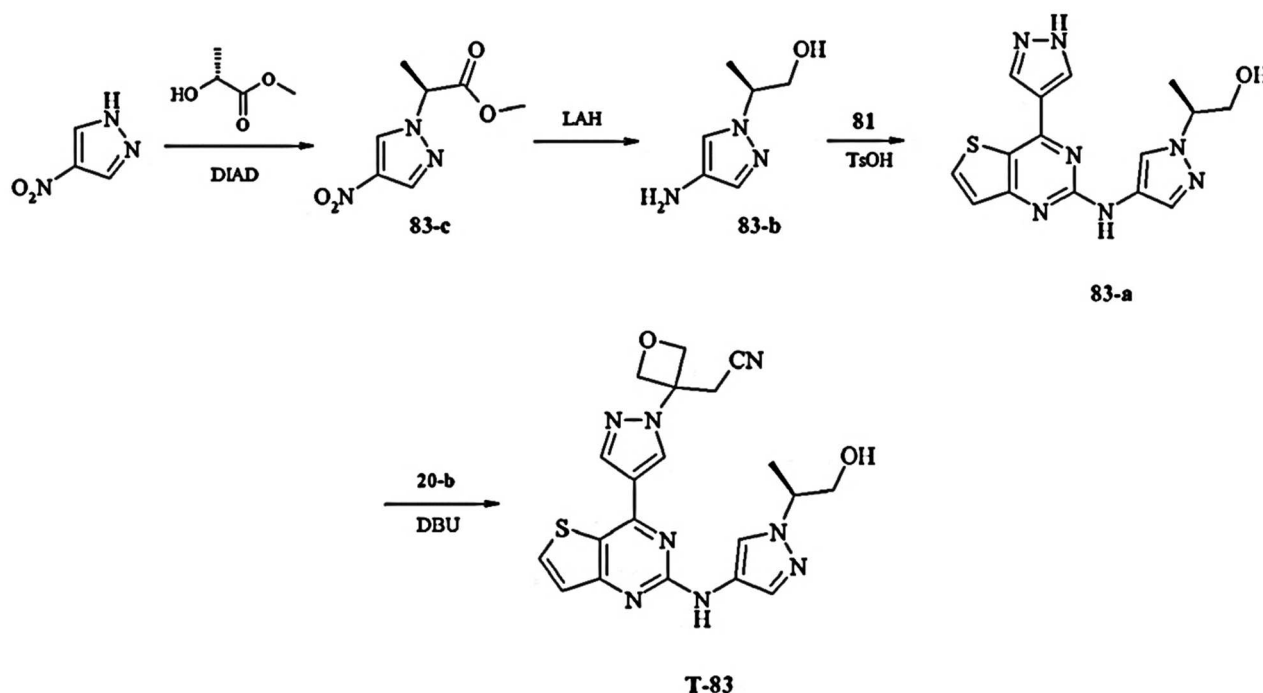
Preparación del Compuesto T-82

El compuesto **82-a** (38 mg, 0,106 mmoles) y el compuesto **20-b** (11 mg, 0,106 mmoles) se disolvieron en acetonitrilo anhidro (3 mL), se añadió DBU (100 mg, 0,6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se trató con agua (50 mL), se extrajo con diclorometano (50 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: agua (10mmol/mL bicarbonato de amonio), acetonitrilo; gradiente: 15%-45%) para proporcionar un sólido de color amarillo claro **T-82** (13 mg, rendimiento: 28%). LC-MS (ESI): $m/z=437$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400MHz, CD_3OD) δ : 8,72 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,13 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,32 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 5,24 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 4,95 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,53 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H) ppm

Ejemplo 83

(S)-2-(3-(4-(2-((1-(1-Hidroxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)oxetan-3-il)acetonitrilo **T-83**

Ruta sintética:**Preparación del Compuesto 83-c**

A 25°C , se añadió lentamente DIAD (10,8 g, 53,1 mmoles) a una solución de 4-nitropirazol (5 g, 44,2 mmoles), D-

lactato de metilo (5,1 g, 48,6 mmoles) y PPh_3 (13,9 g, 53,1 mmoles) en THF anhidro (100 mL). Después de agitar durante 3 horas, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=10:1) para proporcionar el compuesto **83-c** (6,2 g, rendimiento: 70%). LC-MS (ESI): $m/z=200$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Preparación del Compuesto 83-b

A temperatura ambiente, el compuesto **83-c** (2,0 g, 10 mmoles) se añadió lentamente a una solución de LiAlH_4 in THF (1 N, 26,3 mL, 26,3 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas, a continuación, se trató en porciones con $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (3 g). La mezcla se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **83-b** (1,0 g, rendimiento: 71%), que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LC-MS (ESI): $m/z=142$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del Compuesto 83-a

El compuesto **83-b** (140 mg, 1 mmol) y el compuesto **81** (320 mg, 1 mmol) se disolvieron en *n*-butanol (5 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (190 mg, 1 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 6 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1) para proporcionar un sólido de color amarillo **83-a** (76 mg, rendimiento: 22,3%). LC-MS (ESI): $m/z=342$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Preparación del Compuesto T-83

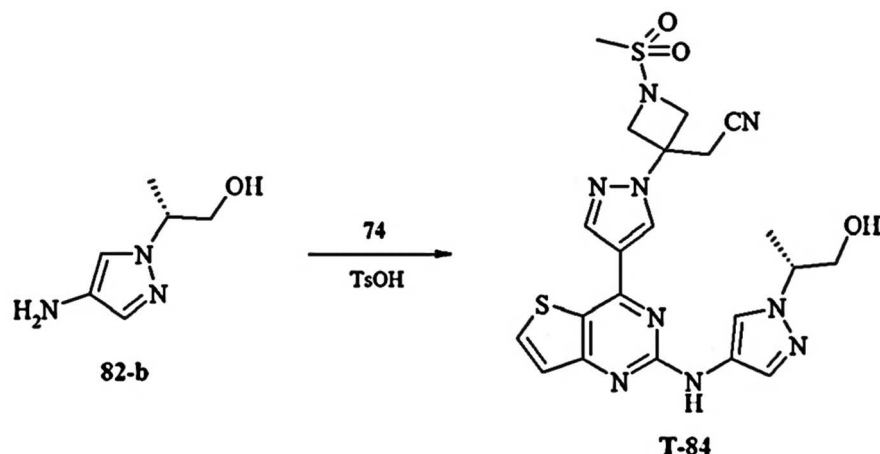
El compuesto **83-a** (76 mg, 0,223 mmoles) y el compuesto **20-b** (21 mg, 0,223 mmoles) se disolvieron en acetonitrilo anhidro (5 mL), se añadió DBU (100 mg, 0,6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se trató con agua (50 mL), se extrajo con diclorometano (50 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (solución cromatográfica: acetato de etilo) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-83** (56 mg, rendimiento: 57,6%). LC-MS (ESI): $m/z=437$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400MHz, CD_3OD) δ : 8,72 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,13 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,33 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 5,24 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 4,95 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 1,55 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H) ppm

30 Ejemplo 84

(R)-2-(3-(4-(2-((1-(1-Hidroxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)acetonitrilo T-84

Ruta sintética:



35 Preparación del Compuesto T-84

El compuesto **74** (210 mg, 0,5 mmoles) y el compuesto **82-b** (70 mg, 0,5 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (5 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (100 mg, 0,5 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 6 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron,

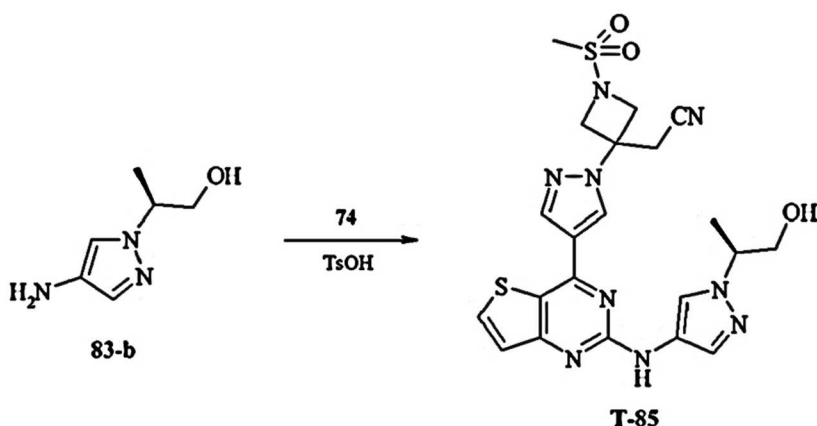
el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo=1:1) para proporcionar el compuesto **T-84** (100 mg, rendimiento: 38%). LC-MS (ESI): $m/z=514$ $[M+H]^+$.

5 RMN ^1H (400MHz, CD_3OD) δ : 8,83 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,27 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,37 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 4,68 (d, $J=9,6$ Hz, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,37 (d, $J=9,6$ Hz, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,54 (d, $J=6,8$ Hz, 3H) ppm

Ejemplo 85

(S)-2-(3-(4-(2-((1-(1-Hidroxipropan-2-il)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo T-85

10 **Ruta sintética:**



Preparación del Compuesto T-85

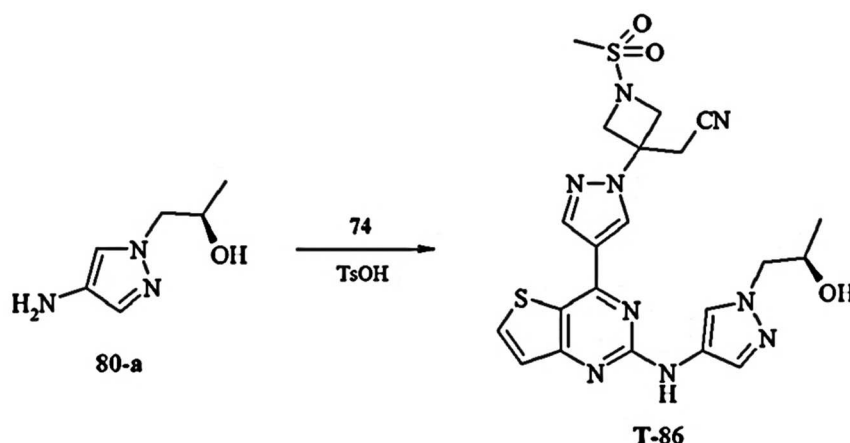
El compuesto **74** (210 mg, 0,5 mmoles) y el compuesto **83-b** (70 mg, 0,5 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (5 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (100 mg, 0,5 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 6 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se trató con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL), se extrajo con diclorometano (10 mL $\times$ 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase móvil: agua (ácido trifluoroacético al 0,05%), acetonitrilo; gradiente: 15%-65%) para proporcionar el compuesto **T-85** (80 mg, rendimiento: 32%). LC-MS (ESI): $m/z=514$ $[M+H]^+$.

20 RMN ^1H (400MHz, CD_3OD) δ : 8,82 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,37 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 4,68 (d, $J=9,6$ Hz, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,36 (d, $J=9,6$ Hz, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,54 (d, $J=6,8$ Hz, 3H) ppm

Ejemplo 86

25 **(R)-2-(3-(4-(2-((1-(2-Hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo T-86**

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto T-86

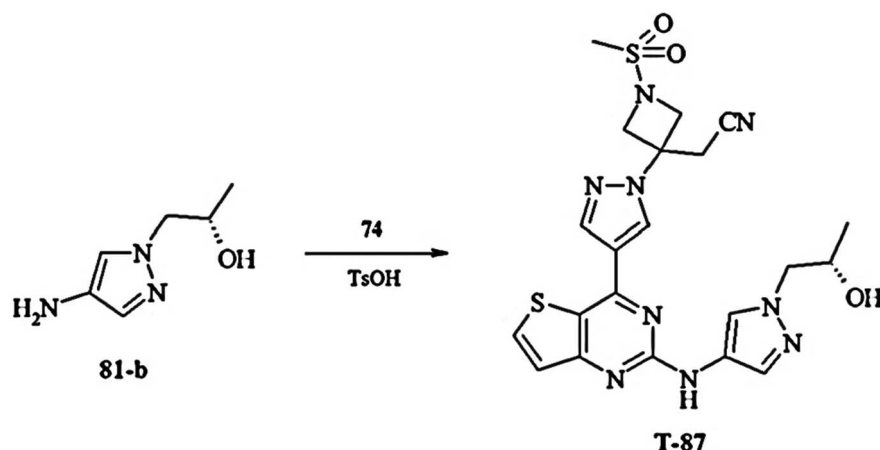
El compuesto **80-a** (311 mg, 2,21 mmoles) y el compuesto **74** (300 mg, 0,74 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (10 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (349 mg, 1,84 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL), se extrajo con diclorometano (50 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (acetato de etilo) para proporcionar un sólido de color amarillo **T-86** (115 mg, rendimiento: 31%). LC-MS (ESI): *m/z*=514 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 8,47 (d, J=0,4Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,57 (d, J=0,4Hz, 1H), 7,31 (d, J=5,6Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,61 (d, J=7,6Hz, 2H), 4,26 (d, J=7,6Hz, 2H), 4,03~4,18 (m, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,26 (d, J=6,4Hz, 3H) ppm

Ejemplo 87

(S)-2-(3-(4-(2-((1-(2-Hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)amino)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)acetonitrilo T-87

Ruta sintética:



Preparación del Compuesto T-87

El compuesto **81-b** (311 mg, 2,21 mmoles) y el compuesto **74** (300 mg, 0,74 mmoles) se disolvieron en *n*-butanol (10 mL), se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (349 mg, 1,84 mmoles). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó durante 16 horas, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se trató con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL), se extrajo con diclorometano (50 mL×3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación, se filtraron, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (acetato de etilo) para proporcionar un aceite de color amarillo **T-87** (65 mg, rendimiento: 17%). LC-MS (ESI): *m/z*=514 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 8,47 (d, J=0,4Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,57 (d, J=0,4Hz,

1H), 7,31 (d, J=5,6Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,61 (d, J=7,6Hz, 2H), 4,26 (d, J=7,6Hz, 2H), 4,03~4,18 (m, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,26 (d, J=6,4Hz, 3H) ppm

Experimento sobre el efecto

Efecto biológico: ensayo de CI_{50} de la actividad inhibidora enzimática de JAK 1,2,3 intracitoplásmicas

5 Etapas experimentales:

1. Preparación de tampón

Solución tampón de JAK1: HEPES 25 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0,01%, Triton 0,01 M. Solución tampón de JAK2,3: HEPES 50 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0,0015%.

10 2. El compuesto se formuló en DMSO al 100% a un gradiente de concentración, se depositó en una placa de 384 pocillos con una concentración final de DMSO de 2%.

3. Las enzimas JAK2,3 se diluyeron para que tuvieran una concentración óptima con el siguiente tampón: HEPES 50 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0,0015%, DTT 2 mM. La enzima JAK1 se diluyó para que tuviera una concentración óptima con el siguiente tampón: HEPES 25 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0,01%, DTT 2 mM, Triton 0,01M. A continuación, se transfirieron a una placa de 384 pocillos y se incubaron con el compuesto durante un cierto tiempo.

15 4. El sustrato de JAK2,3 se diluyó para que tuviera una concentración óptima con el siguiente tampón: HEPES 50 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0,0015%, $MgCl_2$ 10 mM, Km adenosina trifosfato. El sustrato de JAK1 se diluyó para que tuviera una concentración óptima con el siguiente tampón: HEPES 25 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0,01%, $MgCl_2$ 10 mM, Triton 0,01 M. Se añadió Km adenosina trifosfato a placas de 384 pocillos para iniciar las reacciones, y las reacciones se llevaron a cabo a 28°C durante 1 hora.

20 5. Realizar la lectura de las tasas de conversión por medio de Caliper Reader, y calcular la tasa de inhibición según el promedio de dos pruebas.

Resultados

La actividad biológica para los compuestos de la presente invención se sometió a prueba de acuerdo con el método descrito anteriormente, los resultados se enumeran más abajo (tabla 1):

25 Tabla 1: Resultados para el ensayo de actividad inhibidora enzimática de JAK 1,2,3 de los compuestos en la presente invención

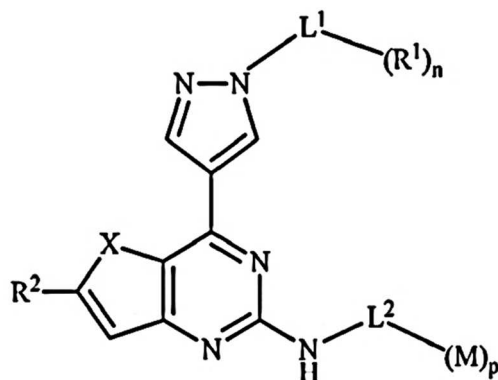
Compuesto	JAK 1	JAK 2	JAK 3
T-01	n.d.	D	D
T-02	n.d.	B	D
T-03	n.d.	A	D
T-04	n.d.	A	D
T-05	B	A	B
T-06	n.d.	D	D
T-07	A	A	B
T-08	n.d.	A	B
T-09	B	A	B
T-10	A	A	B
T-11	B	A	D
T-12	A	A	B
T-13	C	B	C
T-14	C	A	D
T-15	A	A	B
T-16	D	D	D
T-17	D	D	D
T-18	B	A	C
T-19	B	A	B
T-20	B	A	C
T-21	B	A	B
T-22	D	A	D
T-23	D	D	D
T-24	n.d.	A	D
T-25	A	A	B
T-26	A	A	B
T-27	n.d.	D	D

T-28	D	D	D
T-29	B	A	D
T-30	B	A	B
T-31	A	A	B
T-32	A	A	A
T-33	A	A	B
T-34	B	A	B
T-35	A	A	B
T-36	B	A	A
T-37	A	A	A
T-38	A	A	A
T-39	B	A	A
T-40	A	A	A
T-41	A	A	A
T-42	C	B	D
T-43	B	A	B
T-44	B	A	B
T-45	A	A	B
T-46	B	A	C
T-47	C	C	D
T-48	D	B	D
T-49	C	A	C
T-50	C	A	C
T-51	A	A	A
T-52	A	A	B
T-53	B	A	A
T-54	B	A	B
T-55	D	D	D
T-56	D	D	D
T-57	B	A	B
T-58	A	A	B
T-59	A	A	B
T-60	A	A	A
T-61	A	A	A
T-62	B	A	B
T-63	C	A	C
T-64	A	A	A
T-65	A	A	B
T-66	A	A	A
T-67	B	A	A
T-68	D	B	D
T-69	A	A	B
T-70	A	A	A
T-71	A	A	A
T-72	A	A	A
T-73	B	A	B
T-74	A	A	A
T-75	B	A	B
T-76	B	A	B
T-77	B	A	B
T-78	A	A	A
T-79	A	A	A
T-80	B	A	B
T-81	B	A	B
T-82	B	A	B
T-83	A	A	B
T-84	A	A	A
T-85	A	A	A
T-86	A	A	A
T-87	A	A	A

En la tabla 1, "n.d." indica: no detectado, "A" indica: $Cl_{50} \leq 50nM$, "B" indica: $50 nM < Cl_{50} \leq 500nM$, "C" indica: $500 nM < Cl_{50} \leq 1000nM$, "D" indica: $1000 nM < Cl_{50}$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



IV-1-1

5 en donde:

X es O, o S;

L¹ es un enlace químico, un alquilo, un alquileno, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo; en donde el alquilo, alquileno, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar sustituidos independientemente con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, un ciano, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, cicloalquil(C₃-C₆)sulfonilo, un acilo, un cicloalquilo y un heterocicloalquilo;

L² es un alquilo, un acilo, un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, un arilo o un heteroarilo;

M es un halógeno, un alquilo, un alquileno, un cicloalquilo, un alcoxi, un heterocicloalquilo, un arilo, un heteroarilo, un ciano, un sulfonilo o un acilo; en donde el alquilo, alquileno, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, sulfonilo o acilo pueden estar sustituidos independientemente con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un amino, un acilamino, un nitro, un carboxilo, un sulfonilo, un acilo, un alcoxi, un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, un arilo y un heteroarilo;

R¹ es un hidrógeno, un deuterio, un halógeno, un ciano, un alquilo, un cicloalquilo, un sulfonilo, un "alquil-NH-CO-" o un "alquil-NHSO₂-"; en donde el alquilo puede estar sustituido con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un amino, un nitro, un carboxilo, un sulfonilo, un acilo, un alcoxi, un cicloalquilo, un alqueno y un alquino;

R² se selecciona independientemente entre un hidrógeno, un deuterio, un halógeno y un alquilo;

n es 1, 2, 3 o 4;

p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

2. El compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 1, en donde:

X es O, o S

R¹ es un hidrógeno, un alquilo o un halógeno; en donde el alquilo es sustituido con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un amino, un nitro, un carboxilo, un sulfonilo y un acilo;

R² es un hidrógeno, un deuterio, un halógeno o un alquilo;

30 n es 1 o 2;

p es 0 o 1.

3. El compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 1, en donde:

cuando R¹ es un halógeno, el halógeno es F, Cl, Br o I;

- y/o, cuando R² es un halógeno, el halógeno es F, Cl, Br o I;
- y/o, cuando L¹ es un alquilo, el alquilo es un alquilo C₁-C₄;
- o, cuando L¹ es un cicloalquilo, el cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₆;
- 5 cuando L¹ es un heterocicloalquilo, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₃-C₆ que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno o un heterocicloalquilo C₃-C₆ que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno;
- cuando el alquilo, alquileno, cicloalquilo o heterocicloalquilo definidos en L¹ es sustituido con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un cicloalquilo, el cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₆;
- cuando el alquilo, alquileno, cicloalquilo o heterocicloalquilo definidos en L¹ es sustituido con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un acilo, el acilo es un formilo o un alquil(C₁-C₄)acilo;
- 10 cuando el alquilo, alquileno, cicloalquilo o heterocicloalquilo definidos en L¹ es sustituido con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, el halógeno es F, Cl, Br o I;
- el alquilo definido en R¹ es un alquilo C₁-C₄;
- cuando R² es un alquilo, el alquilo es un alquilo C₁-C₄.
- 15 4. El compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 1, en donde:
- cuando L² es un alquilo, el alquilo es un alquilo C₁-C₄;
- cuando L² es un cicloalquilo, el cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₆;
- cuando L² es un heterocicloalquilo, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₃-C₆ que contiene de 1 a 4 átomos de oxígeno y/o nitrógeno;
- 20 cuando L² es un arilo, el arilo es un arilo C₆-C₁₀;
- cuando L² es un heteroarilo, el heteroarilo es un heteroarilo C₃-C₁₀ que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno.
5. El compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 1, en donde:
- cuando M es un halógeno, el halógeno es flúor;
- 25 cuando M es un alquilo, el alquilo es un alquilo C₁-C₆;
- cuando M es un cicloalquilo, el cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₆;
- cuando M es un alcoxi, el alcoxi es un alcoxi C₁-C₄ sustituido con un heterocicloalquilo; el heterocicloalquilo no está sustituido adicionalmente; o el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₂-C₁₀ que contiene de 1 a 4 átomos de oxígeno y/o nitrógeno;
- 30 cuando M es un heterocicloalquilo, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₃-C₈ que contiene de 1 a 4 átomos de oxígeno y/o nitrógeno.
6. El compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 1, en donde:
- cuando M es un arilo, el arilo es un arilo C₆-C₁₀;
- 35 cuando M es un alquilo, un alquileno, un cicloalquilo, un alcoxi, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un sulfonilo o un acilo sustituido con un halógeno, el halógeno es F, Cl, Br o I;
- cuando M es un alquilo, un alquileno, un cicloalquilo, un alcoxi, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un sulfonilo o un acilo sustituido con un alcoxi, el alcoxi es un alcoxi C₁-C₆;
- cuando M es un alquilo, un alquileno, un cicloalquilo, un alcoxi, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un sulfonilo o un acilo sustituido con un cicloalquilo, el cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₆;
- 40 cuando M es un alquilo, un alquileno, un cicloalquilo, un alcoxi, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un sulfonilo o un acilo sustituido con un heterocicloalquilo, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₃-C₈ que contiene de 1 a 4 átomos de oxígeno y/o nitrógeno.
7. El compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 3, en donde:

cuando el alquilo, alquilenos, cicloalquilo o heterocicloalquilo definidos en L¹ es sustituido con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un cicloalquilo, el cicloalquilo C₃-C₆ es un ciclopropilo;

5 cuando el alquilo, alquilenos, cicloalquilo o heterocicloalquilo definidos en L¹ es sustituido con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un alquil(C₁-C₆)sulfonilo, el alquil(C₁-C₆)sulfonilo es un alquil(C₁-C₃)sulfonilo;

cuando el alquilo, alquilenos, cicloalquilo o heterocicloalquilo definidos en L¹ es sustituido con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un alquil(C₁-C₄)acilo, el alquil(C₁-C₄)acilo es un alquil(C₂)acilo;

cuando L¹ es un cicloalquilo C₃-C₆, el cicloalquilo C₃-C₆ es un ciclopropilo.

10 8. El compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 4, en donde:

cuando L² es un alquilo C₁-C₄, el alquilo C₁-C₄ es un metilo;

cuando L² es un cicloalquilo C₃-C₆, el cicloalquilo C₃-C₆ es un ciclopropilo o un ciclohexilo;

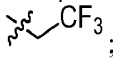
cuando L² es un heterocicloalquilo, el heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₃-C₆ que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno;

15 cuando L² es un arilo C₆-C₁₀, el arilo C₆-C₁₀ es un fenilo;

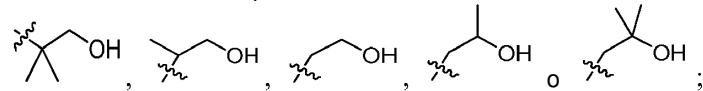
cuando L² es un heteroarilo C₃-C₁₀, el heteroarilo C₃-C₁₀ es un heteroarilo C₄-C₈ que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno.

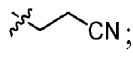
9. El compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 5, en donde:

20 cuando M es un alquilo C₁-C₆, el alquilo C₁-C₆ es un metilo, un etilo, un propilo o un isopropilo;

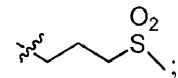
cuando M es un alquilo C₁-C₆ sustituido con un halógeno, el alquilo C₁-C₆ sustituido con un halógeno es un trifluorometilo o ;

cuando M es un alquilo C₁-C₆ sustituido con un hidroxilo, el alquilo C₁-C₆ sustituido con un hidroxilo es



25 cuando M es un alquilo C₁-C₆ sustituido con un ciano, el alquilo C₁-C₆ sustituido con un ciano es ;

cuando M es un alquilo C₁-C₆ sustituido con un metilsulfonilo, el alquilo C₁-C₆ sustituido con un metilsulfonilo es



cuando M es un alquilo, un alquilenos, un cicloalquilo, un alcoxi, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un sulfonilo o un acilo sustituido con un alcoxi C₁-C₆, el alcoxi C₁-C₆ es un alcoxi C₁-C₃;

30 cuando M es un alcoxi C₁-C₄ sustituido con un heterocicloalquilo C₂-C₁₀, el alcoxi C₁-C₄ es un alcoxi C₂;

cuando M es un alcoxi C₁-C₄ sustituido con un heterocicloalquilo C₂-C₁₀, el heterocicloalquilo C₂-C₁₀ es un heterocicloalquilo C₃-C₈ que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno y/o nitrógeno;

cuando M es un heterocicloalquilo C₃-C₈, el heterocicloalquilo C₃-C₈ es un heterocicloalquilo C₄-C₆ que contiene de 1 a 4 átomos de oxígeno y/o nitrógeno.

35 10. El compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 6, en donde:

cuando M es un arilo C₆-C₁₀, el arilo C₆-C₁₀ es un fenilo;

cuando M es un alquilo, un alquilenos, un alcoxi, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un sulfonilo o un acilo sustituido con un cicloalquilo C₃-C₆, el cicloalquilo C₃-C₆ es un ciclopropilo;

40 cuando M es un alcoxi C₁-C₄ sustituido con un heterocicloalquilo C₂-C₁₀, el heterocicloalquilo C₂-C₁₀ es un

heterocicloalquilo C₄-C₆ que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno y/o nitrógeno.

11. El compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 8, en donde:

cuando L² es un heterocicloalquilo C₃-C₆, el heterocicloalquilo C₃-C₆ es un tetrahidropiraniilo;

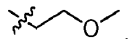
- 5 cuando L² es un heteroarilo C₄-C₈, el heteroarilo C₄-C₈ es un pirazolilo, un imidazolilo, un piridilo, un benzimidazolilo, a benzopirazolilo, un piridazinilo o un pirimidinilo.

12. El compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 9, en donde:

- 10 cuando M es un alcoxi C₂ sustituido con un heterocicloalquilo C₂-C₁₀, el heterocicloalquilo C₂-C₁₀ es un heterocicloalquilo C₃-C₈ que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno y/o nitrógeno;

cuando M es un heterocicloalquilo C₄-C₆, el heterocicloalquilo C₄-C₆ es un morfolinilo, un tetrahidropiraniilo, un azetidiniilo, un piperidilo, un oxetanilo, un tetrazolilo, un piperazinilo o un pirrolidinilo;

cuando M es un alquilo C₁-C₆ sustituido con un alcoxi C₁-C₃, el alquilo C₁-C₆ sustituido con un alcoxi C₁-C₃ es



- 15 13. El compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 12, en donde:

cuando M es un alcoxi C₂ sustituido con un heterocicloalquilo C₂-C₁₀, el heterocicloalquilo C₂-C₁₀ es un heterocicloalquilo C₃-C₈ que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno y/o nitrógeno.

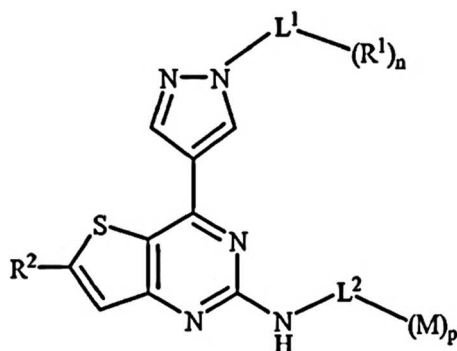
- 20 14. El compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 13, en donde:

cuando un alcoxi C₂ definido en M está sustituido con un heterocicloalquilo C₄-C₆, el heterocicloalquilo C₄-C₆ es un morfolinilo o un pirrolidinilo.

15. El compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 13, en donde:

- 25 cuando M es un alcoxi C₂ sustituido con un heterocicloalquilo C₄-C₆, el heterocicloalquilo C₄-C₆ es un morfolinilo, un tetrahidropiraniilo, un azetidiniilo, un piperidilo, un oxetanilo, un piperazinilo o un pirrolidinilo.

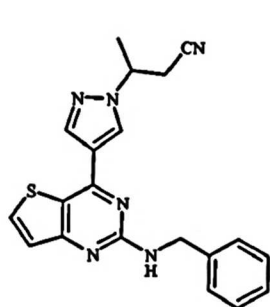
16. El compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula IV-1-1 tiene la estructura representada por la fórmula V-1-1,



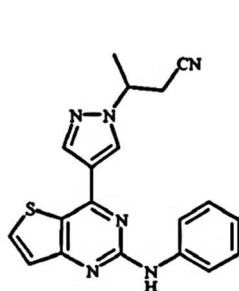
V-1-1

- 30 en donde, cada una de las letras y los sustituyentes tiene el significado proporcionado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

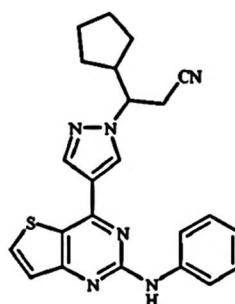
- 35 17. El compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el compuesto representado por la fórmula IV-1-1 se selecciona del grupo que consiste en



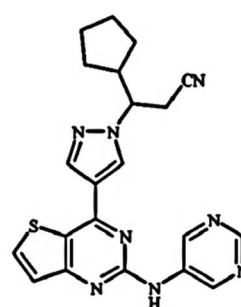
T-01



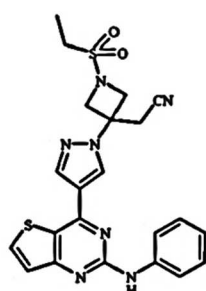
T-02



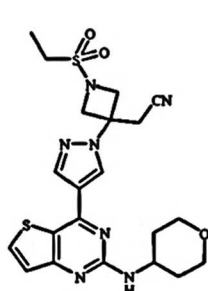
T-03



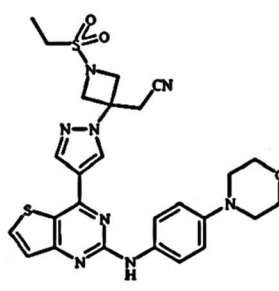
T-04



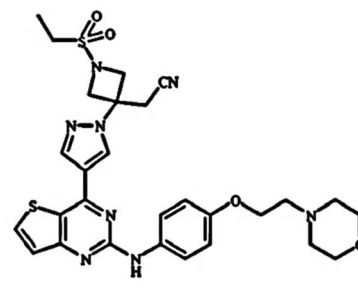
T-05



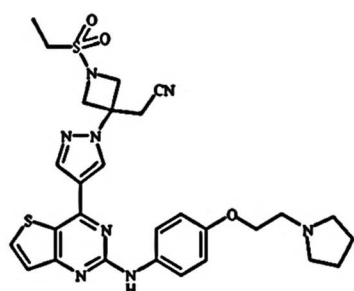
T-06



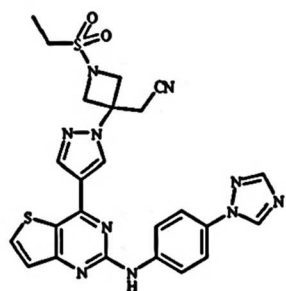
T-07



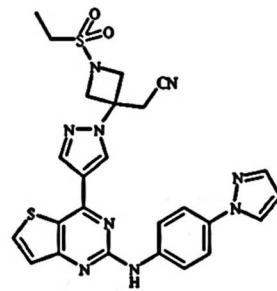
T-08



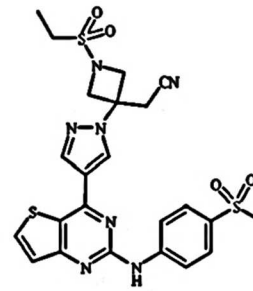
T-09



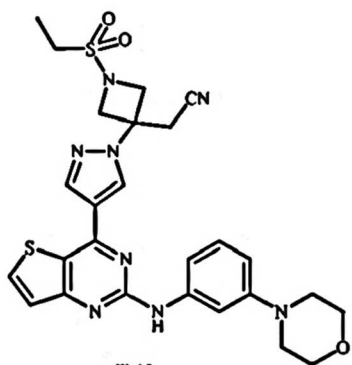
T-10



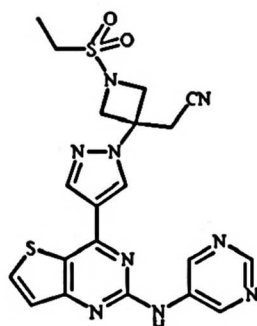
T-11



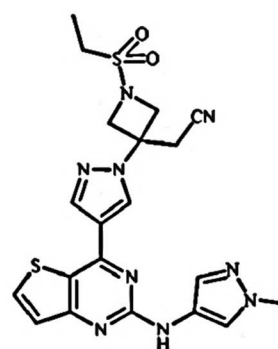
T-12



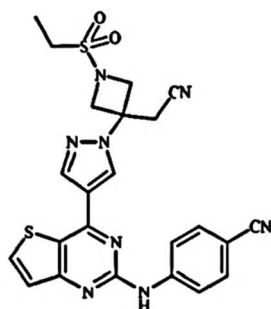
T-13



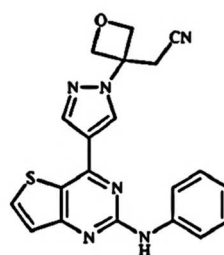
T-14



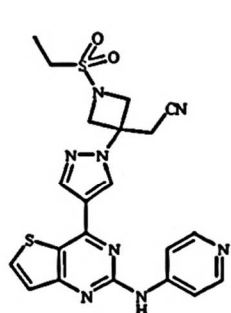
T-15



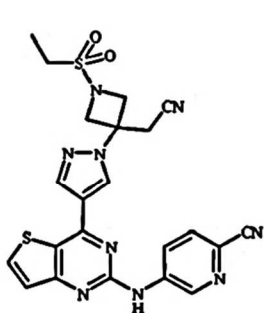
T-19



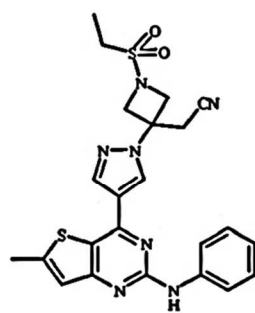
T-20



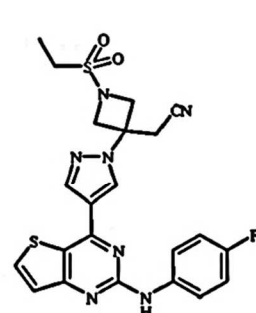
T-21



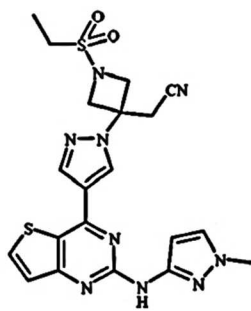
T-22



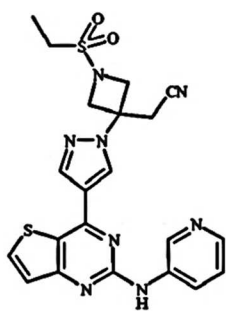
T-23



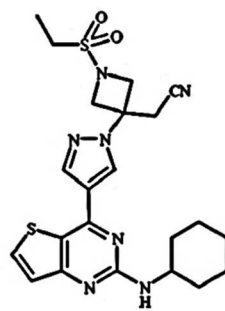
T-24



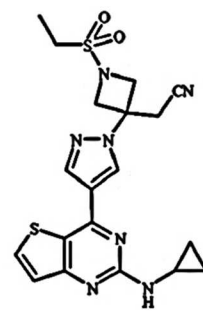
T-25



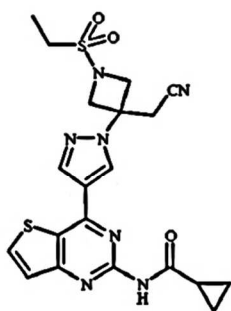
T-26



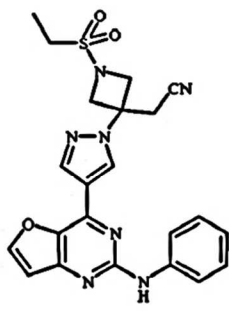
T-27



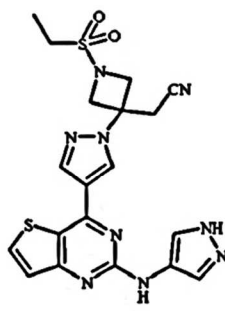
T-28



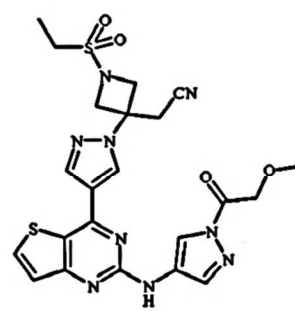
T-29



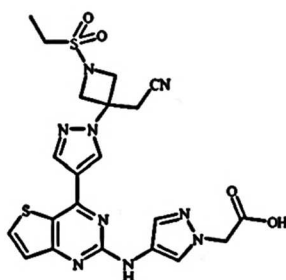
T-30



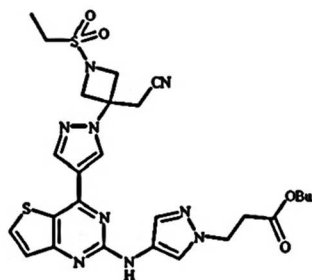
T-31



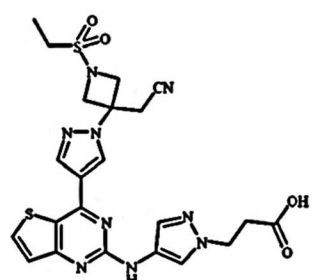
T-32



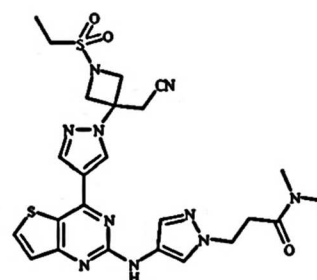
T-33



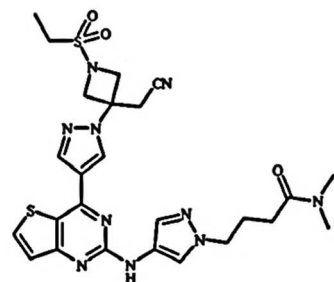
T-34



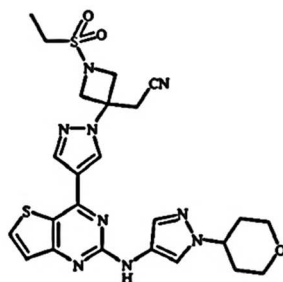
T-35



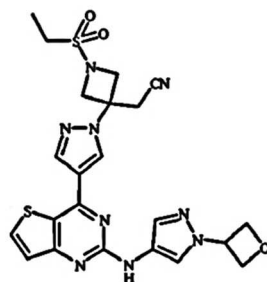
T-36



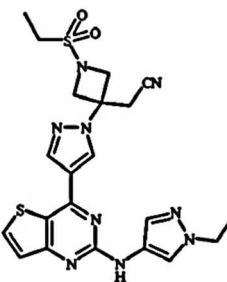
T-37



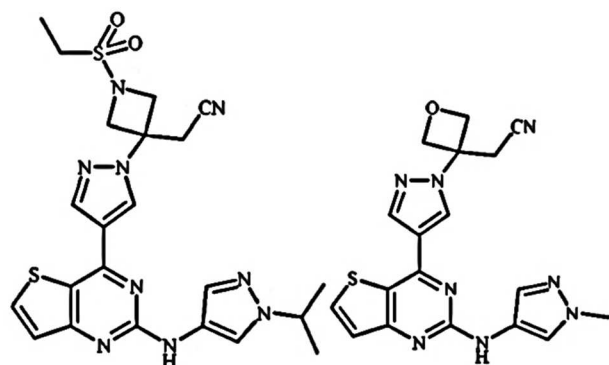
T-38



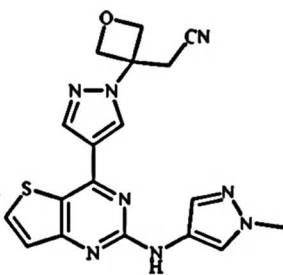
T-39



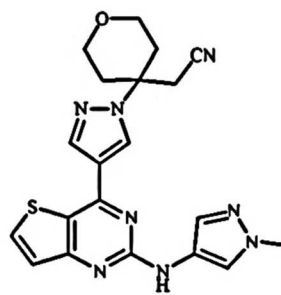
T-40



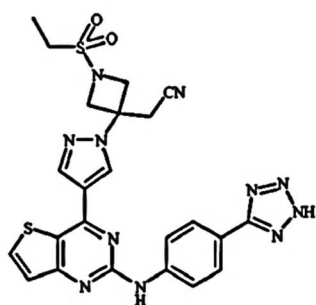
T-41



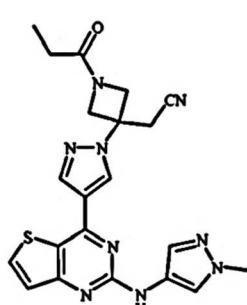
T-43



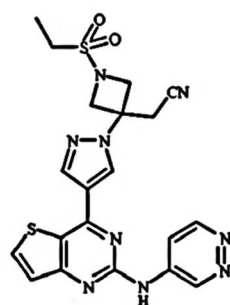
T-44



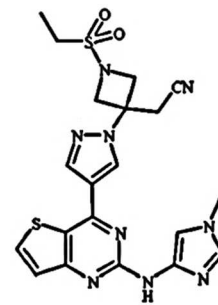
T-45



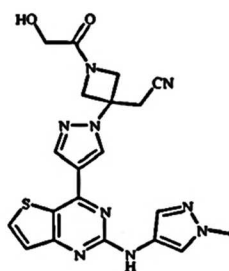
T-46



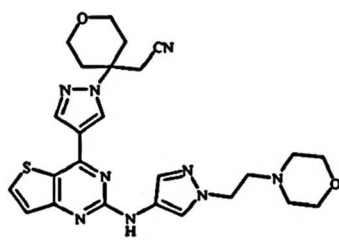
T-47



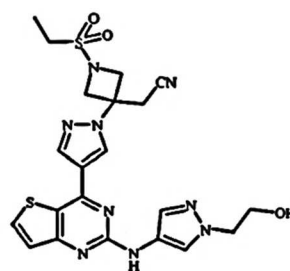
T-48



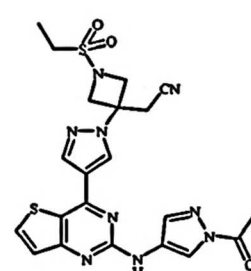
T-49



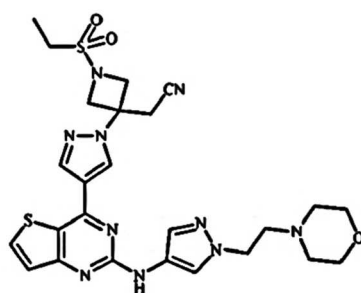
T-50



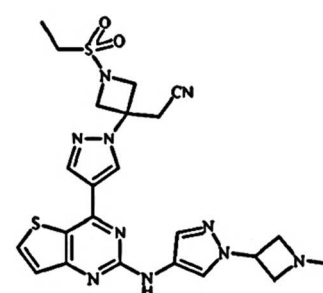
T-51



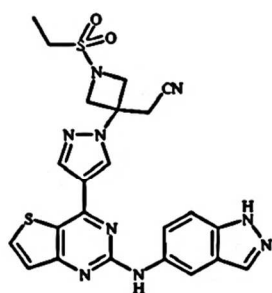
T-52



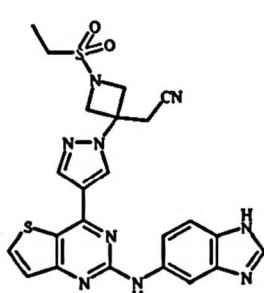
T-53



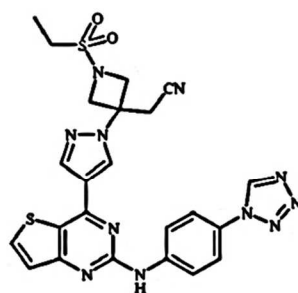
T-54



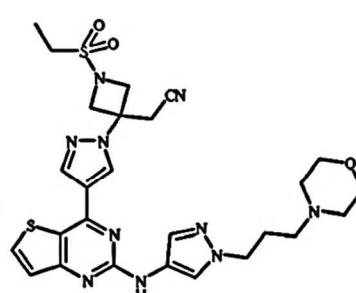
T-57



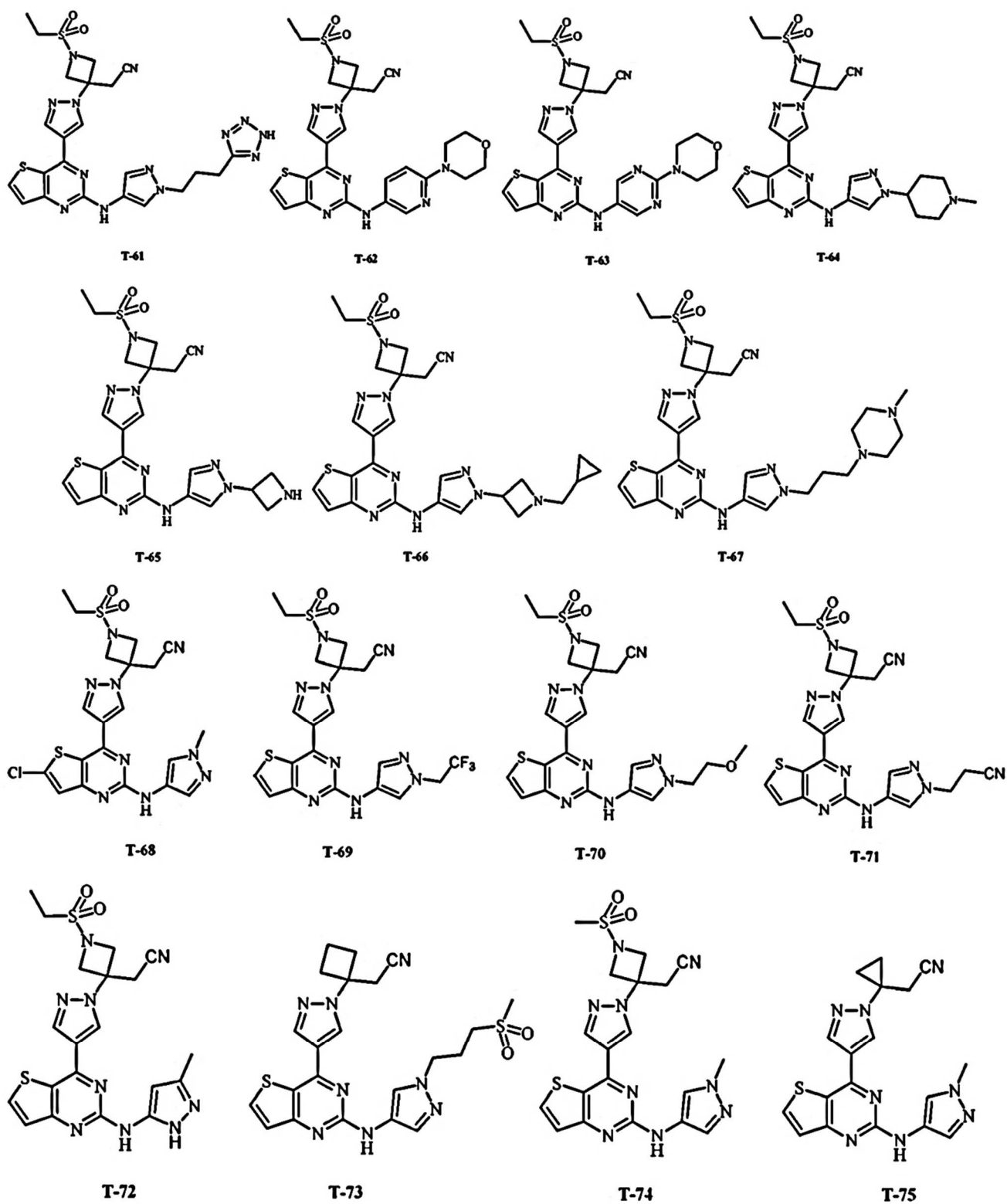
T-58

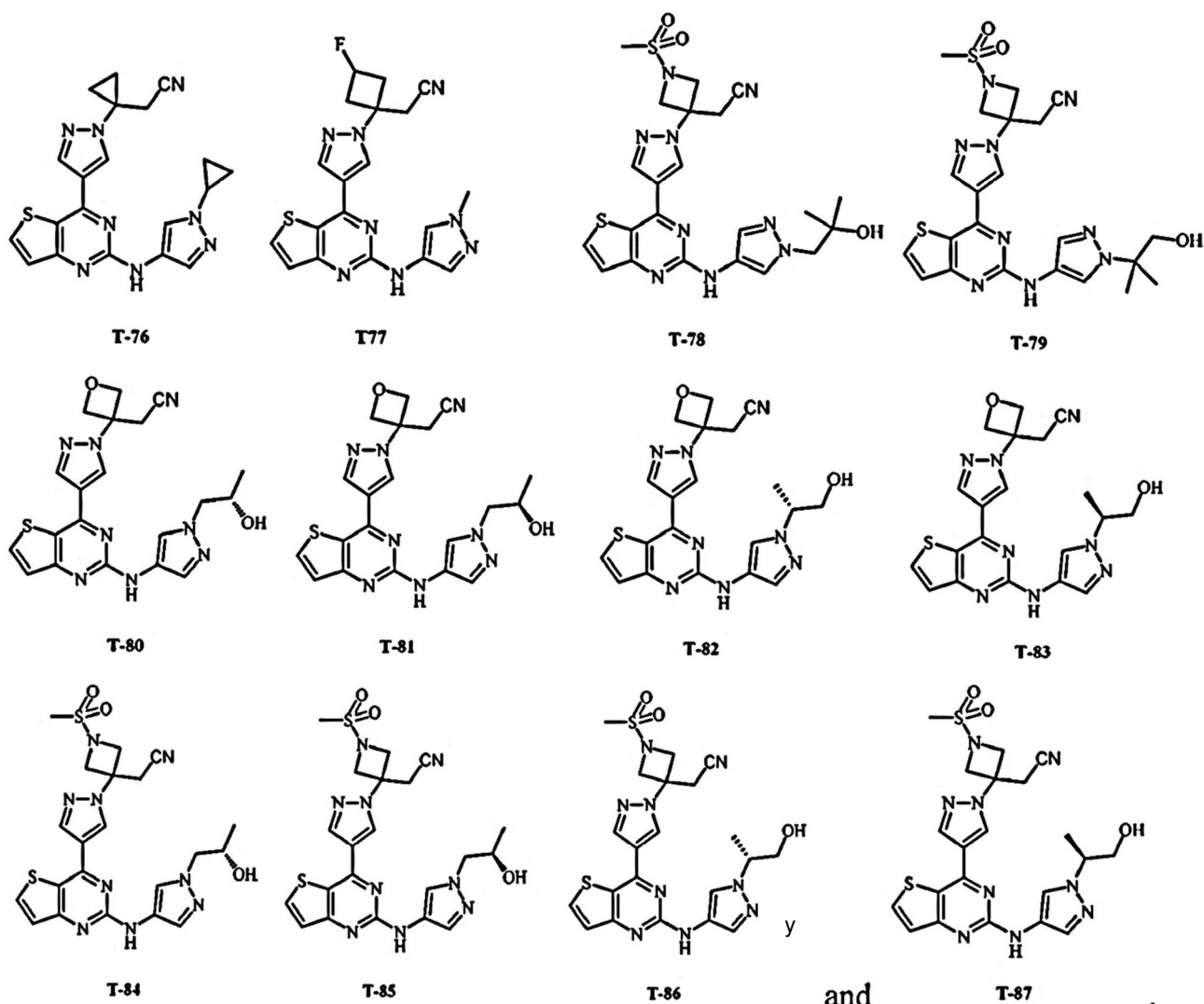


T-59

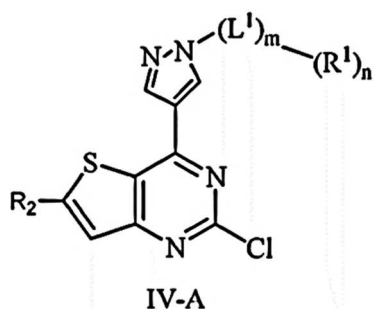


T-60





18. Un compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-A,



en donde:

L¹ es un enlace químico, un alquilo, un alquilenio, un cicloalquilo o un heterocicloalquilo; en donde el alquilo, alquilenio, cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden estar sustituidos independientemente con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, un ciano, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, cicloalquil(C₃-C₆)sulfonilo, un acilo, un cicloalquilo y un heterocicloalquilo;

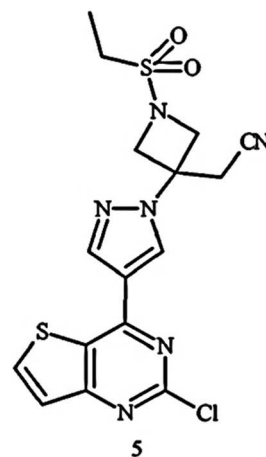
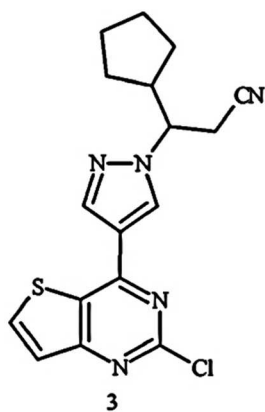
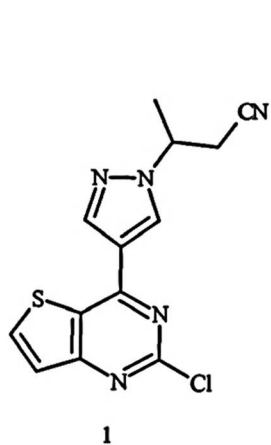
R¹ es un hidrógeno, un deuterio, un halógeno, un ciano, un alquilo, un cicloalquilo, un sulfonilo, un “alquil-NH-CO-” o un “alquil-NHSO₂-”; en donde el alquilo puede estar sustituido con los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un amino, un nitro, un carboxilo, un sulfonilo, un acilo, un alcoxi, un cicloalquilo, un alquenilo y un alquinilo;

R² se selecciona independientemente entre un hidrógeno, un deuterio, un halógeno y un alquilo;

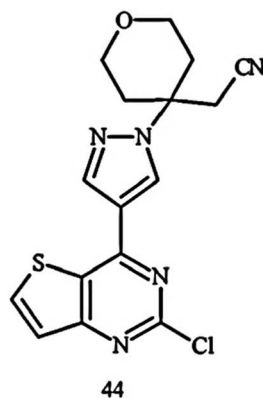
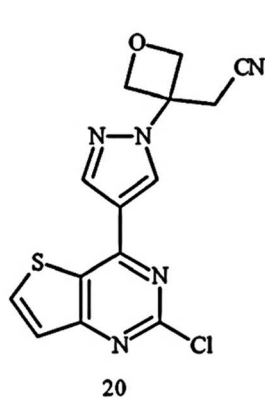
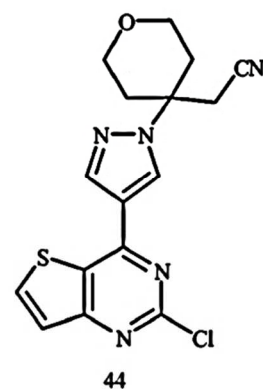
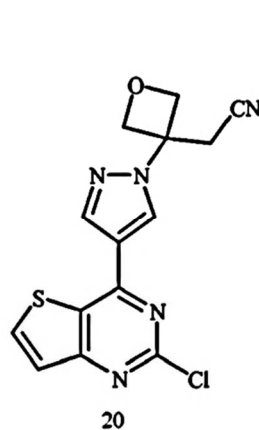
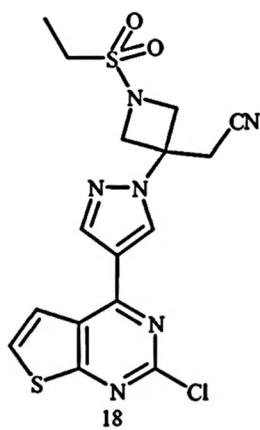
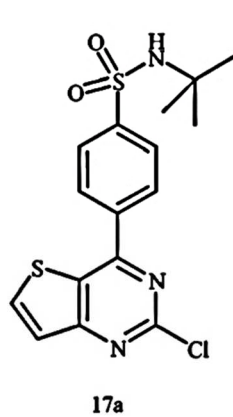
m es 1; y

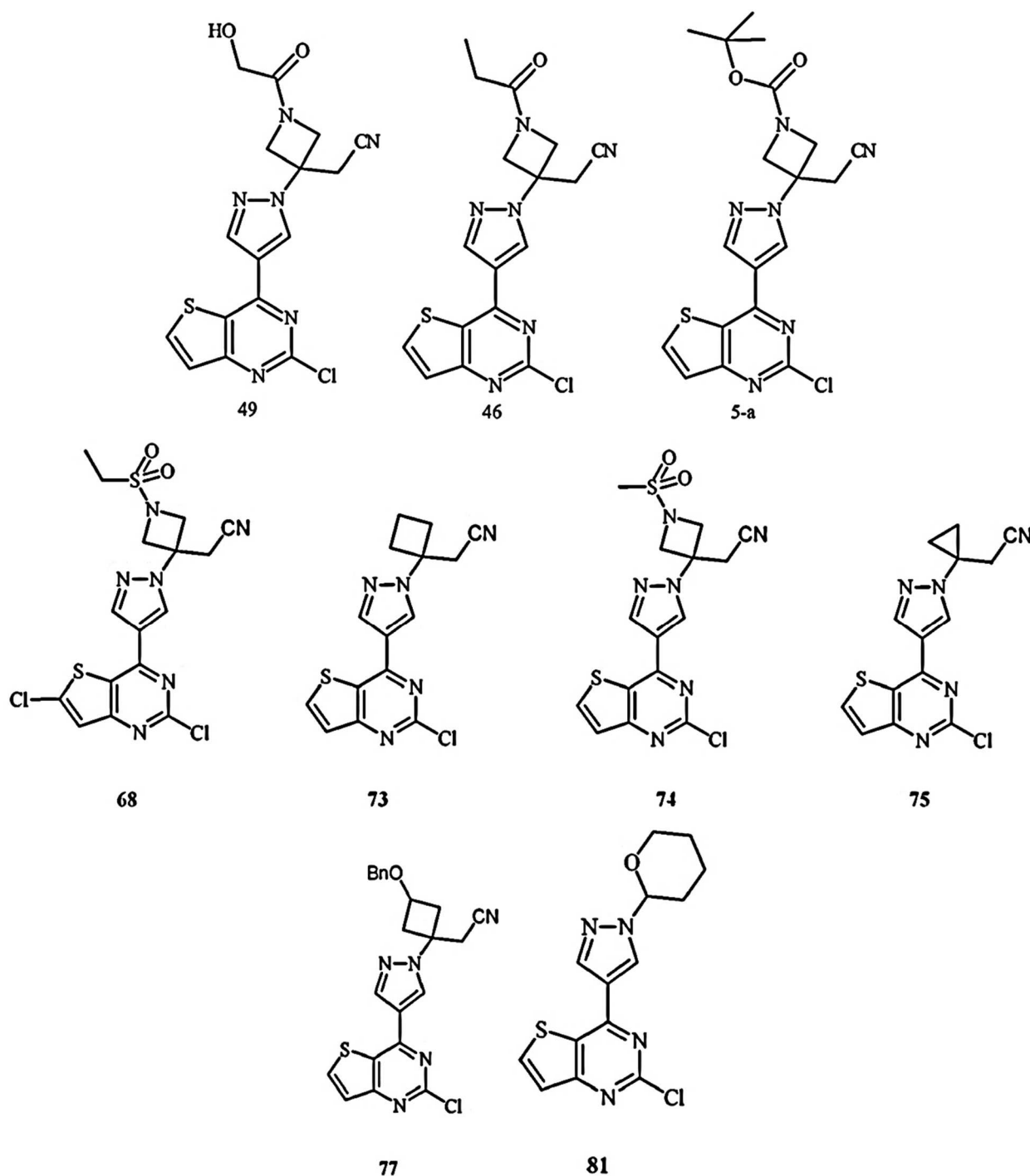
n es 1, 2, 3 o 4.

19. El compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula I-A como se define en la reivindicación 18, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



5





20. Un compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades de proliferación celular.

21. Un compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para su uso en el tratamiento del cáncer, infecciones, inflamación y enfermedades autoinmunitarias.

22. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto heterocíclico de cinco y seis miembros representado por la fórmula IV-1-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en portadores y diluyentes farmacéuticamente aceptables.