

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 358**

51 Int. Cl.:  
**C07D 491/04** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07755937 .5**  
96 Fecha de presentación: **24.04.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2041139**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

54 Título: **Compuestos farmacéuticos**

30 Prioridad:  
**26.04.2006 US 795048 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.03.2012**

73 Titular/es:  
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG  
GRENZACHERSTRASSE 124  
4070 BASEL, CH y  
GENENTECH, INC.**

72 Inventor/es:  
**FOLKES, Adrian;  
SHUTTLEWORTH, Stephen;  
CHUCKOWREE, Irina;  
OXENFORD, Sally;  
WAN, Nan Chi;  
CASTANEDO, Georgette;  
GUNZNER, Janet;  
HEFFRON, Tim;  
MATHIEU, Simon;  
OLIVERO, Alan;  
SUTHERLIN, Daniel, P.;  
ZHU, Bing-Yan y  
GOLDSMITH, Richard**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

ES 2 377 358 T3

## DESCRIPCIÓN

Compuestos farmacéuticos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de pirimidina y a su uso como inhibidores de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K).

Antecedentes de la invención

10 El fosfatidilinositol (abreviado de ahora en más como "PI") es uno de entre una cantidad de fosfolípidos hallados en las membranas celulares. En tiempos recientes, se ha hecho evidente que la PI desempeña un papel importante en la transducción de señales intracelulares. A finales de la década del '80, se ha descubierto que una PI3 quinasa (PI3K) es una enzima que fosforila la posición 3 del anillo de inositol del fosfatidilinositol (D. Whitman et al., 1988, Nature, 664).

15 Originalmente se consideró que la PI3K era una enzima simple, pero se ha aclarado ahora que en la PI3K hay una pluralidad de subtipos presentes. Cada subtipo tiene su propio mecanismo para regular la actividad. Se han identificado tres clases principales de PI3K sobre la base de su especificidad de sustrato in vitro (B. Vanhaesebroeck, 1997, Trend in Biol. Sci., 22, 267). Los sustratos para PI3K de clase I son PI, PI4 - fosfato (PI4P) y PI 4,5-bifosfato (PI (4,5)P<sub>2</sub>). Las PI3K de clase I fueron además divididas en dos grupos, clase Ia y clase Ib, en términos de su mecanismo de activación. Las PI3K de clase Ia incluyen los subtipos PI3K p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  y p110 $\delta$ , que transmiten señales desde receptores acoplados a tirosina quinasa. Las PI3K de clase Ib incluyen un subtipo p110 $\gamma$  activado por un receptor acoplado a proteína G. PI y PI(4)P son conocidas como sustratos para PI3K de clase II. Las PI3K de clase II incluyen los subtipos PI3K C<sub>2</sub> $\alpha$ , C<sub>2</sub> $\beta$  y C<sub>2</sub> $\gamma$ , que se caracterizan por contener dominios C<sub>2</sub> en el término C. El sustrato para las PI3K de clase III es PI solamente.

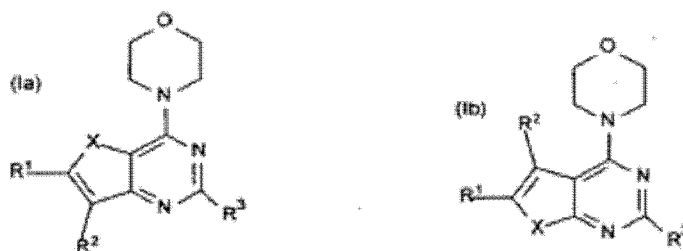
25 En los subtipos PI3K, el subtipo de clase Ia ha sido el más ampliamente investigado hasta la actualidad. Los tres subtipos de la clase Ia son heterodímeros de una subunidad catalítica de 110 kDa y subunidades reguladoras de 85 kDa o 55 kDa. Las subunidades reguladoras contienen dominios SH<sub>2</sub> y se ligan a residuos de tirosina fosforilados por receptores del factor de crecimiento con una actividad de tirosina quinasa o con productos oncogénicos, por lo que incluyen la actividad de PI3K de la subunidad catalítica p110 que fosforila su sustrato lípido. Por lo tanto, las subunidades de clase Ia se consideran asociadas con la proliferación de células y carcinogénesis.

30 Sigue existiendo una necesidad de inhibidores de PI3 quinasa de clase I con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas mejoradas. La vía de PI3 quinasa/Akt/PTEN es, por lo tanto, una meta atractiva para el desarrollo de fármacos anticancerígenos, ya que cabría prever que tales agentes inhibirían la proliferación, invertirían la represión de la apoptosis y superarían la resistencia a los agentes citotóxicos en las células cancerosas. Se ha informado sobre inhibidores de PI3 quinasa (Yaguchi et al (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98 (8): 545-556; US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; WO 2004017950; US 2004092561; WO 2004007491; WO 20044006916; WO 20033037886; US 2003149074; WO 2003035618; WO 2003034997; US 200315812; EP 1417976; US 2004053946; JP 2001247477; JP 08176070). Los análogos de wortmanina tienen un actividad de PI3 quinasa en mamíferos (documentos US 6703414; WO 97/15658).

40 Síntesis de la invención

Se ha descubierto ahora que una clase novedosa de compuestos de pirimidina fusionados son inhibidores efectivos de PI3K con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas similares a las de un fármaco. Los compuestos presentan una selectividad para las PI3K de clase Ia con respecto a las de la clase Ib, en particular para el subtipo p110 $\alpha$ .

45 Conforme a ello, la presente invención provee un compuesto que es una pirimidina fusionada de la fórmula (Ia) o (Ib):



y sus estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos y sales farmacéuticamente aceptables, en donde X es O o S. Los grupos Groups  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en la presente.

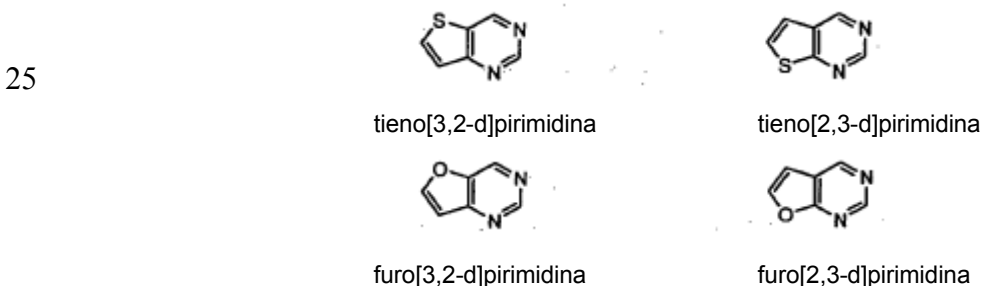
5 Otro aspecto de la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de tienopirimidina o furanopirimidina de las fórmulas 1a o 1b y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede además comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de agentes antiproliferativos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, factores neurotrópicos, agentes para tratar enfermedades cardiovasculares, agentes para tratar enfermedades hepáticas, agentes antivirales, agentes para tratar trastornos de la sangre, agentes para tratar diabetes y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

10 Otro aspecto de la invención provee un compuesto como se definió con anterioridad para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que surja por desarrollo, función o comportamiento anormal de las células asociados con la PI3 quinasa. Los ejemplos de tales enfermedades y trastornos incluyen: cáncer (lo que incluye melanoma y otros cánceres de piel), trastornos inmunes, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos metabólicos/endocrinos y trastornos neurológicos.

15 Otro aspecto de la invención incluye kits que comprenden un compuesto de la fórmula 1a o 1b o su sal farmacéuticamente aceptable, un segundo compuesto antihiperproliferativo e instrucciones que indican un tratamiento.

20 Descripción detallada de la invención

Los compuestos de las fórmulas 1a y 1b son regioisómeros, es decir, difieren por reemplazo del átomo X en el sistema de anillos fusionados de tienopirimidina (X = azufre) o furanopirimidina (X = oxígeno). Las cuatro posibles formas regioisoméricas de los sistemas de anillos comprendidas por las fórmulas 1a y 1b son:



30 Los compuestos de la invención incluyen así regioisómeros de cada uno de los compuestos de 4-morfolinotienopirimidina y 4-morfolinofuranopirimidina de las fórmulas (1a), (1a'), (1a'') y (1a''') y (1b), (1b'), (1b'') y (1b''').

#### Definiciones

35 Tal como se utilizan en la presente, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a medidas tanto terapéuticas como profilácticas o preventivas, en donde el objetivo es el de prevenir o retardar (disminuir) un cambio fisiológico indeseado o un trastorno, tales como el desarrollo o propagación de un cáncer. A los fines de la presente invención, los resultados clínicos, beneficiosos o deseados, incluyen, pero sin limitación, el alivio de los síntomas, disminución de la amplitud de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, retardo o frenado de la progresión de la enfermedad, mejora o mitigación (paliativo) del estado de enfermedad, y remisión (total o parcial), tanto si es detectable o no. El término "tratamiento" puede también significar la prolongación de la supervivencia en comparación con la

40

supervivencia prevista si no se recibe tratamiento. Aquellos que necesiten el tratamiento comprenden aquellos que ya tienen la condición o trastorno, así como también aquellos propensos a tener la condición o trastorno o aquellos en los que es preciso prevenir la condición o trastorno.

5 La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que: (i) trata o previene la enfermedad, condición o trastorno en particular; (ii) atenúa, ocasiona una mejoría o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, condición o enfermedad en particular; o: (iii) previene o retarda la presentación de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno en particular descritos en la presente. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco puede reducir la cantidad de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, retardar en alguna medida y preferentemente detener) la infiltración de las células cancerosas hacia el interior de los órganos periféricos, inhibir (es decir, retardar en alguna medida y preferentemente detener) la metástasis tumoral; y/o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el fármaco pueda prevenir el desarrollo de las células de cáncer existentes y/o matarlas, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, es posible medir la eficacia por ejemplo evaluando el TTP (time to disease progression, tiempo para la progresión de la enfermedad) y/o el RR (response rate, coeficiente de respuesta).

La expresión “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición ha de ser compatible desde el punto de vista químico y/o toxicológico, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se está tratando con ellas.

20 Los términos “cáncer” y “canceroso” se refieren o describen la condición fisiológica en mamíferos que típicamente se caracteriza por el crecimiento celular no regulado. Un “tumor” comprende una o varias células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o malignidades linfoides. Los ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón incluyendo cáncer de células pequeñas, cáncer de células no pequeñas (“NSCLC”), adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso de pulmón, cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o estomacal incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer ovárico, cáncer hepático, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer endometrial o carcinoma uterino, carcinoma de las glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como cáncer de cabeza y cuello.

Un “agente quimioterapéutico” es un compuesto químico de utilidad en el tratamiento de cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sunitinib (SU11248, Pfizer), Letrozol (FEMARA®, Novartis), Mesilato de Imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), Oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), S-FU (S-fluorouracilo), Leucovorina, Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafarnib (SCH 66336), Sorafenib (BA Y43-9006, Bayer Labs) y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclosfosfamida; sulfonatos de alquilo tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluso altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluso el análogo sintético topotecano); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluso sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (en particular criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocanicina (incluso los análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina; mostazas nitrogenadas tales como cloramubicilo, clomafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, óxido de mecloretamina clorhidrato, melfalano, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enediína (por ejemplo, caliceamicina, especialmente caliceamicina gammall y caliceamicina omegall (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, incluso dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos antibióticos relacionados de cromoproteína enediína), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y

5-fluorouracilo (5-FY); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reforzador de ácido fólico tales como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfomitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacáridos PSK® (IHS Natural Products, Eugene, OR); razoxana; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido 20 ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.), ABRAXANE™ (libre de cremóforo), formulaciones nanoparticuladas manipuladas por albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois) y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); cloroambucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptapurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilomitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sus sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

25 También están incluidos en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores tales como antiestrógenos y modulares del receptor selectivo de estrógenos (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógenos en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestina, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de 1,3-dioxolano nucleósido citosina); (iv) inhibidores de proteína quinasa; (v) inhibidores de lípido quinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, en particular aquellos que inhiben la expresión génica en las vías de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER<sup>2</sup>; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de los anteriores.

El término "profármaco" tal como se usa en esta solicitud se refiere a un precursor o una forma derivada de un compuesto de la invención que es menos citotóxica a células en comparación con el compuesto o profármaco principal y es capaz de ser enzimática o hidrolíticamente activado o convertido en la forma principal más activa. Ver, por ejemplo, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375 - 382, 615th Meeting Belfast (1986) y Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery", Directed Drug Delivery, Borchardt et al., (ed.), pp. 247 - 267, Humana Press (1985). Los profármacos de esta invención incluyen, pero sin limitación, profármacos con contenido de fosfato, profármacos con contenido de tiosulfato, profármacos con contenido de sulfato, profármacos con contenido de péptidos, profármacos modificados con aminoácidos D, profármacos glicosilados, profármacos con contenido de β-lactama, profármacos con contenido de fenoxiacetamida opcionalmente sustituidos, profármacos con contenido de fenilacetamida opcionalmente sustituidos, S-fluorocitosina y otros profármacos de S-fluorouridina que se pueden convertir en fármacos libres citotóxicos más activos. Los ejemplos de fármacos citotóxicos que se pueden derivar en una forma profarmacológica para usar en esta invención incluyen, pero sin limitación, compuestos de la invención y agentes quimioterapéuticos tales como los descritos con anterioridad.

Un "metabolito" es un producto producido por medio del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o su sal. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse mediante técnicas de rutina conocidos por el experto en el arte y sus actividades pueden determinarse mediante ensayos tales como los que se describen en la presente. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación,

reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, clivaje enzimático, y similares del compuesto administrado. Por lo tanto, la invención incluye los metabolitos de compuestos de la invención, lo que incluye los compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un intervalo de tiempo suficiente para obtener uno de sus productos metabólicos.

Un "liposoma" es una pequeña vesícula compuesta de varios tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensioactivo que es útil para la entrega de un fármaco (tal como los inhibidores de PI3 quinasa revelados en la presente, y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico). Los componentes del liposoma están habitualmente dispuestos en una formación bicapa, similar a la disposición de los lípidos de las membranas biológicas.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad con el compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre su compañero de imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tiene una constitución química idéntica, pero que difieren en cuanto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

El término "diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden ser separadas bajo procedimientos analíticos de elevada resolución tales como electroforesis y cromatografía.

El término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en la presente siguen en términos generales a: S.P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por ello existen en diferentes formas estereoisoméricas. El objetivo es que la totalidad de las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, lo que incluye, a título no limitativo, los diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como también las mezclas de ellos tales como las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Cuando se describa un compuesto ópticamente activo, se utilizan los prefijos D y L, o R y S, para designar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Se emplean los prefijos d y l o (+) y (-) para designar el signo de rotación de a luz polarizada en el plano por el compuesto; (-) significa que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d, es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos con la salvedad de que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero también puede ser considerado como un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros recibe frecuentemente la designación de mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros recibe la denominación de mezcla racémica o de racemato, lo que puede presentarse cuando no ha habido una estereoselección o característica estereoespecífica en una reacción o proceso químico. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, carentes de actividad óptica.

Las expresiones "tautómero" o "forma tautomérica" se refieren a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles por intermedio de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen las interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de unión.

Un grupo alquilo es un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificado que no está sustituido o que está sustituido. Típicamente, es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tales como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. El alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es típicamente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Puede ser, por ejemplo, metilo (Me, -CH), etilo (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentilo (n-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilo (CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butilo (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilo (CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilo (-

CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2-metil-2-pentilo (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH)<sub>2</sub>CH(CH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) o 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

- 5 Cuando un grupo alquilo está sustituido, lleva típicamente uno o varios sustituyentes R<sup>20</sup> seleccionados de halógeno, alcoxi, carbociclilo, un grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros tal como se definió con anterioridad, OH, SR, CN, nitro, NR<sup>2</sup>, -COOR, -C(O)R, S(O)<sub>m</sub>R y -CONR<sup>2</sup>, en donde cada R es H, alquilo sustituido o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y m es 1 ó 2. Por ejemplo, es un grupo hidroxialquilo, un grupo haloalquilo o un grupo -alk-N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>), en donde alk es una cadena de alquileo y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros que incluye 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de N, S y O, que puede estar fusionado con un anillo benceno y que no está sustituido o que está sustituido.

- 10 Típicamente, R<sup>20</sup> está seleccionado de halógeno, alcoxi, carbociclilo, un grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros tal como se definió con anterioridad, OR, CN, NR<sup>2</sup>, -COOR y CONR<sup>2</sup>, en donde cada R es H o alquilo no sustituido tal como se definió con anterioridad. Es, por ejemplo, un grupo haloalquilo o un grupo -alk-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>5</sup>), en donde alk es una cadena de alquileo y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico con contenido de N de 5 ó 6 miembros tal como se definió con anterioridad.

- 15 Un grupo alquileo es un grupo hidrocarbonado divalente saturado de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido. Típicamente, es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, por ejemplo, alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Con preferencia, es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo, alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, tales como metileno, etileno, i-propileno, n-propileno, t-butileno, s-butileno o n-butileno. También puede ser pentileno, hexileno, heptileno, octileno y sus diversos isómeros de cadena ramificada. Cuando el grupo alquileo está sustituido, está sustituido típicamente con un grupo R<sup>20</sup> tal como se definió con anterioridad.

- 20 Un grupo alqueno es un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada de cadena lineal o ramificada no sustituido o sustituido con uno o varios enlaces dobles. Típicamente, es alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, por ejemplo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, tales como alilo, butenilo, butadienilo, pentenilo o hexenilo. Cuando el grupo alqueno está sustituido, típicamente está sustituido con un grupo R<sup>20</sup> tal como se definió con anterioridad o con alquilo que no está sustituido o que está sustituido con un grupo R<sup>20</sup> tal como se definió con anterioridad.

- 25 Un grupo alquino es un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada no sustituido o sustituido que tienen uno o varios enlaces triples. Típicamente es alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, por ejemplo, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, tales como etinilo, propinilo o butinilo. Cuando el grupo alquino está sustituido, típicamente está sustituido con un grupo R<sup>20</sup> tal como se definió con anterioridad o con alquilo que no está sustituido o que está sustituido con un grupo R<sup>20</sup> tal como se definió con anterioridad.

- 30 Un grupo haloalquilo es un grupo alquilo tal como se definió con anterioridad, sustituido con uno o varios átomos de halógeno. Puede ser un grupo perhaloalquilo, por ejemplo, trifluorometilo o perfluorohexilo.

Un halógeno es cloro, flúor, bromo o yodo. Típicamente es bromo o yodo.

- 35 Un grupo alcoxi es típicamente alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tales como metoxi, etoxi, i-propoxi, n-propoxi, t-butoxi, n-butoxi o s-butoxi. No está sustituido o está sustituido, por ejemplo, con un grupo R<sup>20</sup> tal como se definió con anterioridad o con alquilo que no está sustituido o que está sustituido con un grupo R<sup>20</sup> tal como se definió con anterioridad. Típicamente, está sustituido con carbociclilo, morfolino, OH, CN, NR<sup>2</sup>, -COOR o -CONR<sup>2</sup>, en donde cada R es H o alquilo no sustituido tal como se definió con anterioridad.

- 40 Un grupo carbociclilo es un anillo hidrocarbonado monocíclico saturado no aromático, que tiene típicamente de 3 a 10 átomos de carbono. Puede ser un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Un grupo carbociclilo puede no estar sustituido o puede estar sustituido, por ejemplo, con un grupo R<sup>20</sup> tal como se definió con anterioridad o con alquilo que no está sustituido o que está sustituido con un grupo R<sup>20</sup> tal como se definió con anterioridad. Típicamente, está sustituido con alcoxi, morfolino, OH, CN, NR<sup>2</sup>, -COOR y -CONR<sup>2</sup>, en donde cada R es H o alquilo sustituido tal como se definió con anterioridad.

El término "ciclilo" tal como se usa en la presente denota un grupo cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En particular, ciclilo es un grupo ciclopropilo.

- 45 Un grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros que incluye 0 ó 1 heteroátomos

adicionales seleccionados de N, S y O no está sustituido o está sustituido y está seleccionado típicamente de morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina y tiomorfolina.

5 Cuando un grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros tal como se definió con anterioridad está sustituido, típicamente está sustituido con uno o varios sustituyentes, por ejemplo, 1, 2 ó 3 sustituyentes, típicamente 1 ó 2 sustituyentes. Típicamente, los sustituyentes están seleccionados de alquilo que no está sustituido o que está sustituido; alcoxi que no está sustituido o que está sustituido, -NR<sup>2</sup>, -N(R<sup>'''</sup>)-alk-OR, -alk-OR, -O-alk-OR, -alk-C(O)NR<sup>2</sup>, -C(O)NR<sup>2</sup>, -alk-Het, -N(R)Het, -O-Het, -N(R)-C(O)-alk-OR, -C(O)-N(R)-alk-O-, -alk-S(O)<sub>2</sub>R, -N(R)-alk-OR, alk-NR'R'', -N(R<sup>'''</sup>)-S(O)<sub>2</sub>R, S(O)R<sup>'''</sup>, -alk-N(R)-alk-OR, -S(O)<sub>2</sub>-alk-OR, un segundo grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros tal como se definió con anterioridad, un grupo heteroarilo con contenido de N de 5 ó 6 miembros que no está sustituido o que está sustituido y que puede estar fusionado con un anillo benceno, -COOR, -CONR<sup>2</sup>, oxo (=O), -SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>-alk-NR<sup>2</sup> y -CO-alk-OR, en donde alk es una cadena de alquileo tal como se definió con anterioridad; Het es un grupo heteroarilo con contenido de N de 5 ó 6 miembros tal como se definió con anterioridad que no está sustituido o que está sustituido; R es H o alquilo o cuando dos grupos R están unidos a N, pueden formar, junto con el átomo de N, un grupo heterocíclico con contenido de N de 5 ó 6 miembros tal como se define en la presente, que no está sustituido o que está sustituido; cada uno de R' y R'' es, de modo independiente, H, alquilo o alcoxi; y R''' es alquilo que no está sustituido o que está sustituido, por ejemplo, con CF<sub>3</sub>, NR<sup>2</sup>, OR, un grupo heterocíclico saturado con contenido de N de 5 ó 6 miembros tal como se define en la presente o un grupo heteroarilo con contenido de N de 5 ó 6 miembros tal como se define en la presente, estando dichos grupos heterocíclicos y heteroarilos no sustituidos o sustituidos. Puede estar sustituido con un grupo R<sup>20</sup> tal como se definió con anterioridad o con alquilo que no está sustituido o que está sustituido con un grupo R<sup>20</sup> tal como se definió con anterioridad.

25 Típicamente, un grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros tal como se definió con anterioridad está sustituido con un grupo seleccionado de alquilo que no está sustituido o que está sustituido, alcoxi que no está sustituido o que está sustituido, un segundo grupo heterocíclico saturado con contenido de N de 5 ó 6 miembros tal como se define en la presente, un grupo heteroarilo con contenido de N de 5 ó 6 miembros que no está sustituido o que está sustituido y que puede estar fusionado con un anillo benceno, COOR, -CONR<sup>2</sup>, -CONR, oxo (=O), OH, -NSO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> o -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR, en donde R es H o alquilo, -NR'R'' en donde cada uno de R' y R'' es, de modo independiente, H, alquilo o alcoxi y SO<sub>2</sub>R''', en donde R''' es alquilo que no está sustituido o que está sustituido, por ejemplo, con NR<sup>2</sup> o un grupo heterocíclico saturado con contenido de N de 5 ó 6 miembros tal como se definió con anterioridad.

35 Más típicamente, un grupo heterocíclico saturado con contenido de N de 5 ó 6 miembros está sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de alquilo tal como se definió con anterioridad que no está sustituido o que está sustituido (por ejemplo, con R<sup>20</sup> tal como se definió con anterioridad), haloalquilo tal como se definió con anterioridad, alcoxi tal como se definió con anterioridad que no está sustituido o que está sustituido, halógeno, hidroxí, CN, nitro, amino, oxo (=O) y -NR'R'' en donde cada uno de R' y R'' es, de modo independiente, H o alquilo.

40 Un grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno del anillo y 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S, cuyo grupo es monocíclico o bicíclico y que no está sustituido o que está sustituido. Típicamente es un anillo de 5 a 12 miembros. Los ejemplos de un grupo heteroarilo incluyen grupos pirrol, pirazol, triazol, tetrazol, indazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isooxazol, indol, isoindol, 1,3-dihidro-indol-2-ona, piridin-2-ona, piridina, piridin-3-ol, imidazol, 1,3-dihidro-bencimidazolona, bencimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirazolopiridina, aminopirazolinona, imidazopiridina, pirimidina, piridazina, pirazina e isatina. Los ejemplos preferidos incluyen grupos indazol, indol, pirazol y tetrazol. Estos grupos pueden no estar sustituidos o pueden estar sustituidos, por ejemplo, con un grupo R<sup>20</sup> tal como se especificó antes o con alquilo que no está sustituido o que está sustituido con un grupo R<sup>20</sup> tal como se definió con anterioridad.

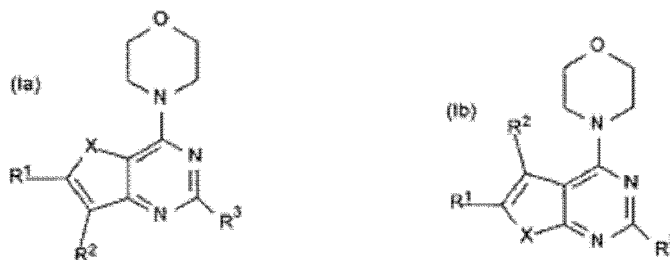
50 Un grupo heteroarilo con contenido de N de 5 ó 6 miembros que puede estar fusionado con un anillo benceno está seleccionado típicamente de pirrol, pirazol, triazol, tetrazol, indazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isooxazol, indol, isoindol, 1,3-dihidro-indol-2-ona, piridin-2-ona, piridina, piridin-3-ol, imidazol, 1,3-dihidro-bencimidazolona, bencimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirazolopiridina, aminopirazolinona, imidazopiridina, pirimidina, piridazina y pirazina. Cuando tal grupo heteroarilo está sustituido, puede estar sustituido con un grupo R<sup>20</sup> tal como se definió con anterioridad o con alquilo que no está sustituido o que está sustituido con un grupo R<sup>20</sup> tal como se definió con anterioridad.

Compuestos inhibidores de quinasa PI3



5 La presente invención proporciona pirimidinas fusionadas que son compuestos de 4-morfolinotienopirimidina y furanopirimidina y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, condiciones y/o trastornos modulados por PI3 quinasa. Los compuestos pueden inhibir las isoformas de p110 incluyendo alfa, beta, gamma y delta como paninhibidores. Los compuestos pueden ser inhibidores selectivos de la isoforma p110 por inhibición selectiva de una de las isoformas p110.

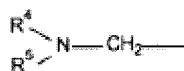
Más específicamente, la presente invención proporciona un compuesto que es una pirimidina fusionada de la fórmula Ia o Ib:



10 en donde

X es O o S;

R<sup>1</sup> es un grupo de la fórmula:



R<sup>2</sup> es H, halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

15 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo seleccionado de piperazina, piperidina, pirrolidina, oxazolidinona, diazepam y 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano que no está sustituido o que está sustituido con -[(alk)<sub>q</sub>-NR]<sub>r</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(alk)<sub>q</sub>-Z o -C(O)-(alk)<sub>q</sub>-S(O)<sub>2</sub>Z, en donde Z es R<sup>10</sup> o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> o por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, oxo (=O), -(alk)<sub>q</sub>-OR, -C(O)-C(R')<sub>2</sub>-N(R)<sub>2</sub>, -C(R)<sub>2</sub>-C(O)-N(R)<sub>2</sub>, C(O)-(NR)<sub>q</sub>-(alk)<sub>q</sub>-OR, -C(O)-ciclilo, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)-Tet o -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;

20 o uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alk)<sub>q</sub>-heterociclilo o -(alk)<sub>q</sub>-OR y el otro es un grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o -(alk)<sub>q</sub>-heterociclilo, en donde dicha piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alk)<sub>q</sub>-OR o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>;

R es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido;

25 cada R' es, de modo independiente, H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido o los dos grupos R' forman, junto con el átomo de C al que están unidos, un grupo ciclilo;

R<sup>10</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido o CF<sub>3</sub>;

30 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> están seleccionados cada uno, de modo independiente, de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido y -(alk)<sub>q</sub>-OR o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros con 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S;

R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> están seleccionados cada uno, de modo independiente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> y -(alk)<sub>q</sub>-OR;

Tet es un grupo tetrahydrofurano o tetrahydropirano, que no está sustituido o que está sustituido;

35 heterociclilo es un grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S;

ciclilo es un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

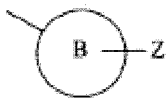
cada q es, de modo independiente, 0 ó 1;

r es 0 ó 1;

alk es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

R<sup>3</sup> está seleccionado de:

(a) un grupo de la siguiente fórmula:



5

en donde B es un anillo fenilo que no está sustituido o que está sustituido y Z está seleccionado de H, -OR, -SR, CH<sub>2</sub>OR, -CO<sub>2</sub>R, CF<sub>2</sub>OH, CH(CF<sub>3</sub>)OH, C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>2</sup>, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>, -NRC(O)R, -S(O)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)R, OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)<sub>m</sub>R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, CN, halógeno y -NO<sub>2</sub>, en donde cada R está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, estando el grupo no sustituido o sustituido, m es 1 ó 2 y q es 0, 1 ó 2;

10

(b) un grupo heteroarilo que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno del anillo y 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O y S, que es monocíclico o bicíclico y que no está sustituido o que está sustituido; y

15

(c) un grupo que comprende un anillo benceno que no está sustituido o que está sustituido y que está fusionado con un grupo heteroarilo tal como se definió con anterioridad;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

siempre que:

(i) cuando X en la fórmula (Ia) es S, entonces R<sup>3</sup> es distinto de un grupo indol o 3-hidroxifenilo;

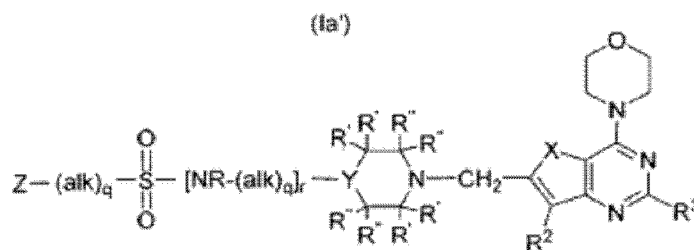
20

(ii) cuando X en la fórmula (Ib) es S, entonces R<sup>3</sup> es distinto de un grupo indol;

(iii) en la fórmula (Ia) sólo, cuando X es S y R<sup>2</sup> es H y R<sup>3</sup> es indazol-4-ilo, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> no forman: (i) piperazina que no está sustituida o que está sustituida con un grupo seleccionado de metilo, -S(O)<sub>2</sub>Me, -S(O)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -alk-OH, -alk-OMe, -S(O)<sub>2</sub>-alkNMe<sub>2</sub> y -S(O)<sub>2</sub>alk-morfolino; o (ii) piperidina que está sustituida con un grupo seleccionado de -S(O)<sub>2</sub>Me, -C(O)-NR-(alk)<sub>q</sub>-OR, -NMe-S(O)<sub>2</sub>-Me, metilo, piperidina y -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, en donde uno de R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> es -(alk)<sub>q</sub>-OR.

25

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto que es una pirimidina fusionada de la fórmula (Ia')



en donde

30

X es O o S;

Y es N o -CH-;

R<sup>2</sup> es H, halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

35

cada R' es, de modo independiente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o dos grupos R' en el mismo átomo de carbono forman un grupo oxo (=O); o cuando Y es N, dos grupos R' en diferentes átomos de carbono forman juntos una cabeza de puente -CH<sub>2</sub>-;

cada R'' es, de modo independiente, H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o dos grupos R'' en el mismo átomo de carbono

forman un grupo oxo (=O);

Z es R<sup>10</sup> o -(alk)<sub>q</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>10</sup> es H, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido o CF<sub>3</sub>;

- 5 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> están seleccionados cada uno, de modo independiente, de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido y (alk)<sub>q</sub>-OR o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> forman juntos, con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S;

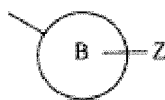
q es 0 ó 1;

r es 0 ó 1;

- 10 alk es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

R<sup>3</sup> está seleccionado de:

(a) un grupo de la siguiente fórmula:



- 15 en donde B es un anillo fenilo que no está sustituido o que está sustituido y Z está seleccionado de H, -OR, -SR, CH<sub>2</sub>OR, -CO<sub>2</sub>R, CF<sub>2</sub>OH, CH(CF<sub>3</sub>)OH, C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>2</sup>, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>, -NRC(O)R, -S(O)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)R, OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)<sub>m</sub>R, NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, CN, halógeno y -NO<sub>2</sub>, en donde cada R está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, estando el grupo no sustituido o sustituido, m es 1 ó 2 y q es 0, 1 ó 2;

- 20 (b) un grupo heteroarilo que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno del anillo y 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O y S, que es monocíclico o bicíclico y que no está sustituido o que está sustituido; y

(c) un grupo que comprende un anillo benceno que no está sustituido o que está sustituido y que está fusionado con un grupo heteroarilo tal como se definió con anterioridad;

- 25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

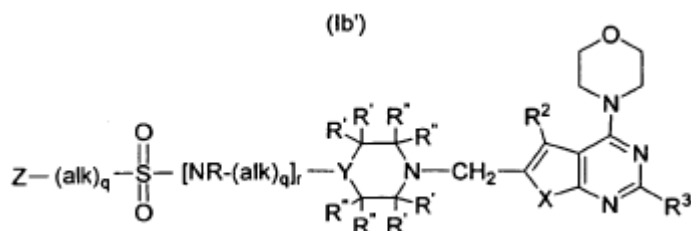
siempre que:

(i) R<sup>3</sup> es distinto de un grupo indol o 3-hidroxifenilo cuando X es S;

(ii) Z es distinto de un grupo seleccionado de Me, -(alk)<sub>q</sub>-NMe<sub>2</sub> y -alk-morfolino, cuando se satisface lo siguiente: Y es N, cada uno de R' y R'' es H, R<sup>2</sup> es H y R<sup>3</sup> es indazol-4-ilo;

- 30 (iii) Z es distinto de Me cuando se satisface lo siguiente: Y es -CH-, cada uno de R' y R'' es H, R<sup>2</sup> es H y R<sup>3</sup> es indazol-4-ilo.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto que es pirimidina fusionada de la fórmula (lb'):



- 35 en donde

X es O o S;

Y es N o -CH-;

R<sup>2</sup> es H, halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

5 cada R' es, de modo independiente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o dos grupos R' en el mismo átomo de carbono forman un grupo oxo (=O); o cuando Y es N, dos grupos R' en diferentes átomos de carbono forman juntos una cabeza de puente -CH<sub>2</sub>-;

cada R'' es, de modo independiente, H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o dos grupos R'' en el mismo átomo de carbono forman un grupo oxo (=O);

Z es R<sup>10</sup> o -(alk)<sub>q</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>10</sup> es H, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido o CF<sub>3</sub>;

10 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> están seleccionados cada uno, de modo independiente, de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido y (alk)<sub>q</sub>-OR o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> forman juntos, con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S;

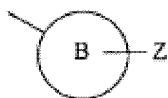
q es 0 ó 1;

15 r es 0 ó 1;

alk es alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

R<sup>3</sup> está seleccionado de:

(a) un grupo de la siguiente fórmula:



20 en donde B es un anillo fenilo que no está sustituido o que está sustituido y Z está seleccionado de H, -OR, -SR, CH<sub>2</sub>OR, -CO<sub>2</sub>R, CF<sub>2</sub>OH, CH(CF<sub>3</sub>)OH, C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>2</sup>, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>, -NRC(O)R, -S(O)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)R, OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)<sub>m</sub>R, NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, CN, halógeno y -NO<sub>2</sub>, en donde cada R está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, estando el grupo no sustituido o sustituido, m es 1 ó 2 y q es 0, 1 ó 2;

25

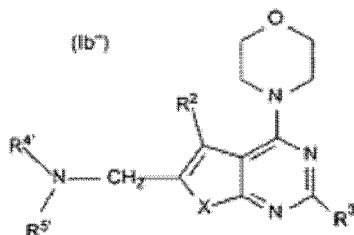
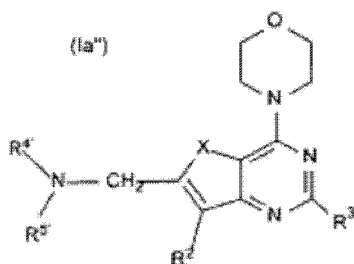
(b) un grupo heteroarilo que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno del anillo y 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O y S, que es monocíclico o bicíclico y que no está sustituido o que está sustituido; y

30

(c) un grupo que comprende un anillo benceno que no está sustituido o que está sustituido y que está fusionado con un grupo heteroarilo tal como se definió con anterioridad;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización más, la invención proporciona un compuesto que es una pirimidina fusionada de fórmula (Ia'') o (Ib''):



en donde

X es O o S;

R<sup>2</sup> es H, halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

5 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alk)<sub>q</sub>-heterociclilo o -(alk)<sub>q</sub>-OR;

R<sup>5</sup> es un grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o -(alk)<sub>q</sub>-heterociclilo, en donde dicho grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o heterociclilo no está sustituido o que está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alk)<sub>q</sub>-OR o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>;

R es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido;

10 R<sup>10</sup> es H, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido o CF<sub>3</sub>;

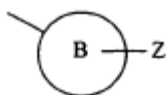
heterociclilo es un grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S;

q es 0 ó 1;

alk es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

15 R<sup>3</sup> está seleccionado de:

(a) un grupo de la siguiente fórmula:



20 en donde B es un anillo fenilo que no está sustituido o que está sustituido y Z está seleccionado de H, -OR, -SR, CH<sub>2</sub>OR, -CO<sub>2</sub>R, CF<sub>2</sub>OH, CH(CF<sub>3</sub>)OH, C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>2</sup>, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>, -NRC(O)R, -S(O)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)R, OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)<sub>m</sub>R, NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, CN, halógeno y -NO<sub>2</sub>, en donde cada R está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, estando el grupo no sustituido o sustituido, m es 1 ó 2 y q es 0, 1 ó 2;

25 (b) un grupo heteroarilo que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno del anillo y 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O y S, que es monocíclico o bicíclico y que no está sustituido o que está sustituido; y

(c) un grupo que comprende un anillo benceno que no está sustituido o que está sustituido y que está

fusionado con un grupo heteroarilo tal como se definió con anterioridad;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

siempre que:

(i) cuando X en la fórmula (Ia<sup>n</sup>) es S, entonces R<sup>3</sup> sea distinto de un grupo indol o 3-hidroxifenilo;

5 (ii) cuando X en la fórmula (Ib<sup>n</sup>) es S, R<sup>3</sup> sea distinto de un grupo indol.

En R<sup>1</sup>, los grupos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman, típicamente, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo seleccionado de piperidina, piperazina, pirrolidina, oxazolidinona, diazepam y 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]-heptano. Típicamente, el grupo formado por R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es piperidina, piperazina o pirrolidina.

10 El grupo formado por R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> con el átomo N no está sustituido o que está sustituido con  $-\text{[(alk)}_q\text{-NR]}_r\text{-S(O)}_2\text{-(alk)}_q\text{-Z}$  o con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, oxo (=O),  $-\text{(alk)}_q\text{-OR}$ ,  $-\text{C(O)C(R)}_2\text{-N(R)}_2$ ,  $-\text{C(R)}_2\text{-C(O)-N(R)}_2$ ,  $-\text{C(O)-(NR)}_q\text{-(alk)}_q\text{-OR}$ ,  $-\text{C(O)-ciclilo}$ ,  $-\text{C(O)R}$ ,  $-\text{C(O)OR}$  o  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ .

15 De modo alternativo, uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $-\text{(alk)}_q\text{-heterociclilo}$  o  $-\text{(alk)}_q\text{-OR}$  y el otro es un grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o  $-\text{(alk)}_q\text{-heterociclilo}$ , en donde dicho grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $-\text{(alk)}_q\text{-OR}$  o  $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ .

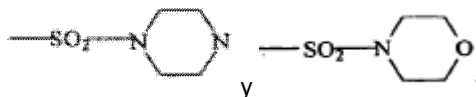
Los ejemplos de heterociclilo incluyen grupos piperidina, por ejemplo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo o piperidin-4-ilo, en particular piperidin-4-ilo, morfolina; y pirrolidina, por ejemplo, pirrolidin-2-ilo o pirrolidin-3-ilo.

20 Los ejemplos de  $-\text{[(alk)}_q\text{-NR]}_r\text{-S(O)}_2\text{-(alk)}_q\text{-Z}$  incluyen  $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{-(alk)}_q\text{-NR}^{11}\text{R}^{12}$  y  $-\text{(alk)}_q\text{-NR-S(O)}_2\text{R}^{10}$ . Los ejemplos de  $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$  incluyen  $-\text{S(O)}_2\text{Me}$  y  $-\text{S(O)}_2\text{ciclopropilo}$ .

Los ejemplos de  $-\text{C(O)-(alk)}_q\text{-S(O)}_2\text{Z}$  incluyen  $-\text{C(O)-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{Me}$ ,  $-\text{C(O)-CHMe}$ ,  $\text{S(O)}_2\text{Me}$  y  $-\text{C(O)-C(Me)}_2\text{-S(O)}_2\text{Me}$ .

R<sup>10</sup> es típicamente H, metilo, propilo (ya sea n-propilo o i-propilo) o CF<sub>3</sub>.

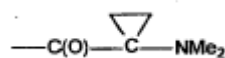
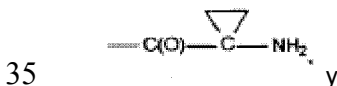
25 Los ejemplos de  $-\text{S(O)}_2\text{-(alk)}_q\text{-NR}^{11}\text{R}^{12}$  incluyen  $-\text{S(O)}_2\text{-N(Me)}_2$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{-NHMe}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{N(Me)(CH}_2\text{CH}_2\text{OMe)}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{-N(Me)(CH}_2\text{CH}_2\text{OH)}$ ,



Los ejemplos de  $-\text{(alk)}_q\text{-NR-S(O)}_2\text{R}^{10}$  incluyen  $-\text{CH}_2\text{NH(SO}_2\text{Me)}$ ,  $-\text{CH}_2\text{N(Me)(SO}_2\text{Me)}$ ,  $-\text{NH-SO}_2\text{Me}$  y  $-\text{N(Me)(SO}_2\text{Me)}$ .

30 Los ejemplos de  $-\text{(alk)}_q\text{-OR}$  incluyen  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ .

Los ejemplos de  $-\text{C(O)-C(R')}_2\text{-N(R)}_2$  incluyen  $-\text{C(O)-CH}_2\text{-N(Me)}_2$ ,  $-\text{C(O)-CH}_2\text{-NHMe}$ ,  $-\text{C(O)-CH}_2\text{-NH}_2$ ,  $-\text{C(O)-CHMe-N(Me)}_2$ ,  $-\text{C(O)-CHMe-NHMe}$ ,  $-\text{C(O)-CHMe-NH}_2$ ,  $-\text{C(O)-C(Me)}_2\text{-N(Me)}_2$ ,  $-\text{C(O)-C(Me)}_2\text{-NHMe}$ ,  $-\text{C(O)-C(Me)}_2\text{-NH}_2$ ,  $-\text{C(O)-C(Me)}_2\text{-NH}_2$ ,



Los ejemplos de  $-\text{C(R)}_2\text{-C(O)-N(R)}_2$  incluyen  $-\text{C(Me)}_2\text{-C(O)-NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{-C(O)-NH}_2$ ,  $-\text{CHMe-C(O)-NH}_2$ ,  $-\text{C(Me)}_2\text{-C(O)-NHMe}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-C(O)-NHMe}$ ,  $-\text{CHMe-C(O)-NHMe}$ ,  $-\text{C(Me)}_2\text{-C(O)-N(Me)}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{C(O)-N(Me)}$  y  $-\text{CHMe-C(O)-N(Me)}_2$ .

Los ejemplos de  $-C(O)-(NR)_q(alk)_q-OR$  cuando cada  $q$  es 1 incluyen  $-C(O)-N(Me)-CH_2-OMe$ ,  $-C(O)-N(Me)-CH_2-OH$ ,  $-C(O)-NH-CH_2-OH$  y  $-C(O)-NH-CH_2-OMe$ .

5 Los ejemplos de  $-C(O)-(NR)_q(alk)_q-OR$  cuando un  $q$  es 0 y el otro  $q$  es 1 incluyen  $C(O)-CH_2-OMe$ ,  $-C(O)-CH(Me)-OMe$ ,  $-C(O)-C(Me)_2-OMe$ ,  $-C(O)-CH_2-OH$ ,  $-C(O)CH(Me)-OH$ ,  $-C(O)-C(Me)_2-OH$  y  $-C(O)-CH(Me)-OMe$ .

Los ejemplos de  $-C(O)$ -ciclilo incluyen  $-C(O)$ -(ciclopropilo).

Los ejemplos de  $-C(O)R$  incluyen  $-C(O)H$ ,  $-C(O)Me$ ,  $-C(O)Et$  y  $-C(O)-C(CH_3)_3$ .

Los ejemplos de  $-C(O)OR$  incluyen  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OMe$ ,  $-C(O)OEt$  y  $-C(O)OC(CH_3)_3$ .

10 En la definición (a) para  $R^3$ , el anillo fenilo N no está sustituido (aparte del grupo Z) o está sustituido. Cuando no está sustituido, el grupo Z es el único sustituyente. Z puede estar en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 en el anillo fenilo. Típicamente, está en la posición 2, 3 ó 4, más típicamente, en la posición 3 ó 4. Z es más típicamente distinto de H, de modo que el resto -BZ sea un anillo fenilo sustituido. Los ejemplos específicos del grupo Z incluyen  $-OH$ ,  $-CH_2OH$ , F, Cl, 1-hidroxietilo,  $-NHS(O)_2Me$ ,  $-NC(O)Me$ ,  $S(O)_2NH_2Me$  y  $-C(O)Me$ .

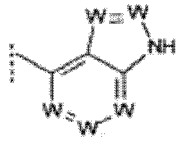
15 Cuando el anillo fenilo B está sustituido, típicamente comprende, además del grupo Z, uno o varios sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, CN,  $NO_2$ ,  $OR'$ ,  $SR'$ ,  $NR'_2$ ,  $C(O)R'$ ,  $SOR'$ ,  $SO_2R'$ ,  $SO_2NR'_2$ ,  $NC(O)R'$  y  $CO_2R'$ , en donde cada  $R'$  es, de modo independiente, H o alquilo  $C_1-C_6$ .

20 En la definición (b) para  $R^3$ , el grupo heteroarilo no está sustituido o está sustituido. Típicamente está seleccionado de indazol, indol, piridina, pirimidina, bencimidazol, quinolina, isoquinolina, imidazol y pirazol, cada uno de los cuales está ligado por medio de cualquier átomo de C o N del anillo disponible. Por ejemplo, un grupo indazol puede estar ligado como indazol-4-ilo, indazol-5-ilo o indazol-6-ilo. La pirimidina puede estar ligada como pirimidin-1-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-3-ilo o pirimidin-4-ilo. La piridina puede estar ligada como piridin-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo. El bencimidazol puede estar ligado a través de N como bencimidazol-1-ilo. La quinolina puede estar ligada como quinolin-3-ilo o quinolin-4-ilo. La isoquinolina puede estar ligada como isoquinolin-3-ilo o isoquinolin-4-ilo. El imidazol puede estar ligado por medio de N como imidazol-1-ilo.

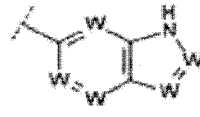
25 Si el grupo heteroarilo está sustituido, puede estar sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo Z,  $R^{20}$  tal como se definió con anterioridad, alquilo que no está sustituido o que está sustituido con un  $R^{20}$  tal como se definió con anterioridad, cualquier grupo especificado con anterioridad como un sustituyente adicional en el anillo fenilo B y un grupo oxo (=O). Típicamente, de estar sustituido, el grupo heteroarilo está sustituido con OH, OMe,  $NH_2$ ,  $NMe_2$ , F o Cl. En una forma de realización, el grupo heteroarilo no está sustituido.

30 En la definición (c) para  $R^3$ , el anillo benceno no está sustituido o está sustituido. Si está sustituido, puede estar sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados de un grupo Z,  $R^{20}$  tal como se definió con anterioridad, alquilo que no está sustituido o que está sustituido con  $R^{20}$  tal como se definió con anterioridad y cualquiera de los grupos especificados con anterioridad como un sustituyente adicional en el anillo fenilo B. El grupo heteroarilo al que el anillo benceno está fusionado, es en sí no sustituido o está sustituido, por ejemplo, con un grupo Z,  $R^{20}$  o alquilo que no está sustituido o que está sustituido con un grupo  $R^{20}$  tal como se definió con anterioridad; con cualquier grupo especificado con anterioridad como una opción de un sustituyente adicional en el anillo fenilo B; o con un grupo oxo (=O). En una forma de realización, tanto el anillo benceno como el grupo heteroarilo son no sustituidos.

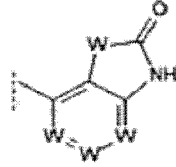
35 Los grupos incluidos en las definiciones (b) y (c) para  $R^3$  tal como se definió con anterioridad incluyen las siguientes estructuras:



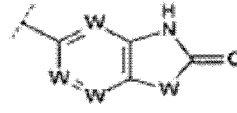
1 i



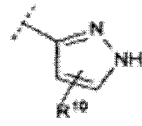
1 ii



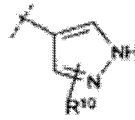
1 iii



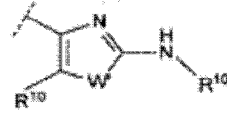
1 iv



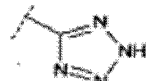
2 i



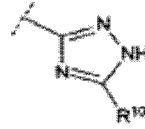
2 ii



2 iii

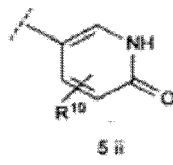
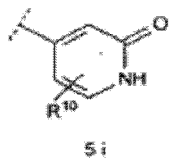
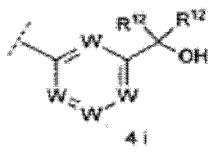
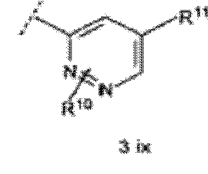
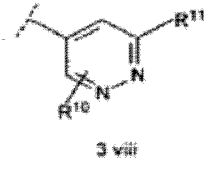
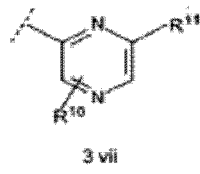
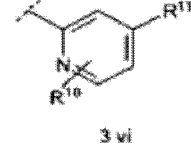
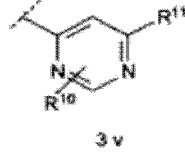
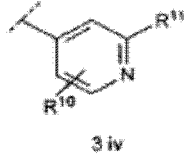
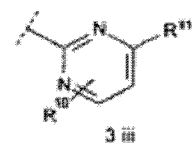
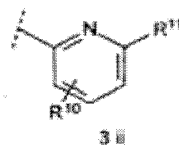
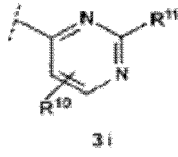


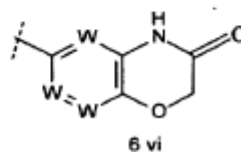
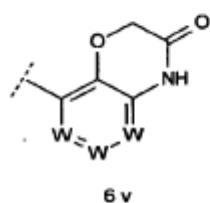
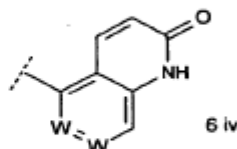
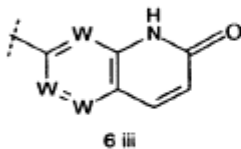
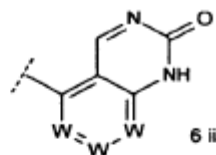
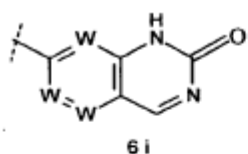
2 iv



2 v







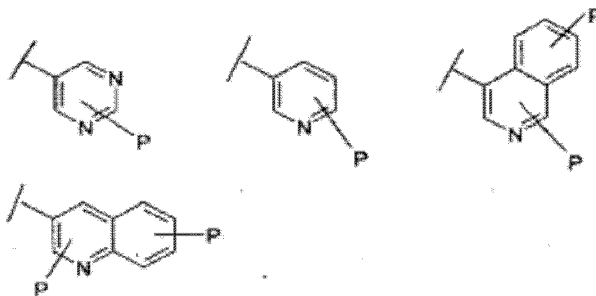
en donde cada  $R^{10}$  está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , acilo  $C_{1-6}$ ,  $C(O)NR'R''$ ,  $-S(O)_tNR'R''$ , arilo, heteroarilo, sulfonilo y halógeno, en donde  $R'$  y  $R''$  son cada uno, de modo independiente, H o alquilo  $C_{1-6}$  y t es 1 ó 2;

- 5 cada  $R^{11}$  está seleccionado, de modo independiente, de  $-OR^{10}$  y  $-N(R^{10})_2$ , en donde  $R^{10}$  es tal como se definió con anterioridad;

cada  $R^{12}$  es, de modo independiente, H, F o  $CF_3$ ;

cada W está seleccionado, de modo independiente, de  $CR^{10}$  y N, en donde  $R^{10}$  es tal como se definió con anterioridad; y  $W'$  está seleccionado de O, S y  $NR^{12}$ , en donde  $R^{12}$  es tal como se definió con anterioridad.

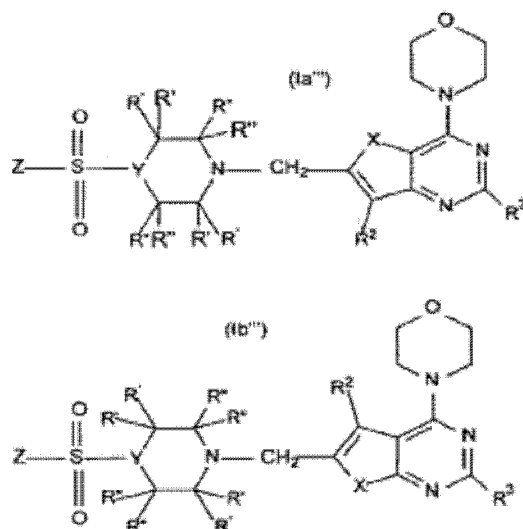
- 10 Los ejemplos típicos de  $R^3$  incluyen:



en donde P está seleccionado de H,  $-OR$ ,  $-NR^2$ ,  $-CN$ , halo y alquilo  $C_{1-6}$ .

Típicamente, en compuestos de la invención,  $R^3$  adopta la definición (a) o (b) tal como se definió con anterioridad.

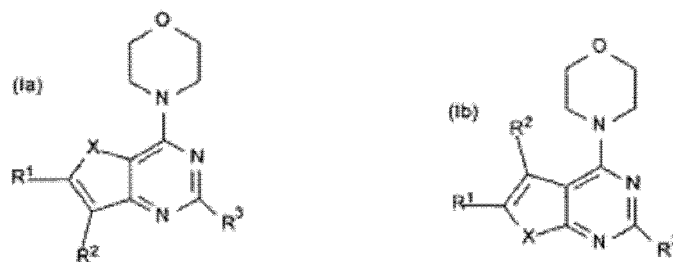
- 15 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto que es una pirimidina fusionada de la fórmula (la''') o (lb'''):



en donde  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y, Z,  $R'$  y  $R''$  son tal como se definieron con anterioridad para las fórmulas (Ia') y (Ib');  
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

siempre que, en la fórmula (Ia''') sólo:

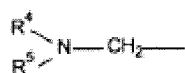
- 5 (i)  $R^3$  sea distinto de un grupo indol o 3-hidroxifenilo cuando X es S;
- (ii) Z sea distinto de un grupo seleccionado de Me,  $-(alk)_q-NMe_2$  y  $-alk$ -morfolino cuando se satisface lo siguiente: Y es N, cada uno de  $R'$  y  $R''$  es H,  $R^2$  es H y  $R^3$  es indazol-4-ilo; y
- (iii) Z sea distinto de Me cuando se satisface lo siguiente: Y es  $-CH-$ , cada uno de  $R'$  y  $R''$  es H,  $R^2$  es H y  $R^3$  es indazol-4-ilo.
- 10 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto que es una pirimidina fusionada de fórmula (Ia) o (Ib):



en donde

X es O o S;

- 15  $R^1$  es un grupo de la fórmula:



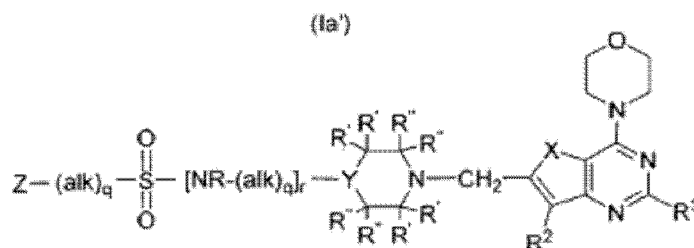
$R^2$  es H, halo o alquilo  $C_1-C_6$ ,

- 20  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo seleccionado de piperazina, piperidina, pirrolidina, oxazolidinona, diazepam y 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano que no está sustituido o que está sustituido con  $-[(alk)_q-NR]-S(O)_2-(alk)_q-Z$  o  $-C(O)-(alk)_q-S(O)_2Z$ , en donde Z es  $R^{10}$  o  $-NR^{11}R^{12}$  o por alquilo  $C_1-C_6$  no sustituido, hidroxil-alquilo  $C_1-C_6$ , oxo (=O),  $-(alk)_q-OR$ ,  $-C(O)-C(R')_2-N(R)_2$ ,  $-C(R)_2-$

- 5 C(O)-N(R)<sub>2</sub>, C(O)-(NR)<sub>q</sub>-(alk)<sub>q</sub>-OR, -C(O)-ciclilo, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)-Tet o -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; siempre que, en la fórmula (Ia) sólo, cuando X es S y R<sup>2</sup> es H y R<sup>3</sup> es indazol-4-ilo, dicho grupo sea distinto de (i) piperazina que no está sustituida o que está sustituida con un grupo seleccionado de metilo, -S(O)<sub>2</sub>Me, -S(O)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -alk-OH, -alk-OMe, -S(O)<sub>2</sub>-alk-NMe<sub>2</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alk-morfolino; y (ii) piperidina que está sustituida con un grupo seleccionado de -S(O)<sub>2</sub>Me, -C(O)-NR-(alk)<sub>q</sub>-OR, -NMe-S(O)<sub>2</sub>-Me, metilo, piperidina y -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, en donde uno de R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> es -(alk)<sub>q</sub>-OR;
- 10 o uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alk)<sub>q</sub>-heterociclilo o -(alk)<sub>q</sub>-OR y el otro es un grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o -(alk)<sub>q</sub>-heterociclilo, en donde dicho piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o heterociclilo no está sustituido o que está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alk)<sub>q</sub>-OR o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>;
- R es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido;
- cada R' es, de modo independiente, H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido o los dos grupos R' forman, junto con el átomo de C al que están unidos, un grupo ciclilo;
- R<sup>10</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido o CF<sub>3</sub>;
- 15 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> están seleccionados cada uno, de modo independiente, de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido y -(alk)<sub>q</sub>-OR o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> forman juntos, con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado con contenido de N de 5 ó 6 miembros que contiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S;
- R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> están seleccionados cada uno, de modo independiente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup> y -(alk)<sub>q</sub>-OR;
- 20 Tet es un grupo tetrahidrofurano o tetrahidropirano, que no está sustituido o que está sustituido;
- heterociclilo es un grupo heterocíclico saturado con contenido de N de 5 ó 6 miembros que contiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S;
- ciclilo es un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;
- cada q es, de modo independiente 0 ó 1;
- 25 r es 0 ó 1;
- alk es alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y
- R<sup>3</sup> está seleccionado de:
- (a) un grupo de la siguiente fórmula:
- The diagram shows a circle with the letter 'B' inside it. A horizontal line extends from the right side of the circle to the letter 'Z'.
- 30 en donde B es un anillo fenilo que no está sustituido o que está sustituido y Z está seleccionado de H, -OR, -SR, CH<sub>2</sub>OR, -CO<sub>2</sub>R, CF<sub>2</sub>OH, CH(CF<sub>3</sub>)OH, C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>2</sup>, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>, -NRC(O)R, -S(O)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)R, OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)<sub>m</sub>R, NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, CN, halógeno y -NO<sub>2</sub>, en donde cada R está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, estando el grupo no sustituido o sustituido, m es 1 ó 2 y q es
- 35 0, 1 ó 2;
- (b) un grupo heteroarilo que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno del anillo y 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O y S, que es monocíclico o bicíclico y que no está sustituido o que está sustituido; y
- (c) un grupo que comprende un anillo benceno que no está sustituido o que está sustituido y que está fusionado con un grupo heteroarilo tal como se definió con anterioridad;
- 40 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
- siempre que:
- (i) cuando X en la fórmula (Ia) es S, entonces R<sup>3</sup> sea distinto de un grupo indol o 3-hidroxifenilo; y

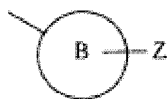
(ii) cuando X en la fórmula (Ib) es S, entonces R<sup>3</sup> sea distinto de un grupo indol.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto que es una pirimidina fusionada de fórmula (Ia')



en donde

- 5 X es O o S;  
 Y es N o -CH-;  
 R<sup>2</sup> es H, halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- 10 cada R' es, de modo independiente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o dos grupos R' en el mismo átomo de carbono forman un grupo oxo (=O); o cuando Y es N, dos grupos R' en diferentes átomos de carbono forman juntos una cabeza de puente -CH<sub>2</sub>-;
- cada R'' es, de modo independiente, H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o dos grupos R'' en el mismo átomo de carbono forman un grupo oxo (=O);
- Z es R<sup>10</sup> o -(alk)<sub>q</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;
- R<sup>10</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido o CF<sub>3</sub>;
- 15 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> están seleccionados cada uno, de modo independiente, de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido y (alk)<sub>q</sub>-OR o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> forman juntos, con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S;
- q es 0 ó 1;
- 20 r es 0 ó 1;
- alk es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y
- R<sup>3</sup> está seleccionado de:
- (a) un grupo de la siguiente fórmula:



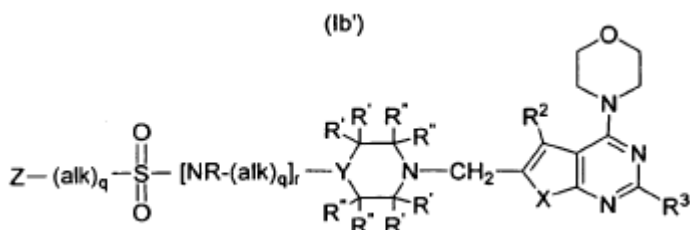
- 25 en donde B es un anillo fenilo que no está sustituido o que está sustituido y Z está seleccionado de H, -OR, -SR, CH<sub>2</sub>OR, -CO<sub>2</sub>R, CF<sub>2</sub>OH, CH(CF<sub>3</sub>)OH, C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>2</sup>, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>, -NRC(O)R, -S(O)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)R, OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)<sub>m</sub>R, NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, CN, halógeno y -NO<sub>2</sub>, en donde cada R está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, estando el grupo no sustituido o sustituido, m es 1 ó 2 y q es 0, 1 ó 2;
- 30 (b) un grupo heteroarilo que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno del anillo y 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O y S, que es monocíclico o bicíclico y que no está sustituido o que está sustituido; y
- (c) un grupo que comprende un anillo benceno que no está sustituido o que está sustituido y que está fusionado con un grupo heteroarilo tal como se definió con anterioridad;
- 35

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

siempre que:

- (i)  $R^3$  sea distinto de un grupo indol o 3-hidroxifenilo cuando X es S;
- (ii) Z sea distinto de un grupo seleccionado de Me,  $-(alk)_q-NMe_2$  y -alk-morfolino, cuando se satisface lo siguiente: Y es N, cada uno de  $R'$  y  $R''$  es H,  $R^2$  es H y  $R^3$  es indazol-4-ilo;
- (iii) Z sea distinto de Me cuando se satisface lo siguiente: Y es  $-CH-$ , cada uno de  $R'$  y  $R''$  es H,  $R^2$  es H y  $R^3$  es indazol-4-ilo.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto que es pirimidina fusionada de la fórmula (Ib'):



10 en donde

X es O o S;

Y es N o  $-CH-$ ;

$R^2$  es H, halo o alquilo  $C_1-C_6$ ;

15 cada  $R'$  es, de modo independiente, H, alquilo  $C_1-C_6$  o hidroxi-alquilo  $C_1-C_6$  o dos grupos  $R'$  en el mismo átomo de carbono forman un grupo oxo ( $=O$ ); o cuando Y es N, dos grupos  $R'$  en diferentes átomos de carbono forman juntos una cabeza de puente  $-CH_2-$ ;

cada  $R''$  es, de modo independiente, H o alquilo  $C_1-C_6$  o dos grupos  $R''$  en el mismo átomo de carbono forman un grupo oxo ( $=O$ );

Z es  $R^{10}$  o  $-(alk)_q-NR^{11}R^{12}$ ;

20  $R^{10}$  es H, un grupo cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  que no está sustituido o  $CF_3$ ;

$R^{11}$  y  $R^{12}$  están seleccionados cada uno, de modo independiente, de H, alquilo  $C_1-C_6$  que no está sustituido y  $(alk)_q-OR$  o  $R^{11}$  y  $R^{12}$  forman juntos, con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S;

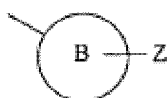
25 q es 0 ó 1;

r es 0 ó 1;

alk es alquileno  $C_1-C_6$ ; y

$R^3$  está seleccionado de:

(a) un grupo de la siguiente fórmula:



30

en donde B es un anillo fenilo que no está sustituido o que está sustituido y Z está seleccionado de H, -OR, -SR,  $CH_2OR$ ,  $-CO_2R$ ,  $CF_2OH$ ,  $CH(CF_3)OH$ ,  $C(CF_3)_2OH$ ,  $-(CH_2)_qOR$ ,  $-(CH_2)_qNR^2$ ,  $-C(O)N(R)_2$ ,  $-NR^2$ ,  $-NRC(O)R$ ,  $-S(O)_mN(R)_2$ ,  $-OC(O)R$ ,  $OC(O)N(R)_2$ ,  $-NRS(O)_mR$ ,  $NRC(O)N(R)_2$ , CN, halógeno y  $-NO_2$ , en donde cada R está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, estando el grupo no sustituido o sustituido, m es 1 ó 2 y q es

35

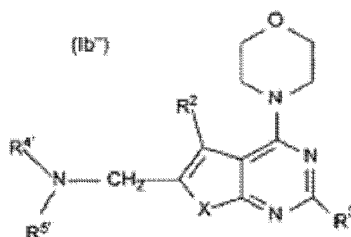
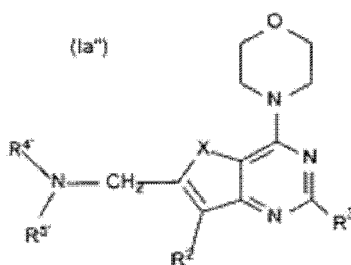
0, 1 ó 2;

(b) un grupo heteroarilo que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno del anillo y 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O y S, que es monocíclico o bicíclico y que no está sustituido o que está sustituido; y

5 (c) un grupo que comprende un anillo benceno que no está sustituido o que está sustituido y que está fusionado con un grupo heteroarilo tal como se definió con anterioridad;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto que es una pirimidina fusionada de fórmula (Ia'') o (Ib'')



10

en donde

X es O o S;

R<sup>2</sup> es H, halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alk)<sub>q</sub>-heterociclilo o -(alk)<sub>q</sub>-OR;

15 R<sup>5</sup> es un grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o -(alk)<sub>q</sub>-heterociclilo, en donde dicho grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o heterociclilo no está sustituido o que está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alk)<sub>q</sub>-OR o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>;

R es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido;

R<sup>10</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido o CF<sub>3</sub>;

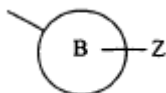
20 heterociclilo es un grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S;

q es 0 ó 1;

alk es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

R<sup>3</sup> está seleccionado de:

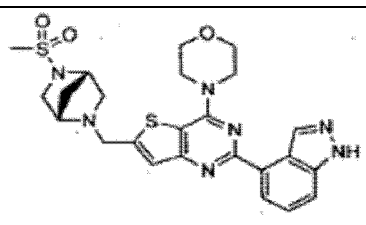
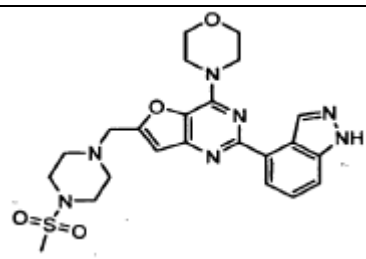
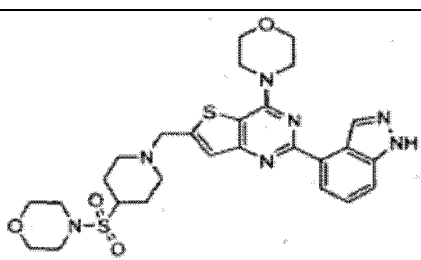
25 (a) un grupo de la siguiente fórmula:



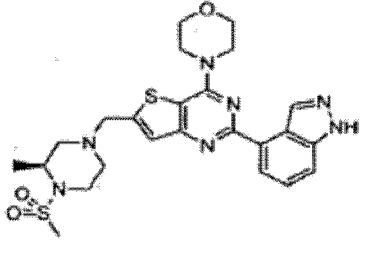
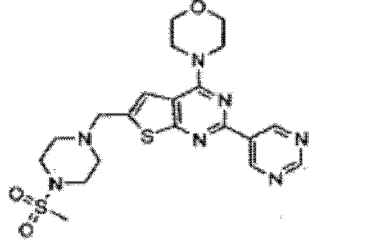
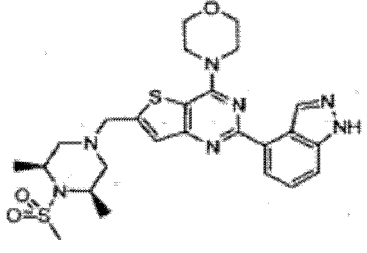
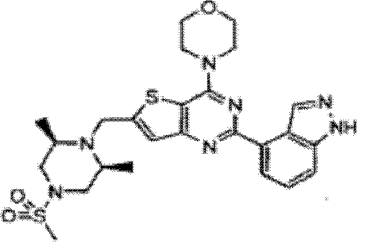
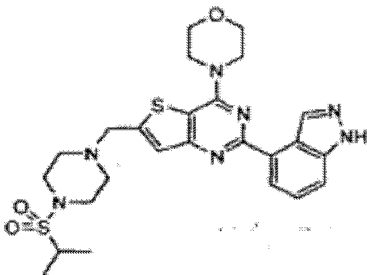
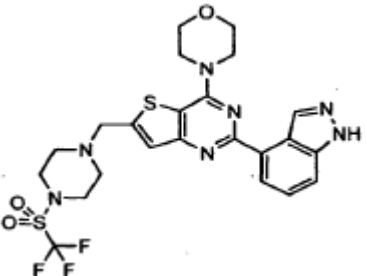
- 5 en donde B es un anillo fenilo que no está sustituido o que está sustituido y Z está seleccionado de H, -OR, -SR, CH<sub>2</sub>OR, -CO<sub>2</sub>R, CF<sub>2</sub>OH, CH(CF<sub>3</sub>)OH, C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>2</sup>, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>, -NRC(O)R, -S(O)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)R, OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)<sub>m</sub>R, NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, CN, halógeno y -NO<sub>2</sub>, en donde cada R está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, estando el grupo no sustituido o sustituido, m es 1 ó 2 y q es 0, 1 ó 2;
- (b) un grupo heteroarilo que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno del anillo y 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O y S, que es monocíclico o bicíclico y que no está sustituido o que está sustituido; y
- 10 (c) un grupo que comprende un anillo benceno que no está sustituido o que está sustituido y que está fusionado con un grupo heteroarilo tal como se definió con anterioridad;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
- siempre que:
- (i) cuando X en la fórmula (Ia<sup>n</sup>) es S, entonces R<sup>3</sup> sea distinto de un grupo indol o 3-hidroxifenilo; y
- 15 (ii) cuando X en la fórmula (Ib<sup>n</sup>) es S, R<sup>3</sup> sea distinto de un grupo indol.

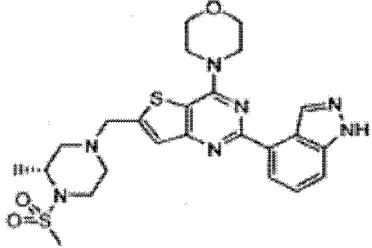
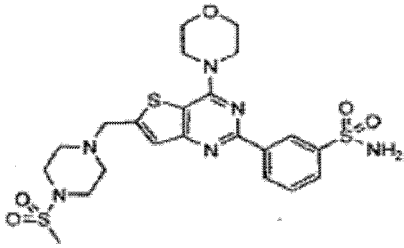
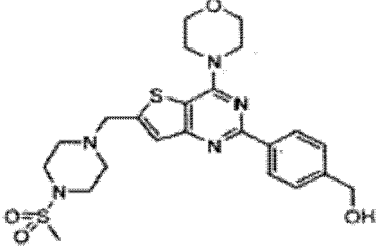
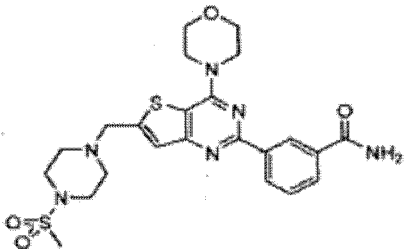
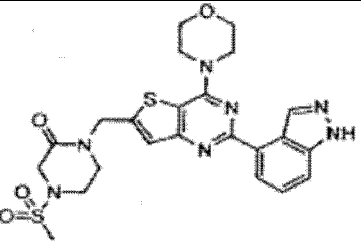
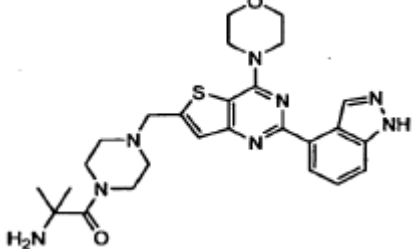
Los ejemplos específicos de la invención incluyen:

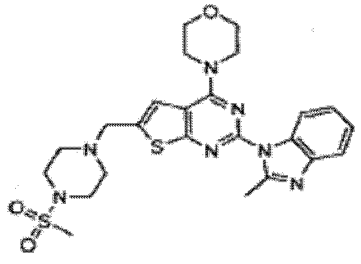
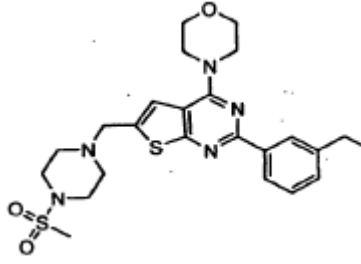
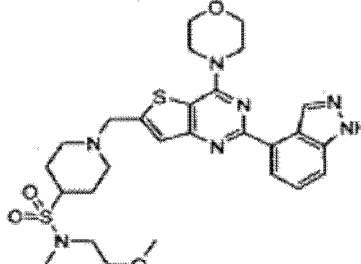
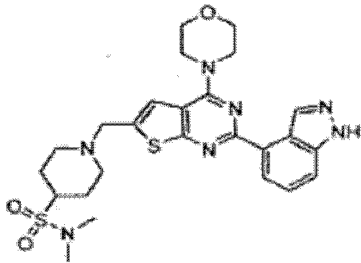
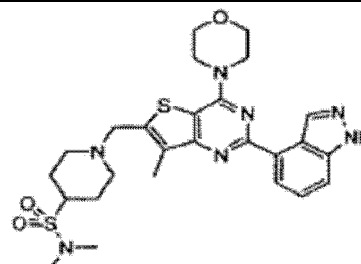
Tabla 1a

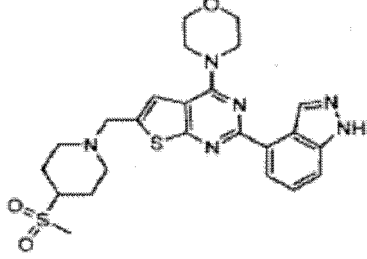
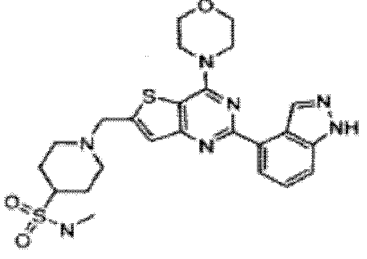
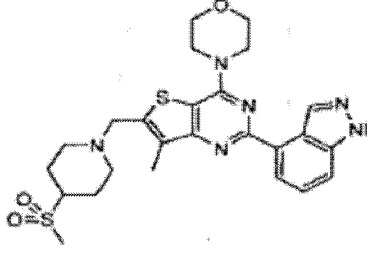
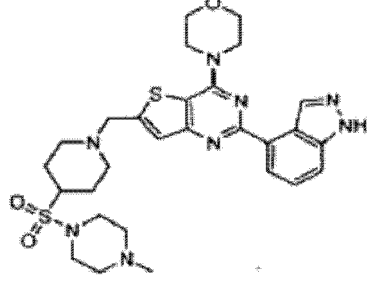
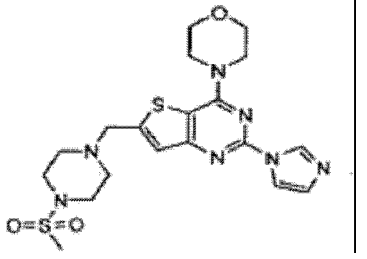
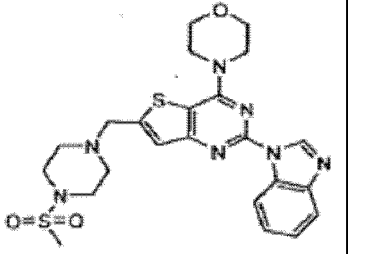
Compuesto N.º	Estructura	Nombre
1		(1S,4S)-2-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-5-metilsulfonil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano
2		2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino furo[3,2-d]pirimidina
3		2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(N-morfolino)sulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina

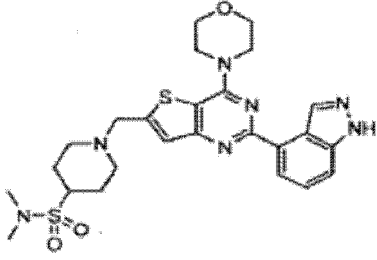
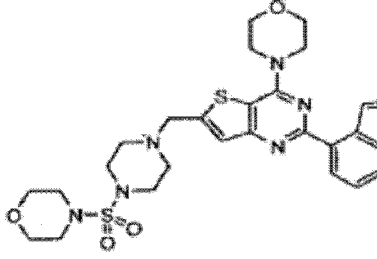
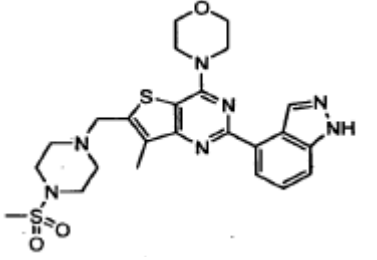
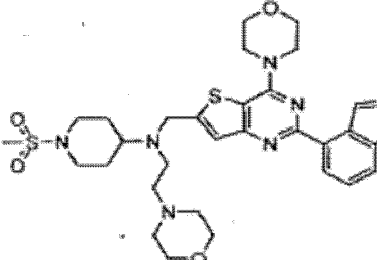
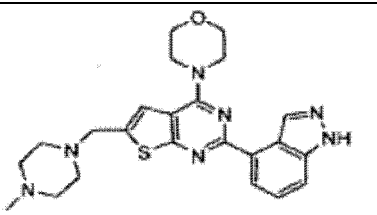
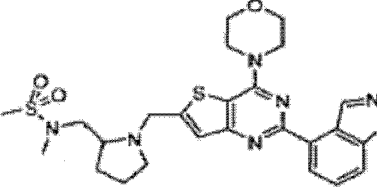


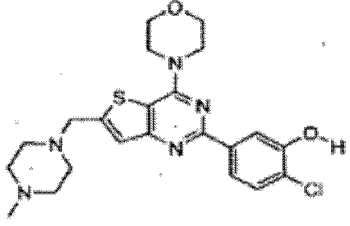
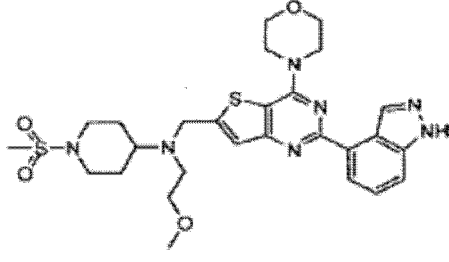
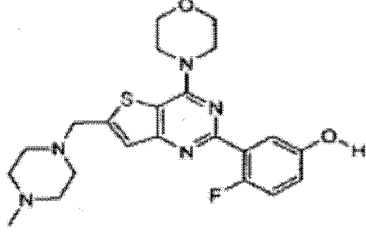
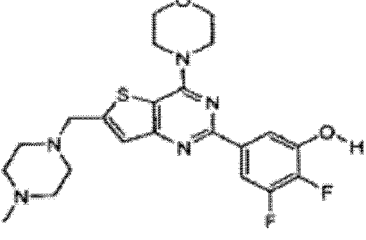
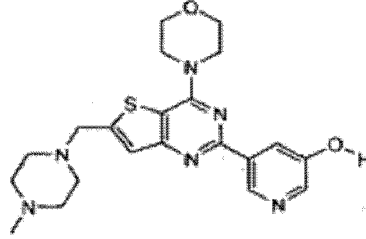
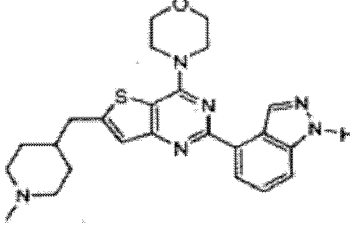
4		<p>2-(1H-indazol-4-il)-6-(((3S,5R)-3metil-4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina</p>
5		<p>6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2(pirimidin-5 -il)tieno(2,3-d)pirimidina</p>
6		<p>2-(1H-indazol-4-il)-6-(((3S,5R)-3,5-dimetil-4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina</p>
7		<p>6-(((2 R,6S)-4-metilsulfonil-2,6--dimetilpiperazin-1-il)metil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina</p>
8		<p>6-(((2R,6S)-4-isopropilsulfonil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina</p>
9		<p>6-(((2R,6S)-4-trifluorometilsulfonilo-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina</p>

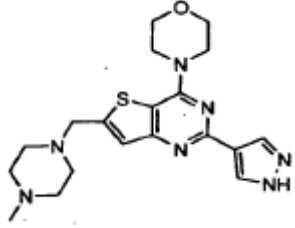
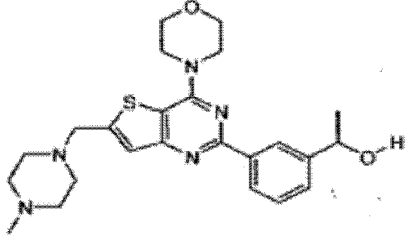
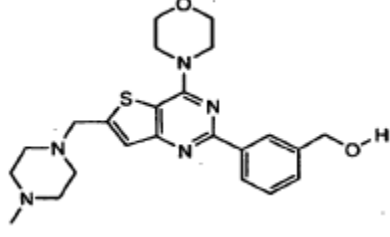
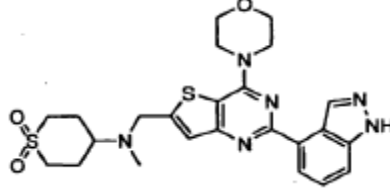
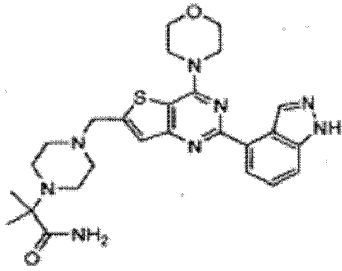
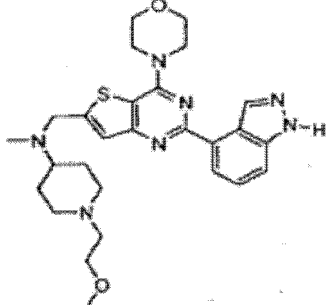
10		6-(((R)-4-metilsulfonyl-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina
11		3-(6-((4-metilsulfonylpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)bensensulfonamida
12		(4-(6-((4-metilsulfonylpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno(3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)metanol
13		3-(6-((4-metilsulfonylpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)benzamida
14		1-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-metilsulfonylpiperazin-2-ona
15		1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-] -il)-2-amino-2-metilpropan-1-ona

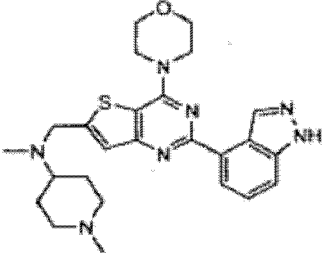
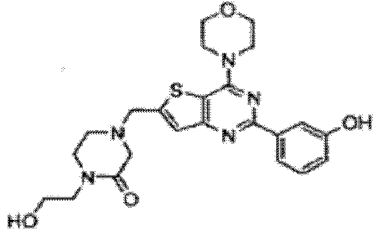
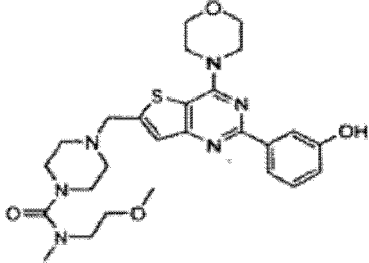
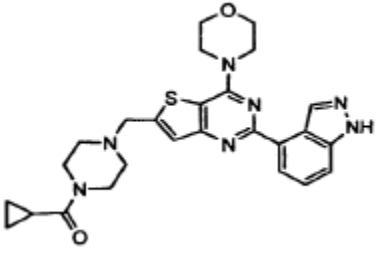
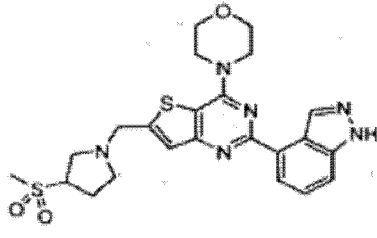
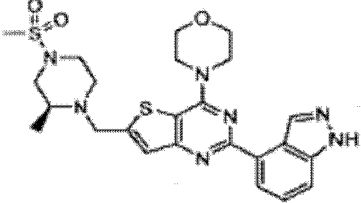
16		2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina
17		(3-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)fenil)metanol
18		2-{1H-indazol-4-il)-6-((4-N-metil-N-metoxietilaminosulfonilpiperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina
19		2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-N,N-dimetilaminosulfonilpiperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina
20		2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-N,N-dimetilaminosulfonilpiperidin-1-il)metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina

21		2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-metilsulfonilpiperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina
22		2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-N-metilaminosulfonilpiperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina
23		2-(1H-indazol-4-il)-7-metil-6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina
24		2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-N,4-metilpiperazinosulfonilpiperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina
25		2-(1H-imidazol-1-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina
26		2-(1H-benzo(d)imidazol-1-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina

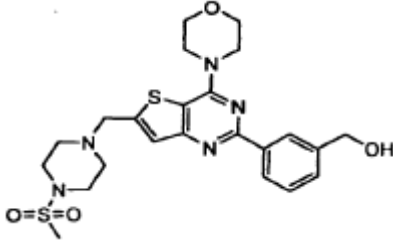
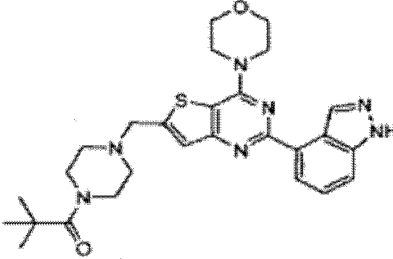
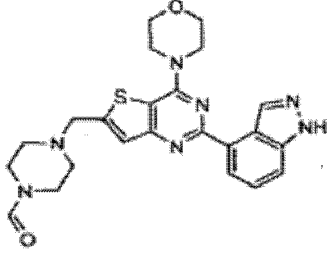
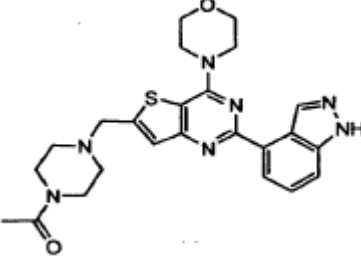
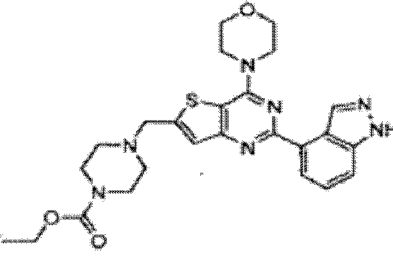
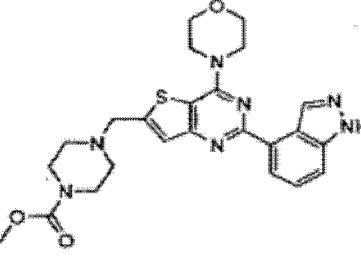
27		2-((1H-indazol-4-yl)-6-((4-N,N-dimethylaminosulfonyl)piperidin-1-yl)methyl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pirimidina
28		2-((1H-indazol-4-yl)-6-((4-morfolinosulfonyl)piperazin-1-il)methyl)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina
29		2-((1H-indazol-4-yl)-7-metil-6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)methyl)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina
30		N-((2-((1H-indazol-4-yl)-4-morfolinotieno[3,1-d]pirimidin-6-il)methyl)-1-metilsulfonyl-N-(2-morfolinoetil)piperidin-4-amina
31		2-((1H-indazol-4-yl)-6-((4-metilpiperazin-1-il)methyl)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina
32		(1-((2-((1H-indazol-4-yl)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)methyl)pirrolidin-2-il)-N-metilsulfonylmetanamina

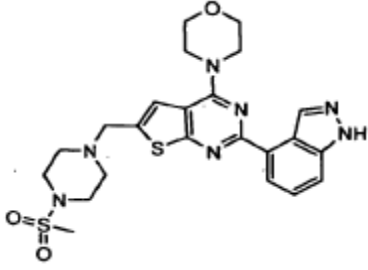
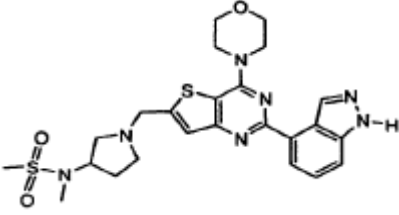
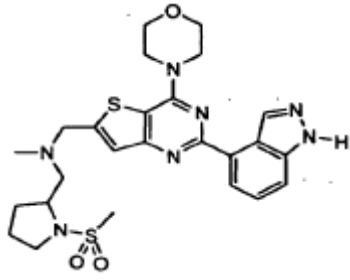
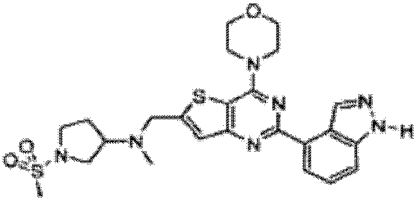
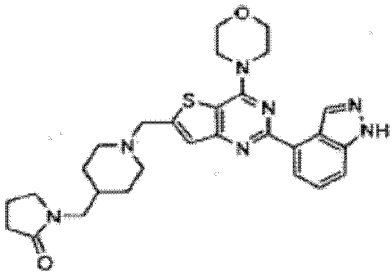
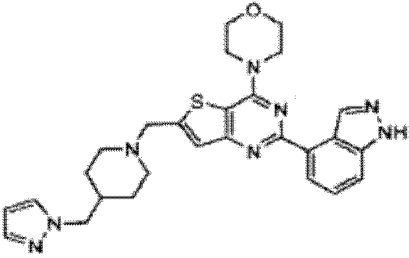
33		2-cloro-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno(3,1-d)pirimidin-2-il)fenol
34		N-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno(3,2-d)pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-1-metilsulfonilpiperidin-4-amina
35		4-fluoro-3-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol
36		2,3-difluoro-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol
37		5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-3-ol
38		2-{1H-indazol-4-il}-6-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina

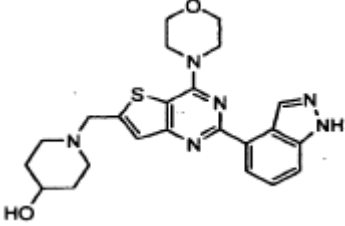
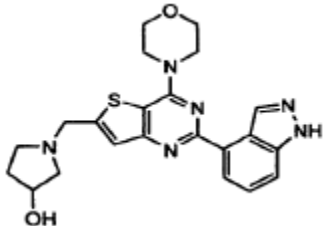
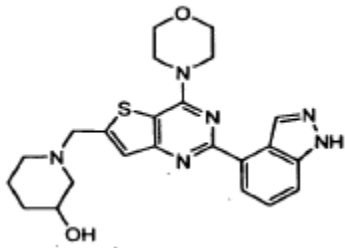
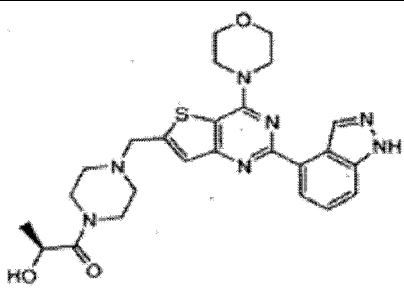
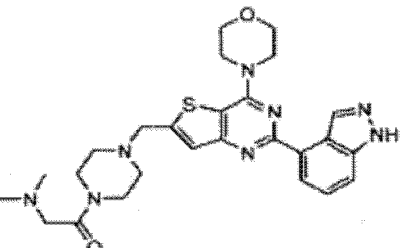
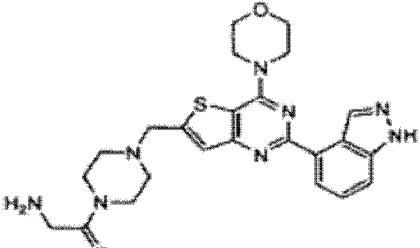
39		6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)4-morfolino-2-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina
40		1-{3-{6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il}fenil}etanol
41		(3-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)metanol
42		N-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-tetrahidro-N-metil-2H-sulfonilpiran-4-amina
43		2-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-metilpropanamida
44		N-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-1-(2-metoxietil)-N-metilpiperidin-4-amina

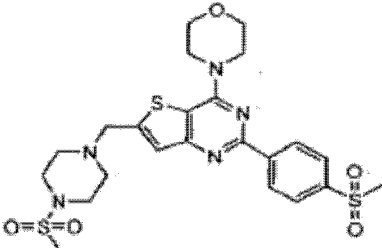
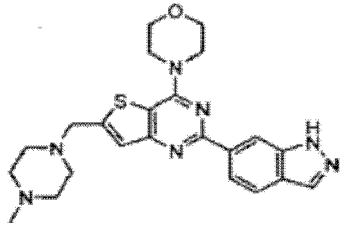
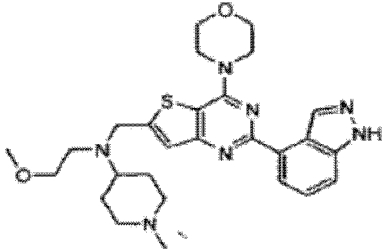
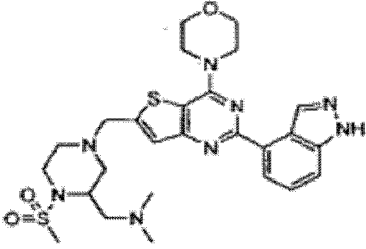
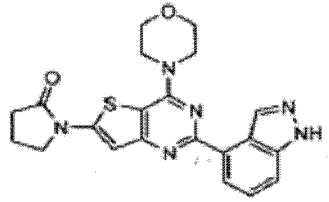
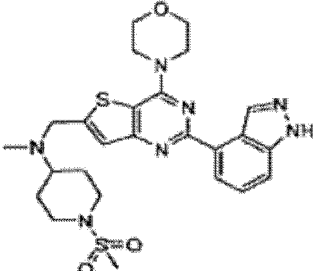
45		N-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)metil)-N,1-dimetilpiperidin-4-amina
46		1-(2-hidroxietyl)-4-((2-(3-hidroxiifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)metil)piperazin-2-ona
47		4-((2-(3-hidroxiifenil)-4-morfolinotieno[3,1-d]pirimidin-6-yl)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperazin-1-carboxamida
48		(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)metil)piperazin-1-yl)(ciclopropil)metanona
49		2-(1H-indazol-4-yl)-6-((3-(metilsulfonyl)pirrolidin-1-yl)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina
50		2-(1H-indazol-4-yl)-6-(((S)-2-metil-4-metilsulfonylpiperazin-1-yl)metil)-4-morfolinotieno[3,1-d]pirimidina

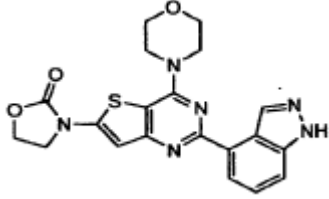
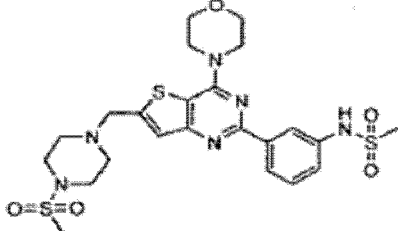
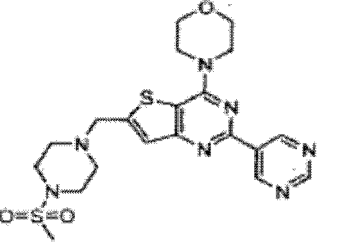
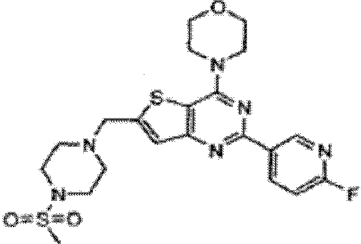
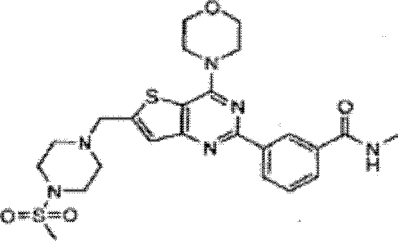
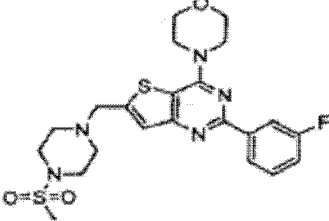


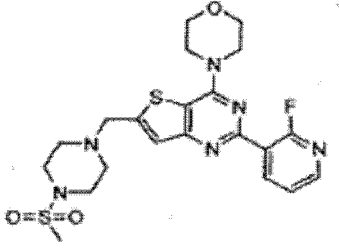
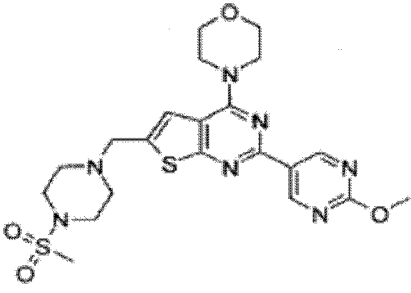
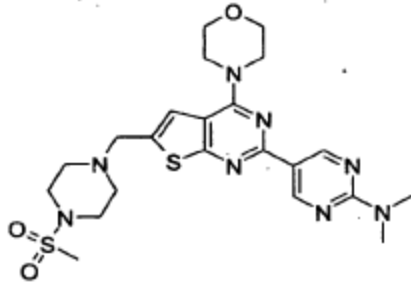
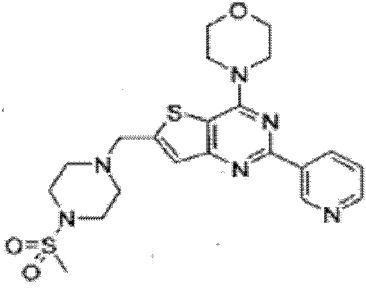
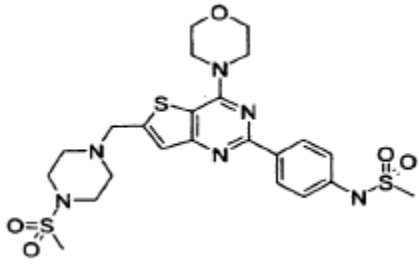
51		(3-(6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)metanol
52		1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona
53		4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il) metil)piperazin-1-carbaldehído
54		1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,1-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanona
55		4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-carboxilato de etilo
56		4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-carboxilato de metilo

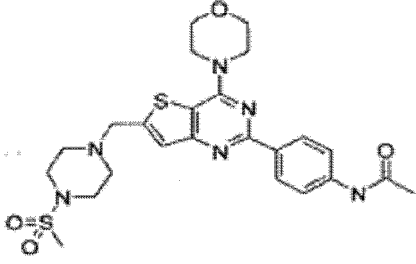
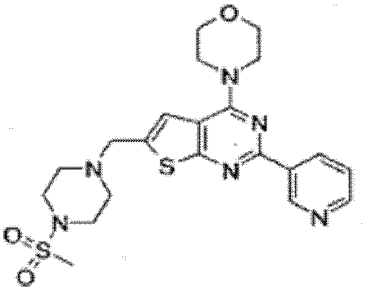
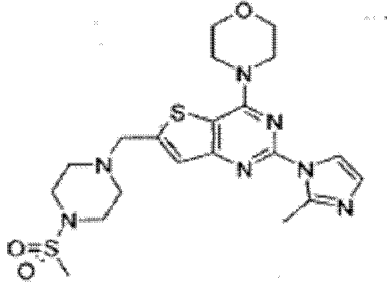
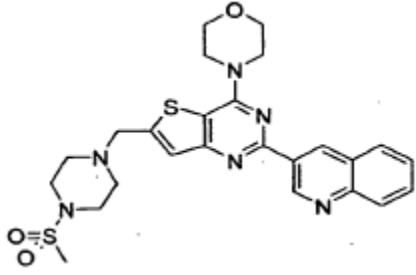
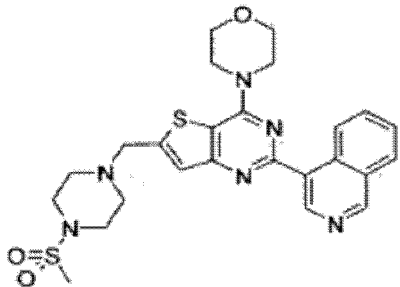
57		2-((1H-indazol-4-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina
58		1-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil-N-metilsulfonilpirrolidin-3-amina
59		N-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil(1--metilsulfonilpirrolidin-2-il)metanamina
60		N-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil-(1-metilsulfonilpirrolidin)-3-amina
61		1-((1-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-il)metil)pirrolidio-2-ona
62		6-((4-((1H-pirazol-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina

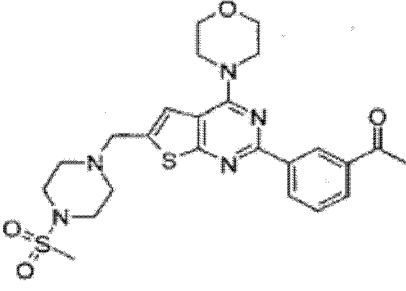
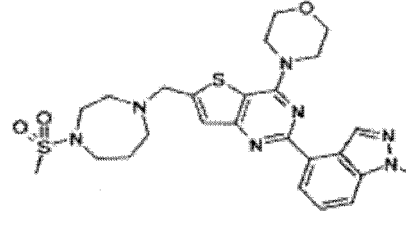
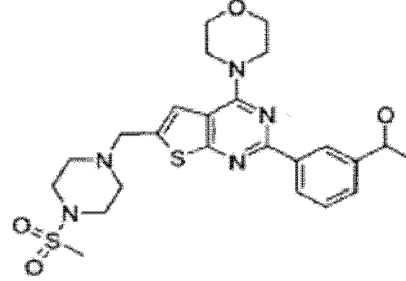
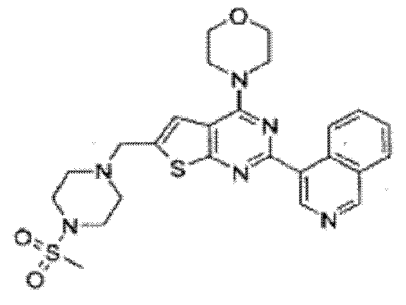
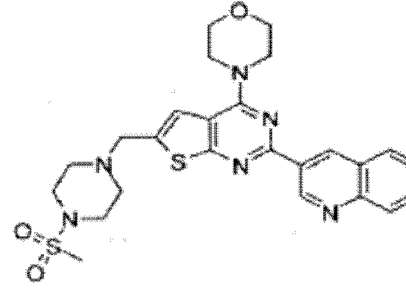
63		1-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)methyl)piperidin-4-ol
64		1-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)methyl)pyrrolidin-3-ol
65		1-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[3,1-d]pirimidin-6-yl)methyl)piperidin-3-ol
66		(S)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxypropan-1-one
67		1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(dimetilamino)etanona
68		1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-aminoetanona

69		6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-2-(4-{metilsulfonil}fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina
70		2-(1H-indazol-6-il)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,1-d]pirimidina
71		N-((2-(2-{1H-indazol-4-il}-4-morfolinotieno[3,1-d]pirimidin-6-il)metil)-N-{2-metoxietil}-1-metilpiperidin-4-amina
72		(4-((2-{1H-indazol-4-il}-4-morfolinotieno[3,1-d]pirimidin-6-il)metil)-1-metilsulfonilpiperazin-2-il)-N,N-dimetilmetanamina
73		1-(2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-2-ona
74		N-((2-(2-{1H-indazol-4-il}-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,1-dimetilpiperidin-4-amina

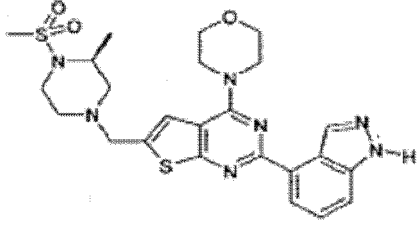
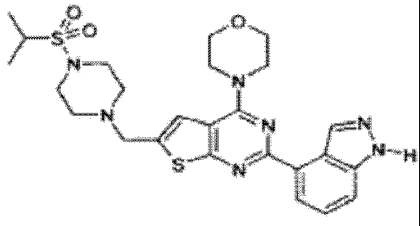
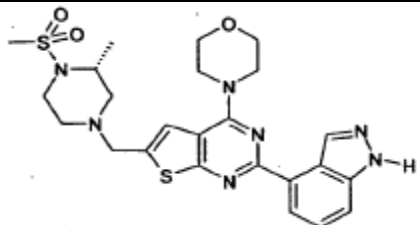
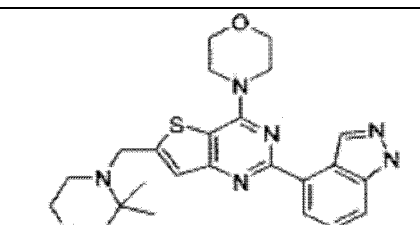
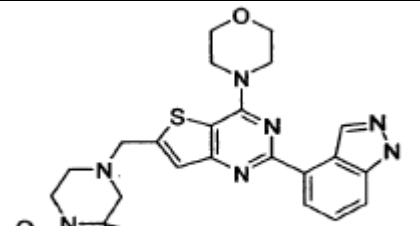
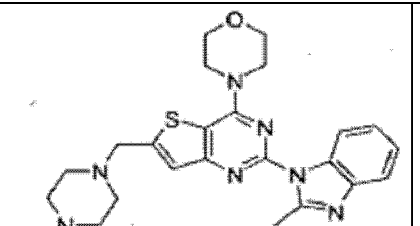
75		3-(2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)oxazolidin-2-ona
76		3-(6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)bencenmetilsulfonilamina
77		6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidina
78		2-(6-fluoropiridin-3-il)-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina
79		N-metil-3-(6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)benzamida
80		2-(3-fluorofenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina

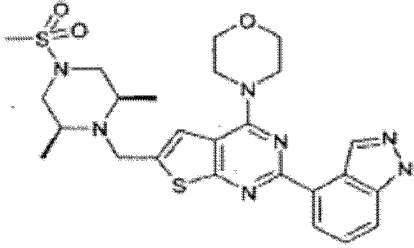
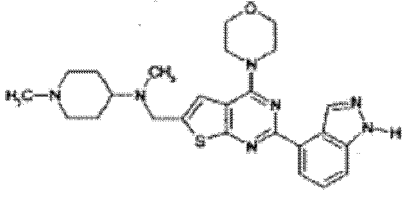
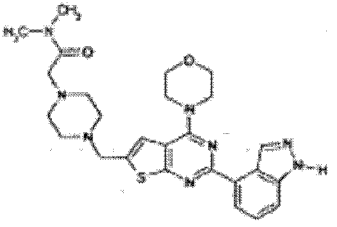
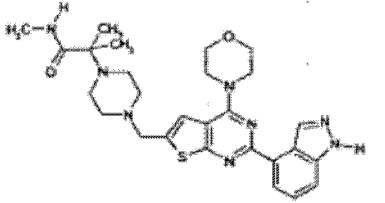
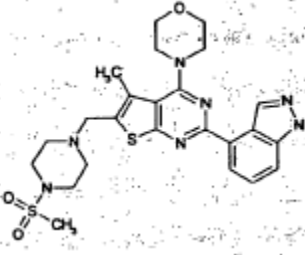
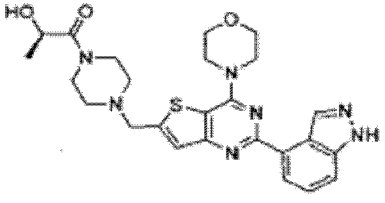
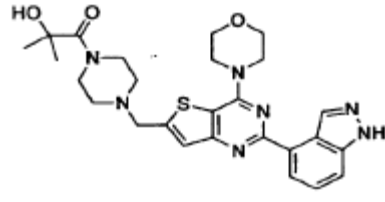
81		2-(2- fluoropiridin-3 -il)-6-((4- metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4- morfolinotieno[3,2-d]pirimidina
82		6-(4-Metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2-(2- metoxi-pirimidin-5-il)-4-morfolin-4-il- tieno[2,3-d]pirimidina
83		{5-(6-(4-Metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4- morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidjn-2-il)- pirimidin-2-il} -dimetilamina
84		6-(4-Metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4- morfolin-4-il-2-piridin-3-il-tieno[3,2- d]pirimidina
85		N-{4-[6-(4-Metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)- 4-morfol in-4-il-tieno[3,1-d]pirimidin-2-il]- fenil}-metansulfonamida

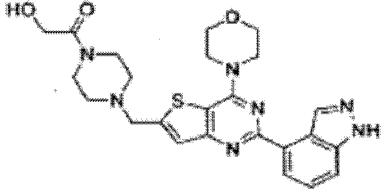
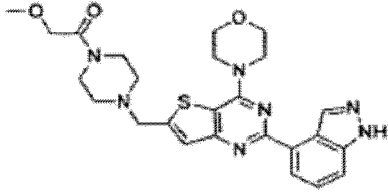
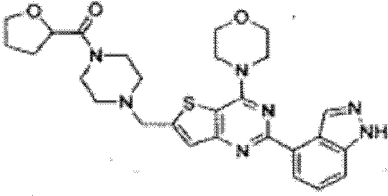
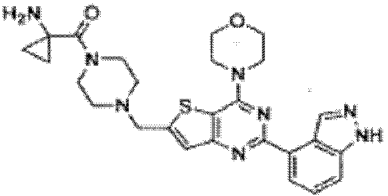
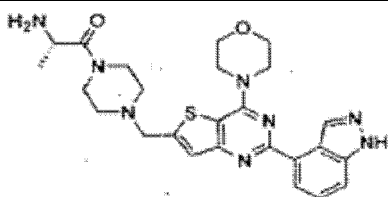
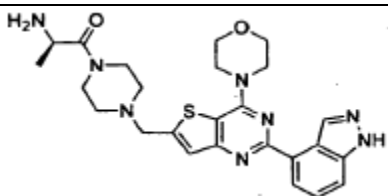
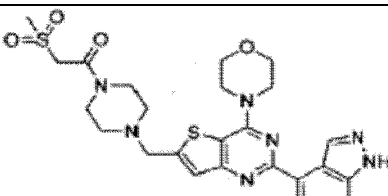
86		N- {4-[6-(4-Metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,1-d]pirimidin-2-il]-fenil}-acetamida
87		6-(4-Metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-piridin-3-il-tieno[2,3-d]pirimidina
88		6-(4-Metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2-(2-metil-imidazol-1-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
89		3-[6-(4-Metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-quinolina
90		4-[6-(4-Metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-isoquinolina

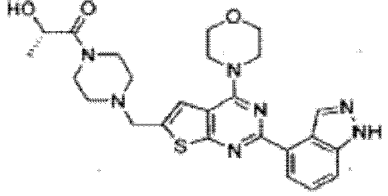
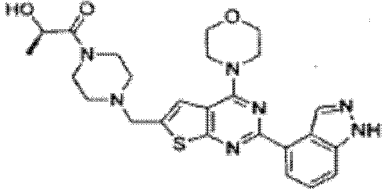
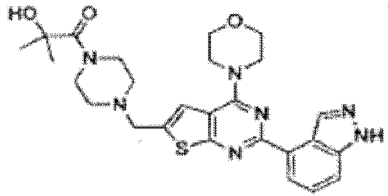
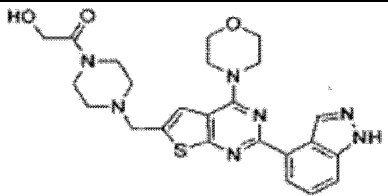
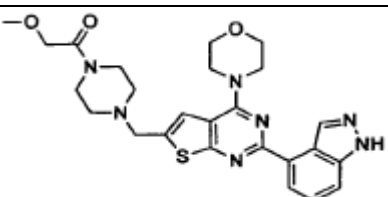
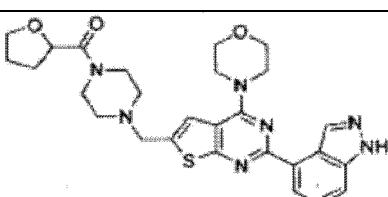
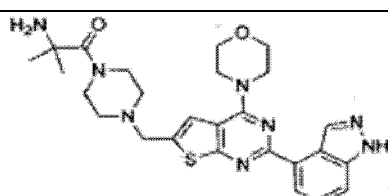
91		1-(3-[6-(4-Metansulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-fenil)-etanona
92		2-(1H-Indazol-4-il)-6-(4-metansulfonyl-[1,4]diazepan)-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
93		1-(3-[6-(4-Metansulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-fenil)-etanol
94		4-(6-(4-Metansulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-isoquinolina
95		3-(6-(4-Metansulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-quinolina



96		2-(1H-indazol-4-yl)-6-((S)-4-etansulfonil-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina
97		2-(1H-indazol-4-yl)-4-morfolin-4-il-6-[4-(propan-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[2,3-d]pirimidina
98		2-(1H-indazol-4-yl)-6-((R)-4-metansulfonil-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina
99		2-(1H-indazol-4-yl)-6-(4-metansulfonil-2,2--dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,1-d]pirimidina
100		2-(1H-indazol-4-yl)-6-(4-metansulfonil-3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
101		6-(4-Metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,1-d]pirimidina

102		2-(1H-Indazol-4-il)-6-((2S,6 R)-4-metansulfonil-2,6-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina
103		[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina
104		2-{4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida
105		2-(4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-il)-N-metil-isobutiramida
106		2-{1H-Indazol-4-il)-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-5-metil-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina
107		(R)-1-{4-[[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il]metil]piperazin-1-il}-2-hidroxi-propan-1-ona
108		1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona

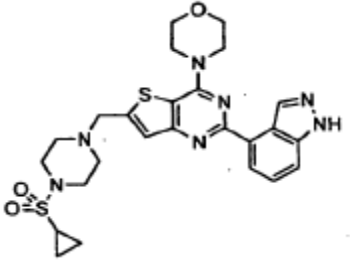
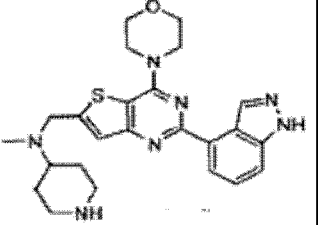
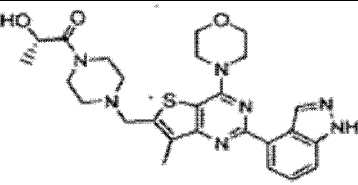
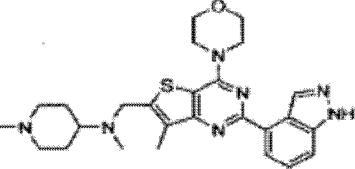
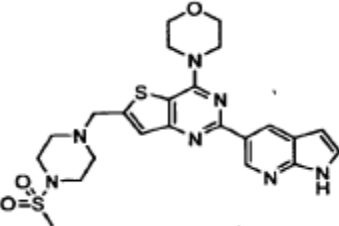
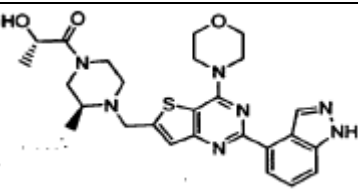
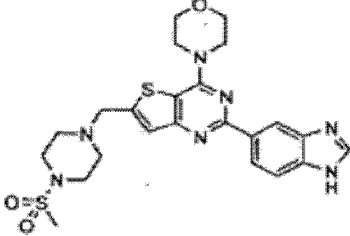
109		1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-hidroxietaona
110		1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-metoxietaona
111		(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)(tetrahidrofuran-2-il)metanona
112		(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)(1-aminociclopropil)metanona
113		(5'-1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-aminopropan-1-ona
114		(R)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-aminopropan-1-ona
115		1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2--(metilsulfonyl)etanona

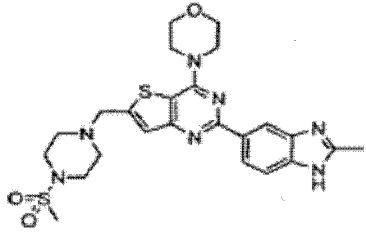
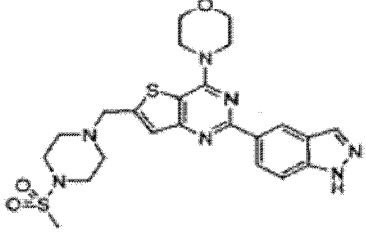
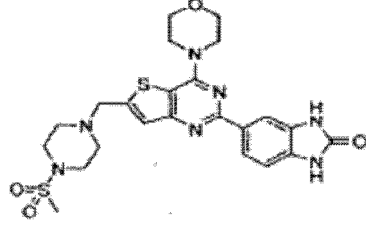
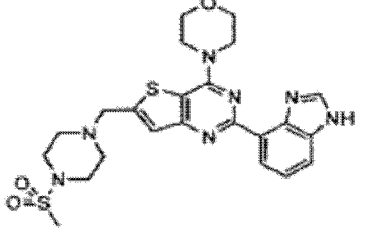
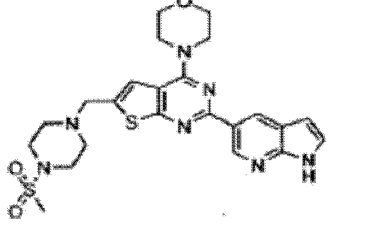
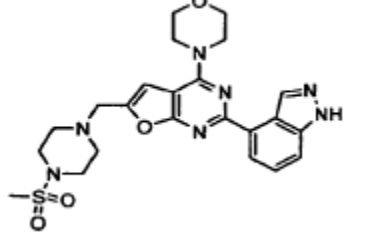
116		(S)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[2,3-d]pirimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-hidroxiopropan-1-ona
117		(R)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[2,3-d]pirimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-hidroxiopropan-1-ona
118		1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[2,3-d]pirimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-hidroxi-2metilpropan-1-ona
119		1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[2,3-d]pirimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-hidroxietaanona
120		1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[2,3-d]pirimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-metoxietanona
121		1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[2,3-d]pirimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)(tetrahidrofuran-2-yl)metanona
122		1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinotieno[2,3-d]pirimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-amino-2-metilpropan-1-ona

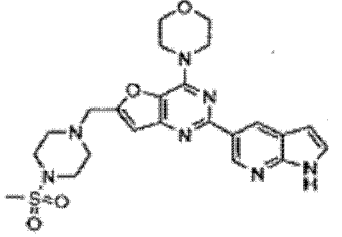
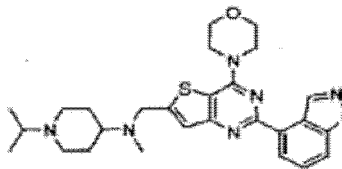
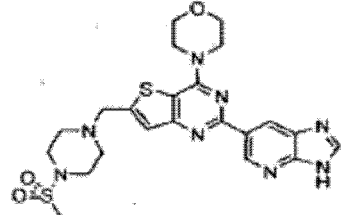
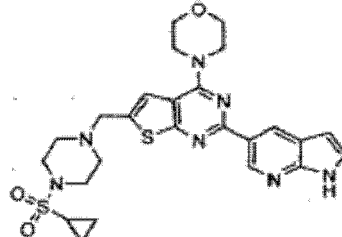
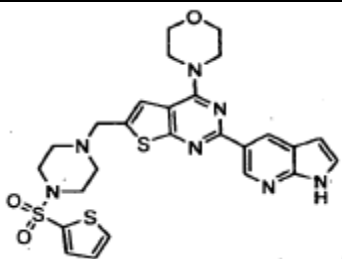
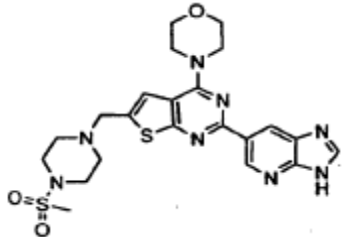
123		1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)(1-aminociclopropil)metanona
124		1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-aminoetana
125		(S)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-aminopropan-1-ona
126		(R)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-aminopropan-1-ona
127		1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)etana

Tabla 1b

Compuesto N.º	Estructura	Nombre
128		2-(1H-indol-4-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina

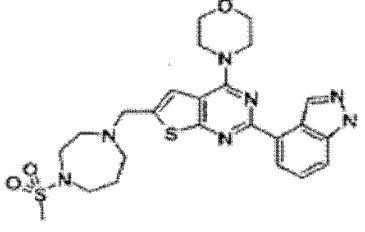
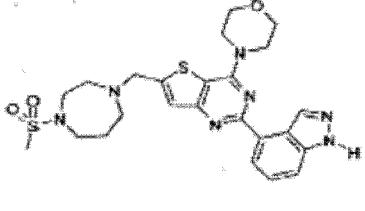
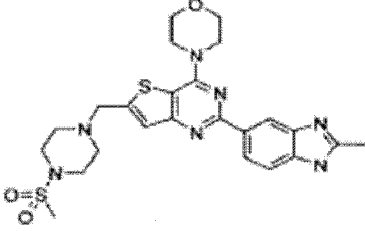
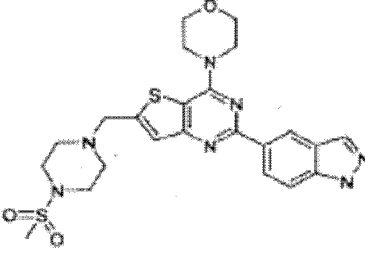
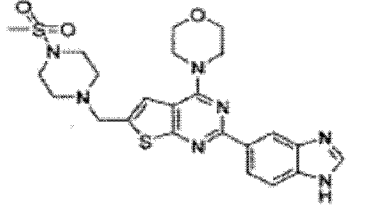
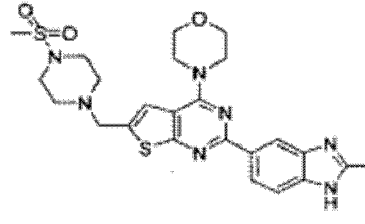
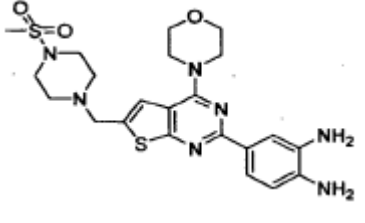
129		2-((1H-indazol-4-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina
130		N-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,1-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperidin-4-amina
131		(S)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,1-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona
132		N-((2-(1H-indazol-4-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,1-dimetilpiperidin-4-amina
133		6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)tieno[3,1-d]pirimidina
134		(S)-1-((S)-4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona
135		2-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,1-d]pirimidina

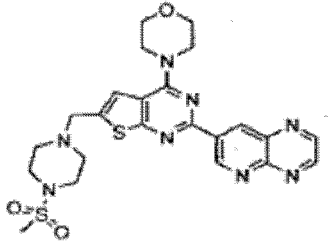
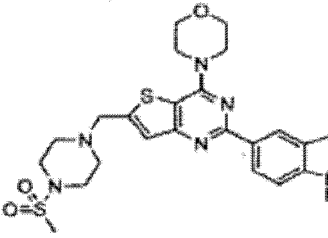
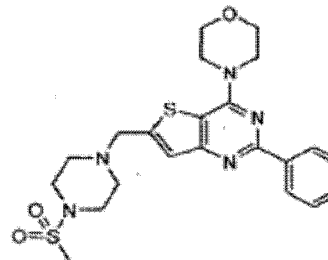
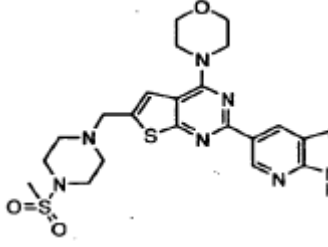
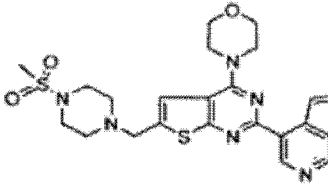
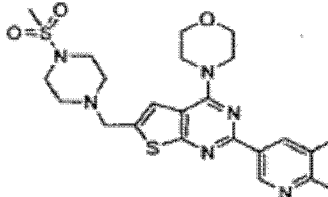
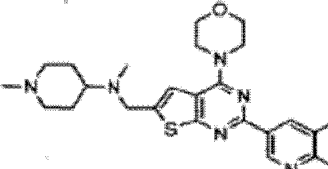
136		2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,1-d]pirimidina
137		2-(1H-indazol-5-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina
138		5-(6-((4-metilsulfonilpiperazin)-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-ii)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona
139		2-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,1-d]pirimidina
140		6-((4-metilsulfonilpiperazin)-1-il)metil)-4-morfolino-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin)-5-il)tieno[2,3-d]pirimidina
141		2-(1H-indazol-4-il)-6-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidina

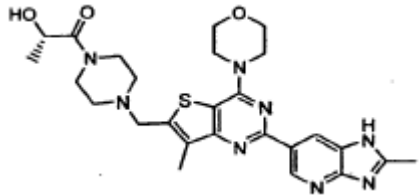
142		6-((4-metilsulfonilpiperazin)-1-il)metil)-4-morfolino-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin)-5--il)furo[3,2-d]pirimidina
143		N-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-1-isopropil-N-metilpiperidin-4-amina
144		6-(6-((4-metilsulfonilpiperazin)-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina
145		6-((4-isopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)4-morfolino-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5--il)tieno[2,1-d]pirimidina
146		6-((4-(2-tiofen)sulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5--il)tieno[2,3-d]pirimidina
147		6-(6-((4-metilsulfonilpiperazin)-1-il)metil)4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



148		(S)-2-hidroxi-1-(4-((7-metil-4-morfolino-2--(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona
149		(S)-2-hidroxi-1-(4-((4-morfolino-2-(1H)pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona
150		(S)-2-hidroxi-1-(4-((7-metil-4-morfolino-2-(quinolin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona
151		(S)-2-hidroxi-1-(4-((4-morfolino-2-(quinolina-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona
152		2-metil-6-{6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina
153		(S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona
154		6-(6-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

155		2-(1H-Indazol-4-il)-6-(4-metansulfonil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina
156		2-(1H-Indazol-4-il)-6-(4-metansulfonil[1,4]diazepan-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina
157		6-(4-Metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2(2-metil)-1H-benzoimidazol-5-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
158		2-(1H-indazol-5-il)-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina
159		2-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina
160		2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina
161		4-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)benzen-1,2-diamina

162		4-(6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-2-(pirido[2,3-b]pirazin-7-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina
163		5-(6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indazol-3-amina
164		6-{6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indazol-3-amina
165		4-(6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-2-{1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina
166		4-(6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-2-{1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina
167		4-(6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-il)metil)-2-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina
168		N,1-dimetil-N-((4-morfolino-2-(quinolin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina

169		(S)-2-hidroxi-1-(4-((7-metil-2-(2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona
-----	---	--

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Los compuestos de las fórmulas la y lb de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por ello, existen en diferentes formas estereoisoméricas. El objetivo es que la totalidad de las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, lo que incluye, pero no a título limitativo, los diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como también las mezclas de ellos tales como las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

10 Además, la presente invención comprende la totalidad de los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de la fórmula la y lb incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, las formas cis y trans, así como sus mezclas se hallan incluidas dentro del alcance de la invención. Pero los isómeros posicionales individuales y las mezclas de isómeros posicionales también se hallan dentro del alcance de la presente invención.

15 En las estructuras mostradas en la presente, cuando no se especifica el aspecto estereoquímica de algún átomo quiral en particular, en tal caso se tienen en cuenta todos los estereoisómeros y se incluyen como los compuestos de la invención. Cuando el aspecto estereoquímico se especifica mediante una cuña llena o línea de puntos que representan una configuración particular, entonces dicho estereoisómero queda especificado y definido de esta manera. Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y el objeto es que la invención abarque tanto las formas solvatadas como las no solvatadas.

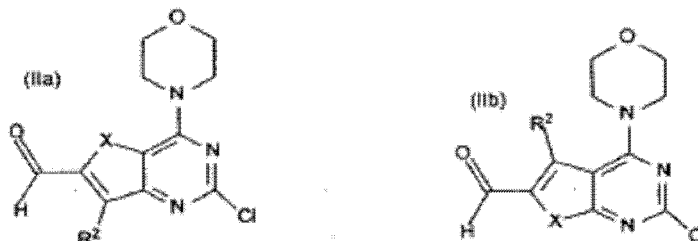
20 Los compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y la totalidad de tales formas están abarcadas dentro del alcance de la invención. Las expresiones "tautómero" o "forma tautomérica" se refieren a los isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen las interconversiones por intermedio de la migración de un protón, tales como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen las interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de unión.

30 La presente invención también abarca compuestos isotópicamente etiquetados de la presente invención que son idénticos a los mencionados en la presente, pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa que es diferente de la masa atómica o número de masa usualmente hallado en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento en particular especificados se hallan incluidos dentro del alcance de los compuestos de la invención, y también sus usos. Los isótopos dados a título de ejemplo que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  e  $^{125}\text{I}$ . Determinados compuestos isotópicamente etiquetados de la presente invención (por ejemplo, los etiquetados con  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ), son útiles en los ensayos de distribución de compuestos y/o tejidos de sustratos. Los isótopos tritados ( $^3\text{H}$ ) y de carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ) son útiles por su facilidad de uso y detectabilidad. Además, las sustituciones con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) pueden proveer determinadas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, una mayor vida media in vivo o menores requerimientos en cuanto a dosificación) por lo que en algunas circunstancias pueden ser las preferidas. Los isótopos que emiten positrones tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ , son útiles para estudios PET (positron emission tomography, tomografía de emisión de positrones) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. En términos generales, los compuestos isotópicamente etiquetados de la presente invención pueden prepararse mediante los siguientes procedimientos análogos a los revelados en los esquemas y/o los ejemplos que siguen, mediante la sustitución de un reactivo isotópicamente etiquetado por un reactivo no isotópicamente etiquetado.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en la forma de isómeros geométricos tautómeros en función de los tipos de grupos sustituyentes, y estos isómeros en formas separadas o mezclas de las

mismas pueden utilizarse en la presente invención. Cuando los compuestos tienen átomos de carbono asimétricos, pueden existir formas isoméricas ópticas sobre la base de tales átomos de carbono. La totalidad de las mezclas y de las formas aisladas de tales isómeros ópticos pueden utilizarse en la presente invención.

- 5 Una estrategia apropiada de síntesis para producir los compuestos de la invención tal como se definió con anterioridad emplea el precursor carboxaldehído de la fórmula (IIa) o (IIb):

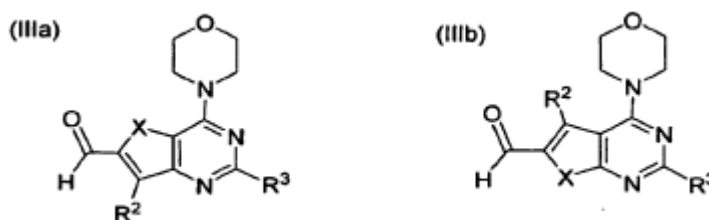


- 10 en donde X y R<sup>2</sup> son tal como se definieron con anterioridad. A partir de este precursor, la síntesis comprende la realización, en cualquier orden, de una reacción de acoplamiento mediada por paladio (de tipo Suzuki) y una aminación reductiva. El proceso comprende:

(a) tratamiento de un compuesto de la fórmula (IIa) o (IIb):

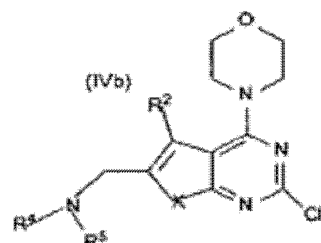
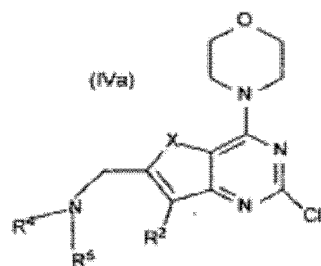


- 15 en donde X y R<sup>2</sup> son tal como se definieron con anterioridad, con un ácido borónico o su éster de la fórmula R<sup>3</sup>B(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, en donde R<sup>3</sup> es tal como se definió con anterioridad y cada R<sup>15</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o los dos grupos OR<sup>15</sup> forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un grupo éster pinacolato boronato, en presencia de un catalizador de Pd; y tratamiento del compuesto resultante de la fórmula (IIIa) o (IIIb):



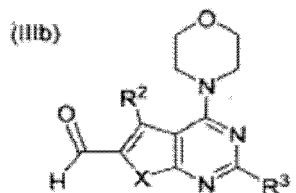
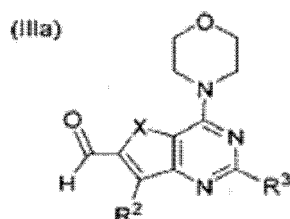
- 20 en donde X, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son tal como se definieron con anterioridad, con una amina de la fórmula NHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal como se definieron con anterioridad en presencia de un agente de reducción apropiado; o

(b) tratamiento de un compuesto de la fórmula (IIa) o (IIb) tal como se definió con anterioridad con una amina de la fórmula NHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal como se definieron con anterioridad en presencia de un agente de reducción apropiado; y tratamiento del compuesto resultante de la fórmula (IVa) o (IVb):



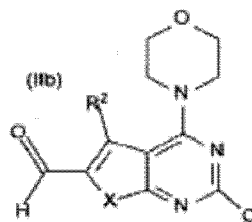
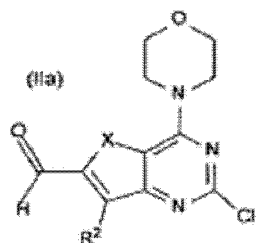
- 5 en donde X, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal como se definieron con anterioridad con un ácido borónico o su éster de la fórmula R<sup>3</sup>B(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, en donde R<sup>3</sup> es tal como se definió con anterioridad y cada R<sup>15</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o los dos grupos OR<sup>15</sup> forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un éster pinacolato boronato, en presencia de un catalizador de Pd.

Conforme a ello, la presente invención proporciona un proceso para producir un compuesto de la invención tal como se definió con anterioridad que comprende el tratamiento de un compuesto de la fórmula (IIIa) o (IIIb):



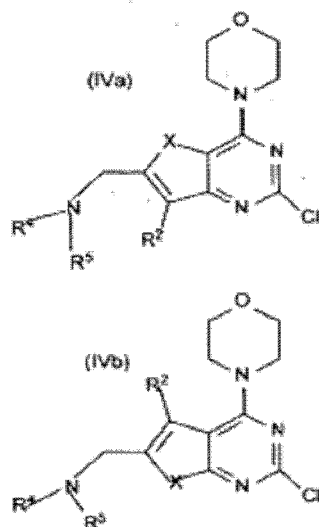
- 10 en donde X, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son tal como se definieron con anterioridad con una amina de la fórmula NHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal como se definieron con anterioridad, en presencia de un agente de reducción apropiado.

El proceso también puede comprender la producción del compuesto de la fórmula (IIIa) o (IIIb) por tratamiento de un compuesto de la fórmula (IIa) o (IIb):



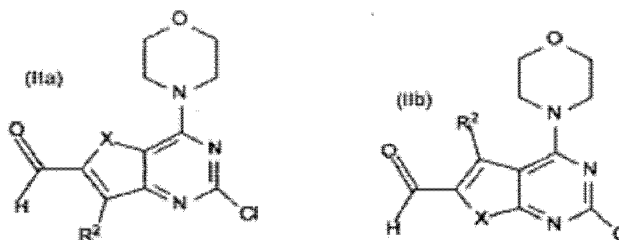
- 15 en donde X y R<sup>2</sup> son tal como se definieron con anterioridad con un ácido borónico o su éster de la fórmula R<sup>3</sup>B(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, en donde R<sup>3</sup> es tal como se definió con anterioridad y cada R<sup>15</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o los dos grupos OR<sup>15</sup> forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un grupo éster pinacolato boronato, en presencia de un catalizador de Pd.

- 20 La invención también proporciona un proceso para producir un compuesto de la invención tal como se definió con anterioridad, que comprende el tratamiento de un compuesto de la fórmula (IVa) o (IVb):



5 en donde X, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tal como se definieron con anterioridad con un ácido borónico o su éster de la fórmula R<sup>3</sup>B(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, en donde R<sup>3</sup> es tal como se definió con anterioridad y cada R<sup>15</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o los dos grupos OR<sup>15</sup> forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un grupo éster pinacolato boronato, en presencia de un catalizador de Pd.

El proceso también puede comprender la producción del compuesto de la fórmula (IVa) o (IVb) por tratamiento de un compuesto de la fórmula (IIa) o (IIb):

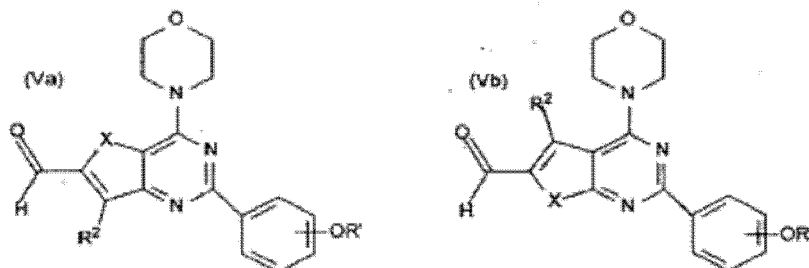


10 en donde X y R<sup>2</sup> son tal como se definieron con anterioridad con una amina de la fórmula NHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal como se definieron con anterioridad, en presencia de un agente de reducción apropiado.

15 Tanto la etapa de aminación y la etapa del acoplamiento cruzado mediado por Pd tienen lugar en condiciones convencionales. El catalizador de paladio puede ser cualquiera típicamente usado para los acoplamientos de tipo Suzuki, tal como PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. El agente de reducción es típicamente un borhidruro, por ejemplo, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, NaBH<sub>4</sub> o NaCNBH<sub>4</sub>, en particular NaBH(OAc)<sub>3</sub>.

Los compuestos de la fórmula (Ia) o (Ib) en donde R<sup>3</sup> es un grupo 3- o 4-hidroxifenilo se pueden producir por medio de un proceso que comprende:

(a) tratamiento de un compuesto de la fórmula (Va) o (Vb):



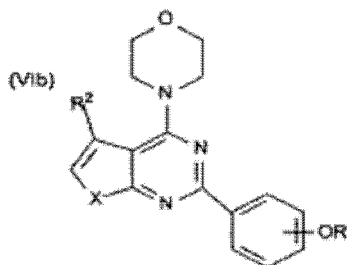
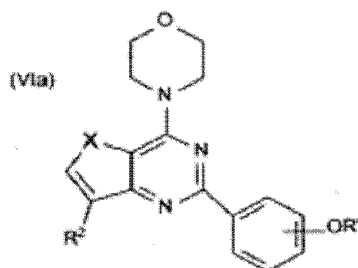
en donde OR' está unido en la posición 3 ó 4 del anillo fenilo al que está unido, R' es un grupo protector de hidroxilo y X y R<sup>2</sup> son como se definieron con anterioridad, con una amina de la fórmula NHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal como se definieron con anterioridad, en presencia de un agente de reducción apropiado; y

5 (b) eliminación del grupo protector de hidroxilo.

El agente de reducción es típicamente un borhidruro, por ejemplo, tal como se especificó con anterioridad.

10 Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo se conocen en la técnica, por ejemplo, tal como se describe en "Protective Groups for Organic Chemistry", Third Edition, T. W. Greene y P. O. M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999. Por ejemplo, un grupo hidroxilo se puede proteger como un acetal, un acetato sustituido, un éster, un xantato, un éter o un éter silílico. El acetal es preferentemente tetrahidropirano. El éter silílico es preferentemente éter trimetilsilílico, éter t-butildimetilsilílico, éter triiso-propilsilílico o éter t-butildifenil-silílico. Estos grupos protectores se eliminaron por medio de técnicas convencionales.

Un compuesto de la fórmula (Va) o (Vb) tal como se definió con anterioridad se puede producir por medio de un proceso que comprende el tratamiento de un compuesto de la fórmula (VIa) ar (VIb):

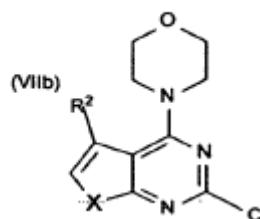
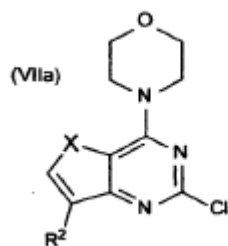


15

en donde X, R<sup>2</sup> y R' son tal como se definieron con anterioridad, con un agente de litación seguido de N,N'-dimetilformamida (DMF). La reacción se lleva a cabo típicamente por adición de una solución del agente de litación en un disolvente orgánico no polar, por ejemplo, un disolvente hidrocarbonado como un hexano, en una suspensión del compuesto de la fórmula (VI) en un disolvente orgánico como tetrahidrofurano (THF). Si se usa THF, la adición tiene lugar a baja temperatura, de aproximadamente -78 °C. El agente de litación es típicamente un alquil-litio, por ejemplo, n-butil-litio.

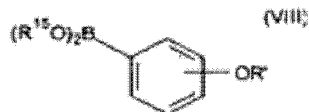
20

Un compuesto de la fórmula (VIa) o (VIb) tal como se definió con anterioridad se puede producir por medio de un proceso que comprende el tratamiento de un compuesto de la fórmula (VIIa) o (VIIb):





en donde X y R<sup>2</sup> son como se definieron con anterioridad, con un ácido borónico de la fórmula (VIII):



en donde R' y R<sup>15</sup> son tal como se definieron con anterioridad, en presencia de un catalizador de paladio. La reacción se lleva a cabo en condiciones convencionales para una reacción de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki, por ejemplo, tal como se describió con anterioridad.

Una pirimidina fusionada de la invención se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable y una sal se puede convertir en el compuesto libre por medio de métodos convencionales. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en la presente se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido etansulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico.

Las sales de ejemplo incluyen, pero sin limitación, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metansulfonato "mesilato", etansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede comprender la inclusión de otra molécula tales como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser una parte orgánica o inorgánica que establezca la carga del compuesto principal. Por otra parte, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por ello, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Si el compuesto de la invención es una base, es posible preparar la sal farmacéuticamente aceptable deseada mediante cualquier método disponible en la técnica, por ejemplo, mediante el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metansulfónico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tales como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido  $\alpha$ -hidroxi, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluensulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, es posible preparar la sal farmacéuticamente aceptable deseada mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un dióxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfina y piperazina, y las sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

Típicamente la sal es un mesilato, un clorhidrato, un fosfato, un bencensulfonato o un sulfato. Más típicamente, la sal es un mesilato o un clorhidrato.

Las sales, por ejemplo, sales con cualquiera de los ácidos inorgánicos u orgánicos mencionados arriba, pueden ser monosales o bis-sales. Por lo tanto, por ejemplo, la sal mesilato puede ser el mono-mesilato o el bis-mesilato.

Una pirimidina fusionada de la invención y sus sales pueden existir como un solvato o como un hidrato. Un "solvato" se refiere a una asociación o un complejo de una o más moléculas solventes y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo

en el que la molécula de solvente es agua.

#### Actividad biológica

En los ensayos biológicos, los compuestos de la presente invención han demostrado ser inhibidores de la PI3 quinasa. La determinación de la actividad de PI3 quinasa de un compuesto de la presente invención es posible mediante una cantidad de métodos de detección directa e indirecta. Determinados compuestos dados a título de ejemplo descritos en la presente, fueron preparados, caracterizados y ensayados para establecer su actividad de ligación a PI3K (Ejemplo 7). Determinados compuestos de la invención, dados a título de ejemplo, tienen una actividad de ligación a PI3K con valores de  $IC_{50}$  inferiores a 50  $\mu$ M.

Los compuestos de la presente invención pueden inhibir isoformas de subunidades catalíticas p110 que incluyen  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  como paninhibidores. Determinados compuestos de la invención pueden ser inhibidores selectivos de isoforma p110 por el hecho de inhibir de manera selectiva una o más de las siguientes isoformas p110:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  o  $\delta$ . Un inhibidor selectivo de p110 puede mitigar el riesgo de toxicidad debido a potenciales toxicidades asociadas con inhibir las otras isoformas p110. Determinados compuestos de la invención pueden ser paninhibidores de isoforma p110 por el hecho de poseer una ligación significativa a dos o más de las isoformas p110.

La ligación de los compuestos de la invención de las Tablas 1a y 1b precedentes a preparaciones purificadas de las isoformas p110  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\gamma$  fue medida mediante un SPA (Scintillation Proximity Assay, Ensayo de Proximidad por Centelleo) a efectos de determinar la actividad de ligación ( $IC_{50}$   $\mu$ Mol) y la selectividad de ligación de las isoformas  $\beta$ ,  $\delta$ , y  $\gamma$  respecto de  $\alpha$  (Ejemplo 8). Estos valores han sido representados en la Tabla 2.

Un compuesto de la presente invención puede utilizarse como un inhibidor de PI3 quinasa, en particular de una PI3 quinasa de clase Ia. Los compuestos son típicamente más selectivos con respecto a las quinazas de la clase Ia que con respecto a la clase Ib, y típicamente presentan una selectividad de 20 veces para la clase Ia que con respecto a las PI3 quinazas de la clase Ib. En particular, los compuestos son selectivos para la isoforma p110alfa.

Por lo tanto, es posible utilizar un compuesto de la presente invención para tratar una enfermedad o trastorno relacionados con el desarrollo, función o comportamiento anormal de las células, asociados con la PI3 quinasa. Ejemplos de tales enfermedades y trastornos han sido expuestos en: Drees et al., Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14(5): 703-732. Ellos incluyen cáncer, trastornos inmunes, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos metabólicos/endocrinos y trastornos neurológicos. Los ejemplos de trastornos metabólicos/endocrinos incluyen la diabetes y la obesidad.

Los ejemplos de cánceres para cuyo tratamiento pueden utilizarse los compuestos de la presente incluyen: leucemia, tumores cerebrales, cáncer renal, cáncer gástrico y cáncer de piel, vejiga, mama, útero, pulmones, colon, próstata, ovario y páncreas. Por lo tanto, un paciente humano o animal que sufra de un trastorno inmunológico, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, un trastorno metabólico/endocrino o un trastorno neurológico puede ser tratado mediante un método que comprende la administración al mismo de un compuesto de la presente invención como se define en lo que precede. De esta manera, es posible mejorar o aliviar la condición del paciente.

Las enfermedades y condiciones que pueden tratarse mediante el uso de los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, cáncer, accidente cerebrovascular, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad viral, enfermedades autoinmunes, arteriosclerosis, reestenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, una enfermedad hormonal, condiciones asociadas con trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos destructivos de los huesos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, condiciones asociadas con la muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (CML), enfermedad hepática, condiciones inmunológicas patológicas en las que interviene la activación de las células T, y trastornos del sistema nervioso central (CNS) en un paciente. Por ejemplo, se trata un paciente humano con un compuesto de la fórmula Ia o Ib y un portador, adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto de la fórmula Ia o Ib se halla presente en una cantidad de manera de inhibir de manera detectable la actividad de la PI3 quinasa.

Los cánceres que pueden tratarse mediante la utilización de los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación: cáncer de mama, de ovario, de cuello de útero, de próstata, de testículos, del tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmones, carcinoma epidermoide, carcinoma de las células grandes, carcinoma pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, huesos, colon,

- 5 adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y de los pasajes biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastorno linfoides, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colorrectal, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, enfermedad de Hodgkin y leucemia.
- Las enfermedades cardiovasculares que pueden tratarse mediante los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, reestenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva.
- 10 Las enfermedades neurodegenerativas que pueden tratarse mediante los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington e isquemia cerebral, y enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, neurotoxicidad por glutamato e hipoxia.
- 15 Las enfermedades inflamatorias que pueden ser tratadas mediante los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación: artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis de contacto, y reacciones de hipersensibilidad retardada.
- 20 Además de poseer una potencia bioquímica, un compuesto de la invención presenta propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas que lo hacen particularmente bien adaptado para su uso como fármaco. Esto se demuestra por ejemplo, en el resultado de los ensayos biológicos descritos en el siguiente Ejemplo 5. En particular, el compuesto posee una elevada solubilidad en agua con un pH fisiológico; la solubilidad es superior a 100  $\mu\text{M}$ . Una elevada solubilidad bajo un pH fisiológico es deseable, por cuanto promueve la biodisponibilidad.
- 25 El compuesto también posee una elevada estabilidad metabólica, como se muestra en particular mediante la clearance de hepatocitos, descrita en el Ejemplo 2 en el que el compuesto demostró tener una baja clearance de hepatocitos. La baja clearance de hepatocitos se correlaciona con un bajo coeficiente de metabolismo hepático. Por ello puede observarse que el compuesto de la presente invención posee propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas mejoradas sin dejar de conservar una potencia bioquímica como inhibidor de la PI3 quinasa.
- 30 Es posible administrar un compuesto de la presente invención en una variedad de formas de dosificación, por ejemplo, oralmente como en la forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar o película, soluciones o suspensiones líquidas, o por vía parenteral, por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea. Por ello, es posible administrar el compuesto por inyección o por infusión.
- 35 La dosis depende de una variedad de factores que incluyen la edad, peso y condición del paciente y la vía de administración. Las dosis diarias pueden variar dentro de límites amplios y se ajustarán a los requerimientos individuales en cada caso particular. Sin embargo, típicamente la dosis adoptada para cada vía de administración cuando se administra un solo compuesto a seres humanos adultos es de 0,0001 a 50 mg/kg, más comúnmente en el intervalo de 0,001 a 10 mg/kg, de peso corporal, por ejemplo, de 0,01 a 1 mg/kg. Una dosis de este tipo puede administrarse por ejemplo, de una a cinco veces por día. Para las inyecciones intravenosas una dosis diaria adecuada es de 0,0001 a 1 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,0001 a 0,1 mg/kg de peso corporal. Es posible administrar una dosis diaria en forma
- 40 de una dosis única o de acuerdo con un programa de dosificación dividido.
- 45 Típicamente, una dosis para tratar pacientes humanos puede variar entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg de un compuesto de la invención. Una dosis típica puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Es posible administrar una dosis una vez por día (QID), dos veces por día (BID), o con mayor frecuencia, en función de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, que incluyen la absorción, distribución, metabolismo, y excreción del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden influir sobre el régimen de dosificación y administración. Cuando se administre oralmente, la píldora, cápsula o comprimido pueden ser ingeridos diariamente o con una frecuencia menor durante un intervalo de tiempo especificado. Es posible repetir el régimen una cantidad de ciclos de terapia.
- 50 Se formula un compuesto para su uso como composición farmacéutica o veterinaria que también comprende un vehículo o diluyente aceptable desde el punto farmacéutico o veterinario. Típicamente, se preparan las composiciones siguiendo métodos convencionales, y se las administra en una forma adecuada desde el punto farmacéutico o veterinario. Es posible administrar el compuesto en cualquier forma convencional, por ejemplo, como sigue:
- 55 A) oralmente, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, tabletas, tabletas

de disolución oral, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones líquidas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo consistente en agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes a efectos de proveer preparados elegantes y aceptables para el paladar desde el punto de vista farmacéutico.

Los comprimidos contienen el ingrediente activo en forma de una mezcla con excipientes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, que son adecuados para la fabricación de los comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz, almidón de papa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, ácido algínico, alginato o glicolato de almidón de sodio; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; agentes lubricantes, por ejemplo, sílice, estearato de magnesio o calcio, ácido esteárico o talco; mezclas efervescentes; colorantes, endulzantes, agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos o laurilsulfato. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o se los puede haber recubierto mediante técnicas conocidas a efectos de retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proveer una acción prolongada a lo largo de un período más extenso. Por ejemplo, puede emplearse un material retardador en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Tales preparados pueden fabricarse de una manera conocida, por ejemplo, mediante mezclado, granulación, prensado de comprimidos, recubrimiento con azúcar o procedimientos de recubrimiento con películas.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo ha sido mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se halla presente como tal, o en forma de una mezcla con agua o en un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en forma de una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfátidos naturales, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensobitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano.

Dichas suspensiones acuosas puedan también contener uno o más agentes de conservación, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones aceitosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de nuez, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico.

Es posible añadir agentes endulzantes, tales como los mencionados con anterioridad, y agente saborizantes, a efecto de proveer un preparado oral aceptable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Los polvos dispersables y los gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua, proveen el ingrediente activo en forma de una mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más agentes conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los anteriormente mencionados. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes endulzantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también puede tener la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida, o mezclas de ellos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo, lecitina de soja, y ésteres o ésteres parcialmente derivados de ácidos grasos y anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales

con óxido de etileno, por ejemplo, polioxietileno monooleato de sorbitano. La emulsión puede también contener agentes endulzantes y agentes saborizantes. Es posible formular jarabes y elixires con agentes endulzantes, por ejemplo, glicerol, sorbitol o sacarosa. En particular, un jarabe para pacientes diabéticos puede contener como vehículos solamente productos, por ejemplo, sorbitol, que no se metabolizan en forma de glucosa o que solamente metabolizan una cantidad muy pequeña en forma de glucosa.

Dichas formulaciones puede también contener un emoliente, un agente conservante y agentes saborizantes y colorantes:

B) por vía parenteral, por vía subcutánea, o por vía intravenosa, o intramuscular o intraesternal, o mediante técnicas de infusión, en la forma de suspensiones acuosas u oleaginosas estériles inyectables. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida para lo cual se utilizan aquellos agentes dispersantes, humectantes y de suspensión adecuados anteriormente mencionados. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol.

Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse figuran: el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se utilizan aceites fijos estériles como solvente o como medio de suspensión. Para esta finalidad puede utilizarse cualquier aceite blando fijo, lo que incluye mono- o triglicéridos y sintéticos. Además, en la preparación de materiales inyectables, se usan los ácidos grasos tales como ácido oleico;

C) por inhalación, en la forma de aerosoles o soluciones para nebulizadores;

D) por vía rectal, en la forma de supositorios preparados mediante mezclado del fármaco con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperatura ordinaria pero líquido a la temperatura rectal y que por ello se derretirá en el recto de manera de liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles;

E) por vía vaginal, en la forma de cremas, ungüentos, geles, colirios, soluciones o suspensiones;

F) por vía vaginal, en la forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de spray, que además del ingrediente activo contienen vehículos conocidos en la especialidad por ser adecuados.

Es posible preparar preparaciones de liberación prolongada de un compuesto de la invención. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación prolongada incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen un compuesto de la fórmula Ia o Ib, cuyas matrices se hallan en la forma de artículos configurados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación prolongada incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxiethyl-metacrilato), o poli(alcohol vinílico), poliláctidos (patente de los Estados Unidos número 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y  $\gamma$ -etil-L-glutamato, etileno-acetato de vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradable tales como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D(-)-3-hidroxibutírico.

Es posible emplear un compuesto de la invención solo o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descritos en la presente, tal como un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). En determinadas formas de realización, se combina un compuesto de la invención en una formulación de combinación farmacéutica, o régimen de dosificación en forma de terapia combinada, con un segundo compuesto que tiene propiedades antihiperproliferativas o que es útil para tratar un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o del régimen de dosificación tiene preferentemente actividades que son complementarias a las del compuesto de la invención, de manera tal que no se afecten adversamente entre sí. Es conveniente que dichos compuestos estén presentes en combinación en cantidades que son efectivos para la finalidad prevista. En una forma de realización, una composición de esta intención comprende un compuesto de la invención, en combinación con un agente quimioterapéutico tal como se describe en la presente.

La terapia combinada puede administrarse en forma de un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administre secuencialmente, puede administrarse la combinación en dos o más administraciones. La administración combinada comprende la administración conjunta, para lo cual se utilizan formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en donde es preferible que exista un intervalo de tiempo en el que ambos agentes activos (o la totalidad de los agentes activos) ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

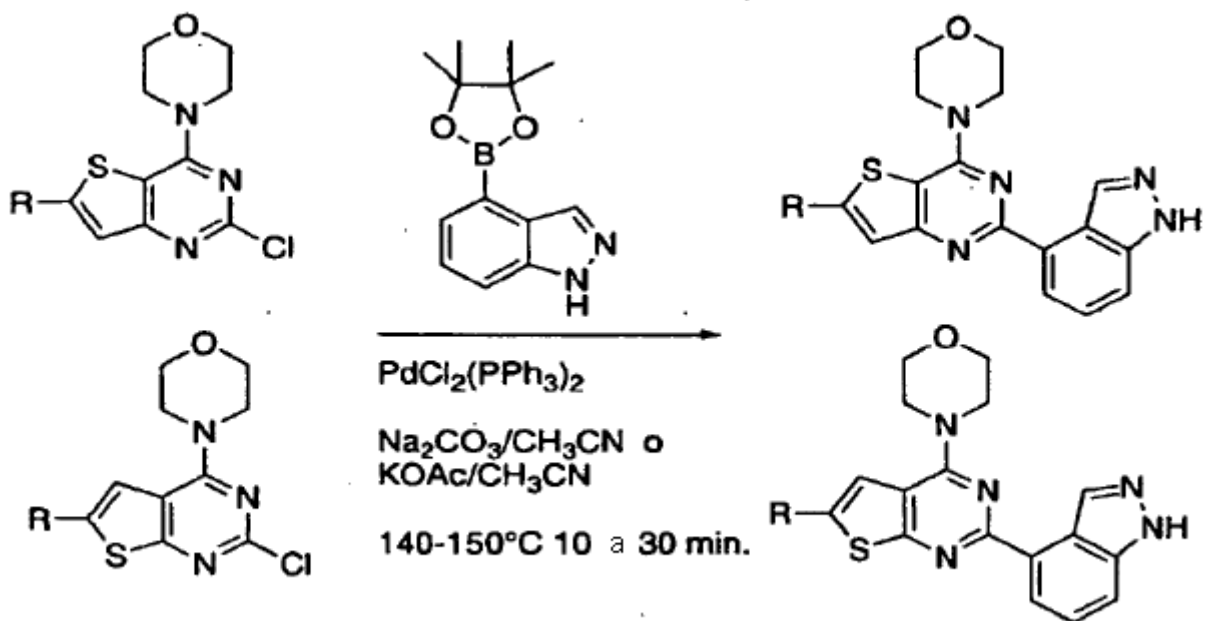
Las dosis adecuadas para cualquiera de los agentes anteriormente mencionados administrados conjuntamente son aquellos utilizados en la presente, y es posible reducirlas debido a la acción combinada (sinergia) del agente recientemente identificado y de otros agentes o tratamientos quimioterapéuticos.

5 Seguidamente se describe la invención mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1A Procedimientos de síntesis generales

Los siguientes procedimientos generales A, B y C se mencionan en los posteriores ejemplos y ejemplos de referencia:

A) Acoplamiento de Suzuki:

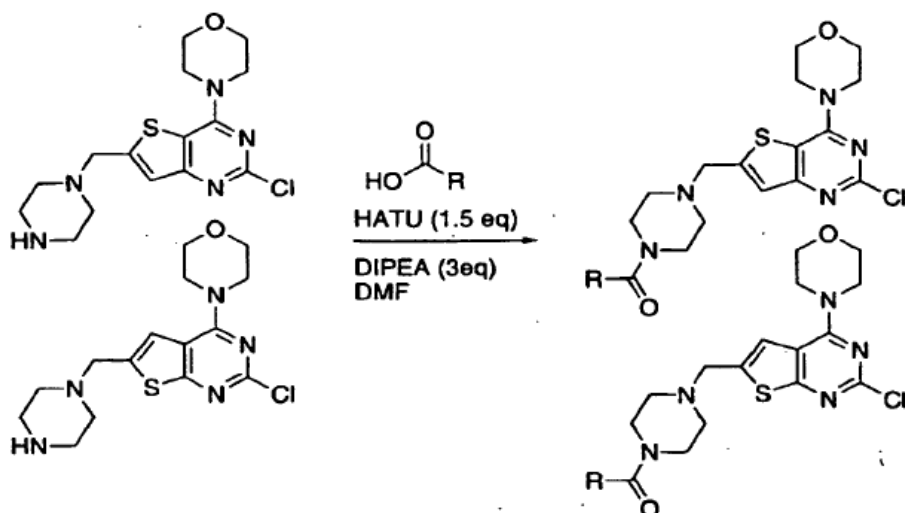


10

Se combinó 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina sustituida o 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina con 1,5 equivalentes de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (de modo alternativo, se puede usar una variedad de ácidos borónicos o ésteres borónicos en lugar del éster indazolborónico indicado) y se disolvió en 3,0 equivalentes de carbonato de sodio como una solución 1 molar en agua y un volumen igual de acetonitrilo. En algunos casos, se usó acetato de potasio en lugar de carbonato de sodio para ajustar el pH de la capa acuosa. La reacción se calentó luego hasta 140 - 150 °C a presión en un reactor de microondas Biotage Optimizer (Biotage, Inc.) durante 10 a 30 minutos. Los contenidos se extrajeron con acetato de etilo. Después de evaporar la capa orgánica, el producto se purificó en sílice o por HPLC en fase inversa.

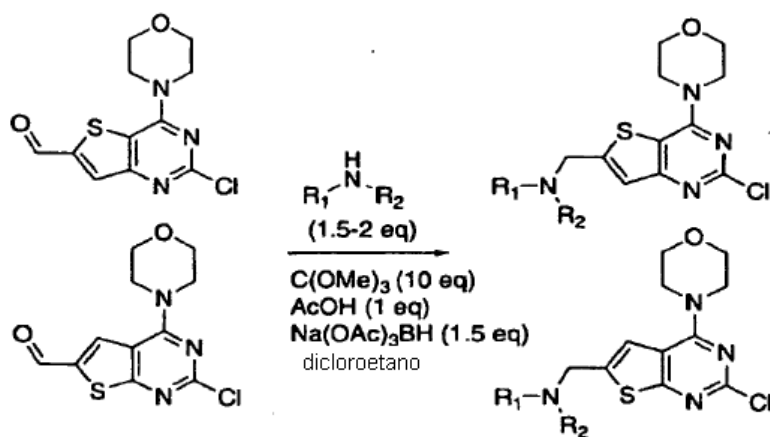
20

B) Acoplamiento de amidas:



5 Se trata la 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina o 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina con 1,5 eq de HATU, 3 eq de amina y 3 eq de DIPEA en DMF hasta aproximadamente una concentración de 0,1 M. La reacción se agita hasta completar y se extrajo en acetato de etilo con solución saturada de bicarbonato una vez. La capa orgánica se seca, se filtra y se concentra para obtener el intermediario crudo.

C) Aminación reductiva:

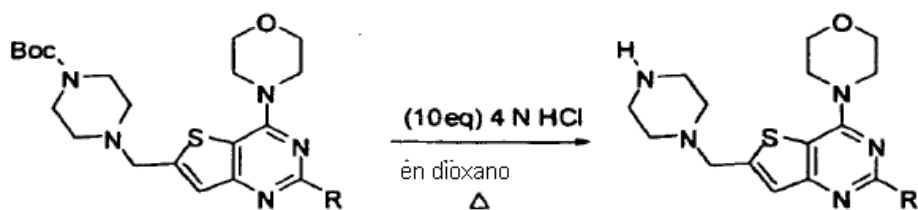


10

15 Se disolvió 2-cloro-4-morfolino-6-formilthieno[3,2-d]pirimidin-3-ylaldehyde o 2-cloro-4-morfolino-6-formilthieno[2,3-d]pirimidin-3-ylaldehyde hasta una concentración de 0,2 M en dicloroetano. A esta solución se añadieron 1,5 a 2,0 equivalentes de una amina, 10 equivalentes de trimetilortoformiato y 1 equivalente de ácido acético. La mezcla se dejó bajo agitación durante 2 - 6 horas antes de añadir 1,5 equivalentes de triacetoxiborhidruro de sodio. Después de 12 a 16 horas de agitación, la reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Este intermediario se purificó en gel de sílice o se usó crudo en la siguiente reacción.

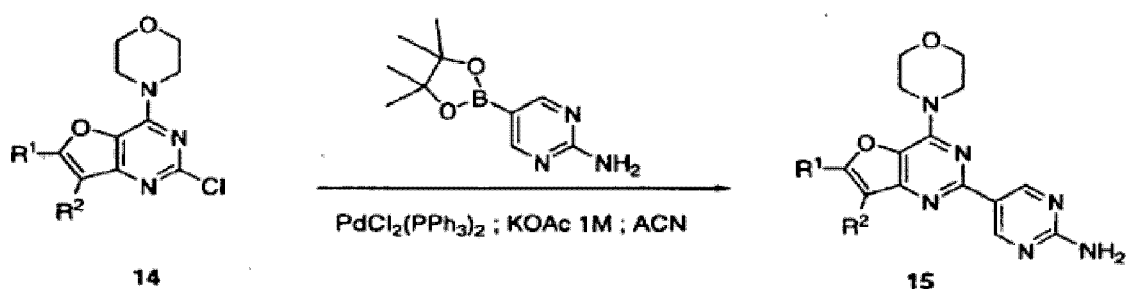
Ejemplo 1B Otros procedimientos de síntesis generales

D) Eliminación del grupo t-butoxilcarbonilo (BOC):



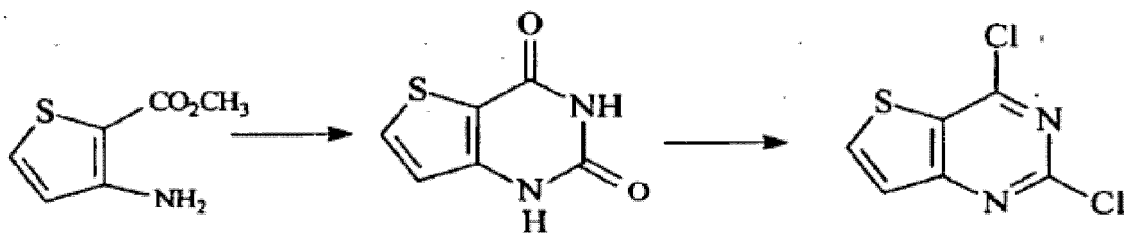
10 o más equivalentes de HCl 4 M en dioxano, con o sin diclorometano como un cosolvente, se añaden al material de partida (esquema general mostrado con anterioridad, pero se usan similares estructuras). Se requiere ocasionalmente el calentamiento hasta 40 °C durante varias horas para eliminar el grupo Boc. La reacción se concentra hasta sequedad y se usa cruda en la reacción posterior.

E) Reacciones de acoplamiento de Suzuki:



En general, se calentó 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina sustituida 14 (1 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 eq) (u otro ácido / éster borónico) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq) en 1 M de solución acuosa de KOAc (3 eq) y un volumen igual de acetonitrilo (3 eq) hasta 100 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 - 15 min. Después de completar, los contenidos se extraen con acetato de etilo u otro disolvente orgánico. Después de evaporar de la capa orgánica, el producto se puede purificar en sílice o por HPLC en fase inversa.

Ejemplo de referencia 1: 2,4-Dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina



Una mezcla de 3-amino-2-tiofencarboxilato de metilo (13,48 g, 85,85 mmol) y urea (29,75 g, 5 eq.) se calentó a 190 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción caliente luego se vertió en solución de hidróxido de sodio y se eliminó todo material insoluble por filtración. La mezcla luego se acidificó (HCl, 2 N) para obtener 1H-tieno[3,2-d]pirimidin-2,4-diona) en forma de un precipitado blanco, que se recogió por filtración y se secó al aire (9,49 g, 66%).

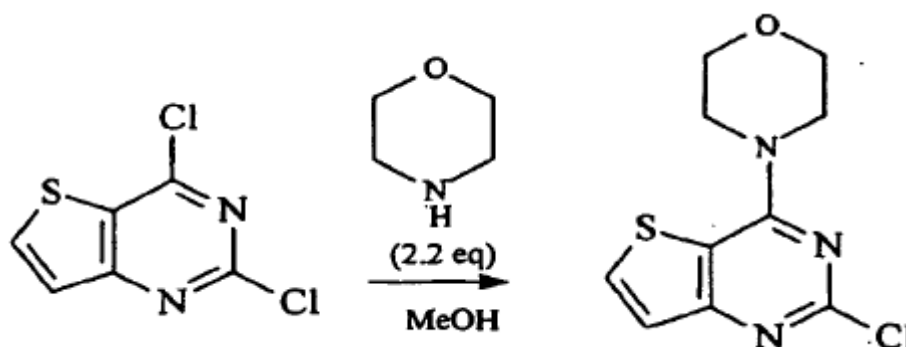
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 6,90 (1H, d, J = 5,2Hz), 8,10 (1H, d, J = 5,2Hz), 11,60 - 11,10 (2H, br, s).

Una mezcla de 1H-tieno[3,2-d]pirimidin-2,4-diona (9,49 g, 56,49 mmol) y oxicluro de fósforo (150 mL) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió y se vertió en hielo/agua con vigorosa agitación para dar un precipitado. La mezcla luego se filtró para obtener 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina en forma de un sólido blanco (8,68 g, 75%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,56 (1H, d, J = 5,5Hz), 8,13 (1H, d, J = 5,5Hz).

Ejemplo de referencia 2: 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina





5 Una mezcla de 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina (8,68 g, 42,34 mmol), morfolina (8,11 mL, 2,2 eq.) y metanol (150 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se filtró, se lavó con agua y metanol para obtener el compuesto de ensayo en forma de un sólido blanco (11,04 g, 100%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) 3,74 (4H, t, J = 4,9Hz). 3,90 (4H, t, J = 4,9Hz), 7,40 (1H, d, J = 5,6Hz), 8,30 (1H, d, J = 5,6Hz).

Ejemplo de referencia 3: 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído

10 A una suspensión de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (65) (1,75 g, 6,85 mmol) en THF seco (40 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  se añadió una solución 2,5 M de n-BuLi en hexano (3,3 mL, 1,2 eq.). Después de agitar durante 1 hora, se añadió N,N-dimetilformamida seca (796  $\mu\text{L}$ , 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a  $-78^\circ\text{C}$  y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de otras 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua para dar un precipitado amarillo. Esto se recolectó por filtración y se secó al aire para obtener el compuesto de ensayo (1,50 g, 77%).

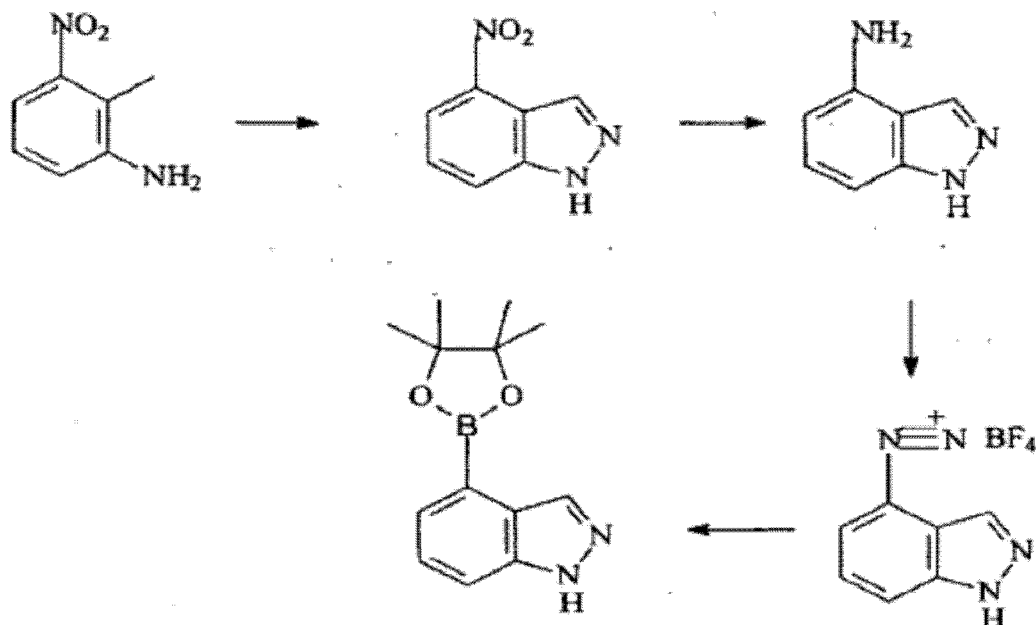
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) 3,76 (4H, t, J = 4,9Hz), 3,95 (4H, t, J = 4,9Hz), 8,28 (1H, s), 10,20 (1H, s).

2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído se preparó de una manera análoga comenzando con 2-aminotiofen-3-carboxilato de etilo.

20 También se preparó 2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído de manera análoga comenzando con éster etílico del ácido 3-amino-4-metil-tiofen-2-carboxílico.

Ejemplo de referencia 4: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol

Proceso 1



5 A una solución de 2-metil-3-nitroanilina (2,27 g, 14,91 mmol) en ácido acético (60 mL) se añadió una solución de nitrito de sodio (1,13 g, 1,1 eq.) en agua (5 mL). Después de 2 horas, la solución roja profunda se vertió en hielo / agua y el precipitado se recolectó por filtración para obtener 4-nitro-1H-indazol (1,98 g, 81%).

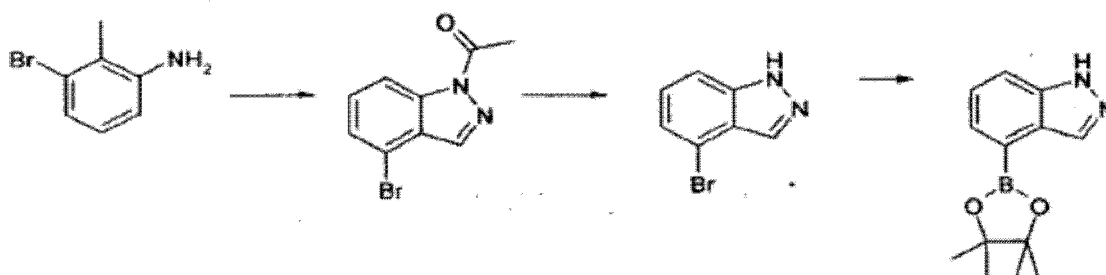
Una mezcla de 4-nitro-1H-indazol (760 mg, 4,68 mmol), paladio sobre carbón (10%, cat.) y etanol (30 mL) se agitó bajo un balón de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción luego se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó al vacío para obtener 1H-indazol-4-ilamina (631 mg, 100%).

10 Una solución acuosa de nitrito de sodio (337 mg, 4,89 mmol) en agua (2 mL) se añadió gota a gota a una suspensión de 1H-indazol-4-ilamina (631 mg, 4,74 mmol) en ácido clorhídrico 6 M (7,2 mL) a menos de 0 °C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió tetrafluoroborato de sodio (724 mg). La mezcla de reacción se volvió muy espesa y se filtró y se lavó brevemente con agua para obtener 1H-indazol-4-diazonio, sal de tetrafluoroborato (218 mg, 20%) en forma de un sólido rojo profundo.

15 Se purgó el metanol seco (4 mL) con argón durante 5 minutos. A ello se añadió 1H-indazol-4-diazonio, sal de tetrafluoroborato (218 mg, 0,94 mmol), bis-pinacolatodiboro (239 mg, 1,0 eq.) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (20 mg).

La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas y luego se filtró a través de celite. El residuo se purificó usando cromatografía flash para obtener el compuesto del título deseado (117 mg).

20 Proceso 2



A una solución de 3-bromo-2-metil-anilina (5,0 g, 26,9 mmol) en cloroformo (50 mL) se añadió acetato de

5 potasio (1,05 eq., 28,2 mmol, 2,77 g). El anhídrido acético (2,0 eq., 53,7 mmol, 5,07 mL) se añadió con enfriamiento concurrente en agua helada. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos después de lo cual se formó un sólido gelatinoso blanco. 18-corona-6 (0,2 eq., 5,37 mmol, 1,42 g) se añadió luego seguido de iso-amilnitrito (2,2 eq., 59,1 mmol, 7,94 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se dividió en cloroformo (3 x 100 mL) e hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se separaron y se secaron (MgSO<sub>4</sub>).

10 El producto crudo se evaporó en sílice y se purificó por cromatografía eluyendo con 20% → 40% de EtOAc-petróleo para dar 1-(4-bromo-indazol-1-il)-etanona (A) (3,14 g, 49%) en forma de un sólido anaranjado y 4-bromo-1H-indazol (B) (2,13 g, 40%) en forma de un sólido anaranjado pálido.

A: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,80 (3H, s), 7,41 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,8Hz), 8,15 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 7,8Hz).

B: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,25 (1H, t, J = 7,3Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,3Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,3Hz), 8,11 (1H, s), 10,20 (1H, br s).

15 A una solución de 1-(4-bromo-indazol-1-il)-etanona (3,09 g, 12,9 mmol) en MeOH (5 µL) se añadió HCl acuoso 6 N (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. El MeOH se evaporó y la mezcla se dividió en EtOAc (2 x 50 mL) y agua (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se separaron y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida para dar 4-bromo-1H-indazol (2,36 g, 93%).

20 A una solución de 4-bromo-1H-indazol (500 mg, 2,54 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,5 eq., 3,81 mmol) en DMSO (20 mL), se añadió acetato de potasio (3,0 eq., 7,61 mmol, 747 mg; secado en pistola de secado) y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (3% en moles, 0,076 mmol, 62 mg). La mezcla se desgasificó con argón y se calentó a 80 °C durante 40 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se dividió en agua (50 mL) y éter (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se separaron y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). El material crudo se purificó por cromatografía eluyendo con 30% → 40% de EtOAc-petróleo para dar una mezcla inseparable 3:1 de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (369 mg, 60%) e indazol (60 mg, 20%); esto se aisló en forma de una goma amarilla que solidificó después de reposar para obtener un sólido blanquecino.

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1,41 (12H, s), 7,40 (1H, dd, J = 8,4Hz, 6,9Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,67 (1H, d, J = 6,9Hz), 10,00 (1H, br s), 8,45 (1H, s) e indazol: 7,40 (1H, t), 7,18 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,50 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,77 (1H, d, J = 7,9Hz), 8,09 (1H, s). Impureza en 1,25.

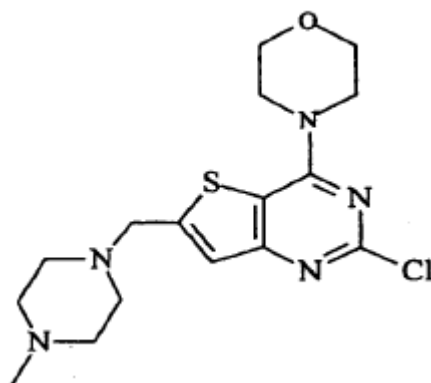
Ejemplo de referencia 5: 2-(1H-1-indazol-4-in-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído

35 Una mezcla de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (100 mg, 0,35 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (95 mg, 0,39 mmol) y carbonato de sodio (112 mg) se suspendieron en tolueno (2,5 mL), etanol (1,5 mL) y agua (0,7 mL). A ello se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (13,5 mg) y el recipiente de reacción se inundó con argón. La mezcla de reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 1 hora y luego se dividió en diclorometano y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía flash para obtener el compuesto de ensayo (97 mg).

40 Ejemplo de referencia 6 Preparación de 2-(1H-indazol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

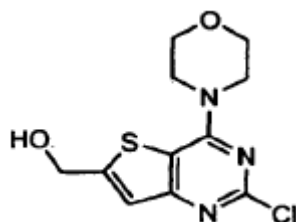
45 A una mezcla de 2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (91 mg, 0,26 mmol), 1-metilpiperazina (34 mg, 0,36 mmol) y ácido acético (15 µL) en 1,2-dicloroetano (2 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (60 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se alcalinizó (NaHCO<sub>3</sub>, saturado), se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía flash para dar el compuesto de ensayo (33 mg).

Ejemplo de referencia 7 2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina



5 A una mezcla de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (66) (141 mg, 0,52 mmol), 1-metil-piperazina (1,5 eq., 87  $\mu$ L) y ácido acético (1,05 eq., 32  $\mu$ L) en 1,2-diclorometano (3 mL) se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (1,1 eq., 121 mg) y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, salmuera, se separó y se secó ( $MgSO_4$ ). El producto crudo se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía para dar el compuesto de ensayo 72 en forma de un sólido cristalino blanquecino (51 mg, 45%).

Ejemplo de referencia 8: (2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanol

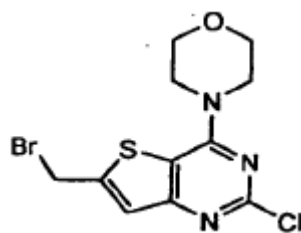


10

Una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (1,0 & 3,5 mmol) en MeOH (30 mL) a 0 °C se trató con  $NaBH_4$  (0,1 g, 3,5 mmol). La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se neutralizó con una mezcla de una solución saturada de bicarbonato de sodio y agua (1:1, v/v). La solución acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron al vacío. El material crudo no requirió de mayor purificación (0,9 g, 90%). MS (Q1) 286 (M)<sup>+</sup>

15

Ejemplo de referencia 9: 6-(bromometil)-2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina

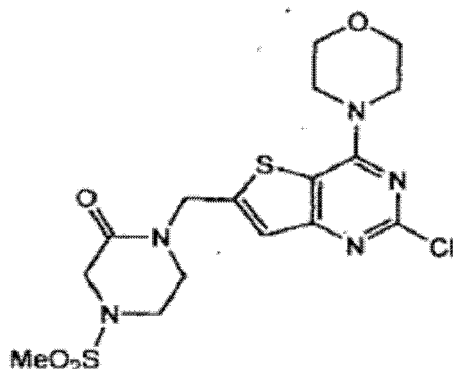


20

A una solución de (2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-etanol (100 mg, 0,4 mmol) en benceno (3,0 mL) a 0 °C, se añadió  $PBr_3$  (30  $\mu$ L, 0,4 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se neutralizó por adición de agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron al vacío. El material crudo no requirió posterior purificación (115 mg, 94%). MS (Q1) 350 (M)<sup>+</sup>

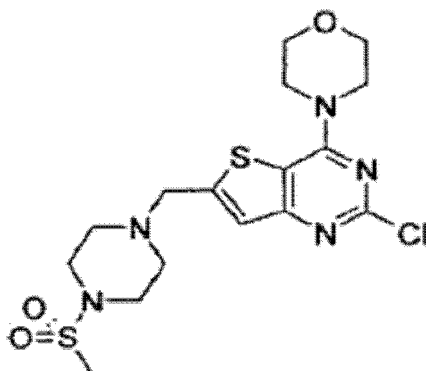
25

Ejemplo de referencia 10: 1-(2-cloro-4-mormofin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-4-metansulfonil-piperazin-2-ona



5 A una solución de 4-BOC-piperazinona (0,3 g, 1,6 mmol) en DMF (3 mL) a 0 °C se añadió NaH (60% en aceite mineral, 1,9 mmol). A continuación, se añadió 6-(bromometil)-2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (0,6 g, 2 mmol) y la reacción se agitó durante 15 min. La reacción se neutralizó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. Este intermediario se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) y MeOH (40 mL) y Et<sub>2</sub>O (10 mL) y se enfrió hasta 0 °C. A esta solución se añadieron HCl 4 M en dioxano (20 mL). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 18 h, luego se concentró al vacío. Al residuo se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), Et<sub>3</sub>N (1,5 mL, 11 mmol) y MeSO<sub>2</sub>Cl (0,6 mL, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 42 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío (0,25 g, 28% en 3 etapas). MS (Q1) 446 (M)<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia 11 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina



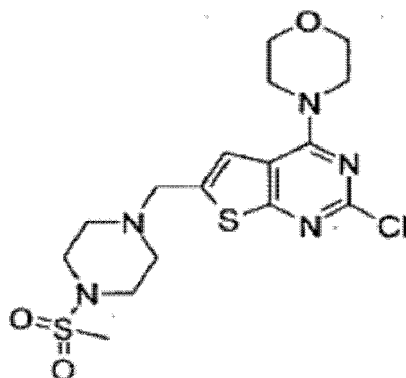
15

La reacción entre N-BOC-piperazina y cloruro de metansulfonilo en diclorometano y trietilamina dio éster terc-butílico del ácido 4-metansulfonil-piperazin-1-carboxílico. El clivaje del grupo protector BOC usando HCl (2 M) en diclorometano dio sal de HCl de 1-metansulfonil-piperazina.

20

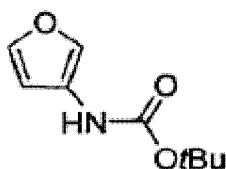
La reacción entre sal de HCl de 1-metansulfonil-piperazina y 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído usando el procedimiento C dio como resultado el compuesto de ensayo.

Ejemplo de referencia 12: 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina



La reacción entre sal de HCl de 1-metansulfonil-piperazina y 2-cloro-4-morfolin4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído usando el procedimiento C dio como resultado el compuesto de ensayo.

Ejemplo de referencia 13: furan-3-ilcarbamato de terc-butilo

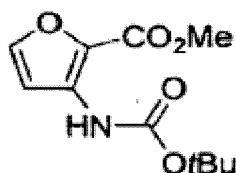


5

Ácido 3-furoico (5,60 g, 1,0 eq.) se disolvió en terc-butanol (200 ml) y se trató con trietilamina (10 ml, 1,4 eq.) y difenilfosforilazida (12 ml, 1,1 eq.). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se concentró hasta 50 ml y se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. El sólido se recogió por filtración y se secó a alto vacío. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía flash para obtener furan-3-ilcarbamato de terc-butilo (6,95 g, 76%): <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,71 (bs, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,27 (bs, 1H), 6,20 (bs, 1H), 1,50 (s, 9H); MS (Q1) 184 (M)<sup>+</sup>

10

Ejemplo de referencia 14: 2-(metoxicarbonil)furan-3-ilcarbamato de terc-butilo

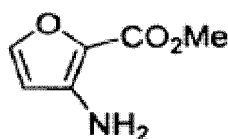


15

A una solución de furan-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,7 g, 1,0 eq) en THF (50 ml) a -30 °C se añadió TMEDA (1,75 ml, 1,3 eq) seguido de solución 1,6 M de n-butil-litio (8,4 ml, 2,25 eq, 1,6 M en hexanos). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 1 h antes de volver a enfriar hasta -30 °C. Rápidamente se añadió dimetilcarbonato (2,4 ml, 3,0 eq), antes de dejar calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente de 1 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2 M, seguido de la adición de NaCl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía flash para obtener 2-(metoxicarbonil)furan-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,14 g, 51%): MS (Q1) 242 (M)<sup>+</sup>.

20

Ejemplo de referencia 15: 3-aminofuran-2-carboxilato de metilo

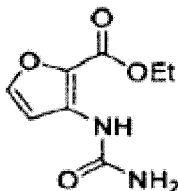


25

2-(metoxicarbonil)furan-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,14 g, 1,0 eq) se disolvió en diclorometano (8 ml) y

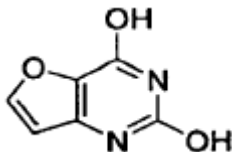
5 se trató con ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía flash para obtener 3-aminofuran-2-carboxilato de metilo (574 mg, 86%): MS (Q1) 142 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 16: 3-ureidofuran-2-carboxilato de etilo



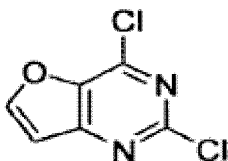
10 A una solución de 3-aminofuran-2-carboxilato de metilo (100 mg, 1,0 eq) en diclorometano (3 ml) a -78 °C se añadió isocianato de clorosulfonilo (0,09 ml, 1,4 eq) gota a gota. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 40 minutos. La reacción se concentró. Al residuo se añadió HCl 6 N (3,5 ml) y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso. El sólido se recogió por filtración para obtener 3-ureidofuran-2-carboxilato de etilo (120 mg, 92%) en forma de un sólido beige que se usó en la siguiente reacción sin ulterior purificación.

Ejemplo de referencia 17: Furo[3,2-d]pirimidina-2,4-diol



20 3-ureidofuran-2-carboxilato de etilo (120 mg, 1,0 eq) se suspendió en metanol (6 ml) y se trató con NaOH 1,5 M (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se acidificó con HCl 6 N hasta pH 3. La mezcla se concentró. Metanol se añadió al residuo y el sólido se filtró y se secó a 95 °C a alto vacío durante 24 h para obtener furo[3,2-d]pirimidina-2,4-diol (90 mg, 91%) que se usó en la siguiente reacción sin ulterior purificación.

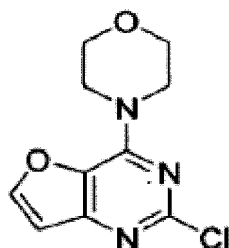
Ejemplo de referencia 18: 2,4-Diclorofuro[3,2-d]pirimidina



25 Furo[3,2-d]pirimidina-2,4-diol (39 mg, 1,0 eq) se disolvió en POCl<sub>3</sub> (1,8 ml). La mezcla se enfrió hasta -40 °C y se añadió lentamente N,N-diisopropiletilamina (0,45 ml).

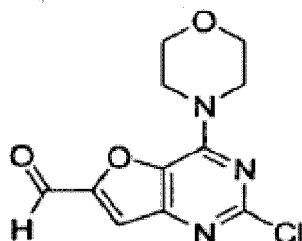
30 La mezcla de reacción se calentó luego hasta reflujo durante 48 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso, se secaron (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para obtener 2,4-diclorofuro[3,2-d]pirimidina (23 mg, 48%) que se usó en la siguiente reacción sin ulterior purificación.

Ejemplo de referencia 19: 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina



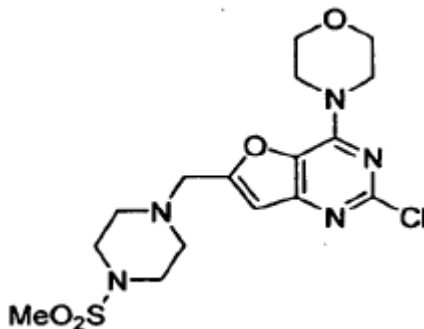
5 2,4-Diclorofuro[3,2-d]pirimidina (23 mg, 1,0 eq) se suspendió en metanol (1,7 ml) y se trató con morfolina (0,09 ml, 4,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, antes de neutralizar con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para obtener 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina (14 mg, 48%) que se usó en la siguiente reacción sin ulterior purificación.

Ejemplo de referencia 20: 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído



10 A una solución de 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina (40 mg, 1,0 eq) disuelta en THF (1,7 ml) a -78 °C se añadió solución 1,6 M de n-butil-litio (0,14 ml, 1,3 eq, 1,6 M en hexanos). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. DMF (0,05 ml, 4,0 eq) se añadió y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía flash para obtener  
15 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (22 mg, 50%): <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>2</sub>, 400 MHz) δ 9,92 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,12 (m, 4H), 3,86 (dd, 4H); MS (Q1) 268 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 21: 2-Cloro-6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina



20 2-Cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (65 mg, 1,0 eq) se disolvió en 1,2-dicloroetano (9,7 ml) y se trató con sal clorhidrato de 1-metansulfonylpiperazina (69 mg, 1,4 eq), acetato de sodio (28 mg, 1,4 eq) y trimetilortoformiato (0,27 ml, 10 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (62 mg, 1,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron.  
25 La mezcla de reacción cruda se purificó por cromatografía flash para obtener 2-cloro-6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina (70 mg, 68%): MS (Q1) 416 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo 2: Compuestos de la invención - Serie A



Se prepararon los siguientes compuestos de la invención. La numeración de los compuestos corresponde a la usada en la Tabla 1A anterior.

14: 1-(2-Cloro-4-morfolino-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-4-metansulfonil-piperazin-2-ona (100 mg, 0,2 mmol) se convirtió en 14 usando el procedimiento general A (10 mg, 10%). MS (Q1) 528 (M)<sup>+</sup>

5 68: A 1 g de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído se añadieron 855 mg de 1-BOC-piperazina por medio del procedimiento C para dar 1,59 g de 2-cloro-4-morfolino-6-(((Boc-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina. La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina se formó luego por tratamiento con 5 eq de HCl 4 N en dioxano en una solución de DCM y posterior evaporación hasta sequedad. 100 mg de sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina se trató con 135 mg de Boc-Glicina por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar 31,5 mg de 68. MS (Q1) 493,2 (M)<sup>+</sup>.

67: 25 mg de sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina se trató con 135 mg de N.N-dimetilglicina por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar 7,4 mg de 67. MS (Q1) 521,2 (M)<sup>+</sup>.

15 66: 400 mg de sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina se trató con 175 mg de ácido L-láctico por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar 212 mg de 66. MS (Q1) 508,2 (M)<sup>+</sup>.

20 56: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (50 mg) se trató con 5 eq de cloroforniato de metilo y 6 eq de DIPEA en 1 mL de DMF. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo en acetato de etilo con cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se reextrajo una vez con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron hasta sequedad. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar 3,7 mg de 56. MS (Q1) 494,2 (M)<sup>+</sup>.

25 55: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (50 mg) se trató con 5 eq de cloroforniato de etilo y 6 eq de DIPEA en 1 mL de DMF. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo en acetato de etilo con cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se reextrajo una vez con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron hasta sequedad. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar 35,4 mg de 55. MS (Q1) 508,2 (M)<sup>+</sup>.

30 54: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (50 mg) se trató con 3 eq de anhídrido acético y 5 eq de DIPEA en 1 mL de DCM. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo en acetato de etilo con cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se reextrajo una vez con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron hasta sequedad. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar 20,2 mg de 54. MS (Q1) 478,2 (M)<sup>+</sup>.

35 53: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (50 mg) se trató con 5 eq de ácido fórmico, 5 eq de EDC y 5 eq de DIPEA en 1 mL de DMF. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar 5,1 mg de 53. MS (Q1) 464,2 (M)<sup>+</sup>.

52: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (50 mg) se trató con 2,5 eq de cloruro de pivaloilo y 3 eq de DIPEA en 1 mL de DCM. Este intermediario crudo luego se sometió al procedimiento A para dar 36,7 mg de 52. MS (Q1) 520,3 (M)<sup>+</sup>.

40 48: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (50 mg) se trató con 2,5 eq de cloruro de ciclopropancarbonilo y 3 eq de DIPEA en 1 mL de DCM. Este intermediario crudo luego se sometió al procedimiento A para dar 27,2 mg de 48. MS (Q1) 504,2 (M)<sup>+</sup>.

45 107: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) se trató con 70 mg de ácido D-láctico por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar (R)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona. MS (Q1) 508,2 (M)<sup>+</sup>.

108: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) se trató con 75 mg de ácido 2-hidroxiisobutírico por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona. MS (Q1) 522,2 (M)<sup>+</sup>.

50 109: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) se trató con 55 mg de ácido glicólico por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona. MS (Q1) 494,4 (M)<sup>+</sup>.

- 110: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) se trató con 55 µL de ácido metoxiacético por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo luego se sometió al procedimiento A para dar 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-metoxietanona. MS (Q1) 508 (M)<sup>+</sup>.
- 5 111: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) se trató con 70 µL de ácido tetrahidro-2-furoico por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar (4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanona. MS (Q1) 534,3 (M)<sup>+</sup>.
- 10 112: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) se trató con 100 mg de ácido Boc-amino-ciclopropanocarboxílico por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar (4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)(1-aminociclopropil)metanona. MS (Q1) 519,3 (M)<sup>+</sup>.
- 15 113: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) se trató con 140 mg de Boc-alanina por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar (S)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-aminopropan-1-ona. MS (Q1) 507,3 (M)<sup>+</sup>.
- 20 114: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) se trató con 140 mg de Boc-D-Alanina por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar (R)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-aminopropan-1-ona. MS (Q1) 507,3 (M)<sup>+</sup>.
- 25 115: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) se trató con 100 mg de ácido metansulfonilacético por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2(metilsulfonil)etanona. MS (Q1) 556,3 (M)<sup>+</sup>.
- 30 116: A 700 mg de 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído se añadió 645 mg de 1-BOC-piperazina por medio del procedimiento C para dar 1,12 g de 2-cloro-4-morfolino-6-((Boc-piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina. La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina luego se formó por tratamiento con 5 eq de HCl 4 N en dioxano en una solución de DCM y posterior evaporación hasta sequedad. La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina (100 mg) se trató con 65 mg de ácido L-láctico por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar (S)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona. MS (Q1) 508,2 (M)<sup>+</sup>.
- 35 117: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina (75 mg) se trató con 51 mg de ácido D-láctico por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo luego se sometió al procedimiento A para dar (R)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona. MS (Q1) 508,2 (M)<sup>+</sup>.
- 40 118: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina (75 mg) se trató con 55 mg de ácido 2-hidroxiisobutírico por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo luego se sometió al procedimiento A para dar 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxi-2 metilpropan-1-ona. MS (Q1) 522,2 (M)<sup>+</sup>.
- 45 119: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina (75 mg) se trató con 40 mg de ácido glicólico por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para obtener 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona. MS (Q1) 494,4 (M)<sup>+</sup>.
- 50 120: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina (75 mg) se trató con 41 µL de ácido metoxiacético por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-metoxietanona. MS (Q1) 508 (M)<sup>+</sup>.
- 121: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina (75 mg) se trató con 50 µL de ácido tetrahidro-2-furoico por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo luego se sometió al procedimiento A para dar (4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanona. MS (Q1) 534,3 (M)<sup>+</sup>.
- 122: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina (75 mg) se trató con 100 mg de ácido Boc-2-aminoisobutírico por medio del procedimiento B. Este intermediario

- crudo se sometió luego al procedimiento A para dar 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-amino-2-metilpropan-1-ona. MS (Q1) 521,5 (M)<sup>+</sup>.
- 5 123: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina (75 mg) se trató con 100 mg de ácido Boc-amino-ciclopropanocarboxílico por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo luego se sometió al procedimiento A para dar (4-((2(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)(laminociclopropil)metanona. MS (Q1) 519,3 (M)<sup>+</sup>.
- 10 124: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina (75 mg) se trató con 93 mg de ácido Boc-glicínico por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-aminoetanona. MS (Q1) 493,3 (M)<sup>+</sup>.
- 15 125: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina (75 mg) se trató con 100 mg de ácido de Boc-Alanina por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar (S)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-aminopropan-1-ona. MS (Q1) 507,3 (M)<sup>+</sup>.
- 20 126: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina (75 mg) se trató con 100 mg de N-Boc-D-alanina por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo luego se sometió al procedimiento A para dar (R)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-aminopropan-1-ona. MS (Q1) 507,3 (M)<sup>+</sup>.
- 25 127: La sal de HCl cruda de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina (75 mg) se trató con 100 mg de ácido metansulfonilacético por medio del procedimiento B. Este intermediario crudo se sometió luego al procedimiento A para dar 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona. MS (Q1) 556,3 (M)<sup>+</sup>.
- 30 63: 2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (50 mg) se hizo reaccionar con 4-hidroxipiperidina según el protocolo del procedimiento general C. El material crudo se usó luego en el procedimiento general A para dar 3 mg de 63 según la purificación por HPLC en fase inversa. MS (Q1) 451 (M)<sup>+</sup>.
- 35 64: 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (50 mg) se hizo reaccionar con 3-hidroxipirrolidina según el protocolo en el procedimiento general C. El material crudo se usó luego según el procedimiento general A para dar 7 mg de 64 según la purificación por HPLC en fase inversa: MS (Q1) 437 (M)<sup>+</sup>.
- 40 65: 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (50 mg) se disolvió en 2 mL de dimetilformamida. A esta solución se añadieron 2,6 equivalentes de 3-hidroxipiperidina, 3 equivalentes de sulfato de magnesio y 0,04 mL de ácido acético. La mezcla se dejó bajo agitación durante 6 horas antes de añadir 2,5 equivalentes de triacetoxiborhidruro de sodio. Después de 12 a 16 horas de agitación, la reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Este intermediario de cloro se usó crudo según el protocolo para el procedimiento general A para dar 6 mg de 65 después de purificación por HPLC en fase inversa. MS (Q1) 451 (M)<sup>+</sup>.
- 45 49: 2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (175 mg) se hizo reaccionar con 3-(metansulfonil)pirrolidina según el protocolo en el procedimiento general C. El material crudo se usó luego en el procedimiento general A para dar 177 mg de G-34670 después de la purificación en sílice (0 al 15% de gradiente de MeOH en diclorometano durante 40 min, columna de 40 g). MS (Q1) 499,2 (M)<sup>+</sup>.
- 50 50: 2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (200 mg) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento C con (S)-4-N-tritil-2-metil-piperazina. El material crudo se disolvió luego en 10 mL de metanol y se trató con 0,5 mL de HCl concentrado durante varias horas antes de alcalinizar con NaOH y extraer en EtOAc. Después de evaporar, la mezcla de reacción cruda con 2-cloro-6-(((S)-2-metilpiperazin-1-il)metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se disolvió en 10 mL de diclorometano y se trató con 0,3 mL de diisopropiletilamina y 54 µL de cloruro de metansulfonilo. Después de agitar durante la noche, se añadieron 20 µL adicionales de cloruro de metansulfonilo para convertir el resto del material de partida en el producto. Después de completar, la reacción se extrajo con diclorometano y agua y luego se purificó en gel de sílice usando un gradiente de MeOH en diclorometano para dar 186 mg de 2-cloro-6-(((S)-4-N-sulfonil-2-metilpiperazin-1-il)-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina. Se usaron 160 mg de este material según el procedimiento general de SUZUKI y se purificó con HPLC en fase inversa para dar el compuesto 50. MS (Q1) 528 (M)<sup>+</sup>.
- 55 1: 2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (100 mg) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento C con (1S,4S)-N-Boc-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano para dar 140 mg de la piperazina

- 5 protegida con Boc después de la purificación de gel de sílice (gradiente de 25% a 100% de EtOAc en hexanos, columna de 12 g). El grupo Boc se eliminó por tratamiento del compuesto con 1,5 mmol de HCl en dioxano. Después de evaporar la amina libre se sulfoniló en 3 mL de diclorometano usando 100 µL de trietilamina como una base y 35 µL de cloruro de metansulfonilo. Después de dos horas, la reacción estaba completa y se extrajo con diclorometano y NaCl saturado. El material crudo de esta reacción se usó de acuerdo con el procedimiento general SUZUKI y se purificó con HPLC en fase inversa para dar 61 mg de compuesto 1. MS (Q1) 526 (M)<sup>+</sup>
- 10 75: N-Butil-litio (9,4 mL, 22,48 mmol, 2,5 M en solución de hexano) se añadió a una mezcla de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (3,0 g, 11,74 mmol) en 60 mL de THF a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -40 °C y se agitó durante 30 min. Una solución de yodo (6,0 g, 23,48 mmol) en 10 mL de THF se añadió gota a gota. Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se neutralizó diluyendo con diclorometano (300 mL) y extrayendo con H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 x 100 mL), H<sub>2</sub>O (2x100 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para obtener 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (3,4 g, 75%).
- 15 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (150 mg), 2-oxazolidinona (103 mg), fosfato de potasio tribásico (250 mg), yoduro de cobre (7 mg), 4 µL de N,N-dimetiletildiamina en 2 mL de 1,4-dioxano se calentó hasta 100 °C durante 15 hr. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó en HPLC fase inversa para dar 46 mg de 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-oxazolidin-2-ona.
- 20 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-oxazolidin-2-ona (46 mg) se acopló a 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol por medio del procedimiento A. El producto se purificó por HPLC en fase inversa para obtener 8,6 mg de 3-(2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-oxazolidin-2-ona. MS (Q1) 423 (M)<sup>+</sup>
- 25 73: 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (150 mg), 90 µL de 2-pirrolidinona, fosfato de potasio tribásico (250 mg), yoduro de cobre (7 mg), 4 µL de N,N-dimetiletildiamina en 2 mL de 1,4-dioxano se calentó hasta 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo (60 mL), se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó en HPLC en fase inversa para dar 53 mg de 1-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-ona.
- 30 1-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)pirrolidin-2-ona (35 mg) acopló con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol por medio del procedimiento A. El producto se purificó por HPLC en fase inversa para obtener 19,5 mg de 1-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-ona. MS (Q1) 421 (M)<sup>+</sup>.
- 35 81: 2-Cloro-6-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il-metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-fluoropiridin-5-borónico en el procedimiento general A en una escala de 18,5 mmol para dar 34,2 mg del producto deseado después de la purificación de RP-HPLC. MS (Q1) 493,1 (M)<sup>+</sup>.
- 40 80: 2-cloro-6-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il-metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 3-fluorofenilborónico en el procedimiento general A en una escala de 18,5 mmol para dar 20,8 mg del producto deseado después de la purificación de RP-HPLC. MS (Q1) 492,3 (M)<sup>+</sup>.
- 45 79: 2-Cloro-6-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il-metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 3-(N-metilaminocarbonil)fenilborónico en el procedimiento general A en una escala de 18,5 mmol para dar 7,4 mg del producto deseado después de purificación de RP-HPLC. MS (Q1) 531,3 (M)<sup>+</sup>.
- 50 78: 2-cloro-6-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il-metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-fluoropiridin-3-borónico en el procedimiento general A en una escala de 18,5 mmol para dar 23,5 mg del producto deseado después de purificación de RP-HPLC. MS (Q1) 493,4 (M)<sup>+</sup>.
- 77: 2-cloro-6-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il-metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido pirimidin-5-borónico en el procedimiento general A en una escala de 18,5 mmol para dar 8,1 mg del producto deseado después de purificación de RP-HPLC. MS (Q1) 476,3 (M)<sup>+</sup>.
- 76: 2-cloro-6-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il-metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 3-metilsulfonilaminofenilborónico en el procedimiento general A en una escala de 18,5 mmol para dar 76 mg del producto deseado después de purificación de RP-HPLC. MS (Q1) 567,2 (M)<sup>+</sup>.
- 2: 2-cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina (40 mg, 1,0 eq) se

disolvió en tolueno/etanol/agua (4:2:1, 1,6 ml) y se trató con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (59 mg, 2,5 eq), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6,8 mg, 0,10 eq) y carbonato de sodio (36 mg, 3,5 eq). El vial se selló y se calentó con agitación en el microondas hasta 150 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción cruda se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa para obtener 2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina: MS (Q1) 498 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo 3: Otros compuestos de la invención - serie B

Se prepararon los siguientes compuestos de la invención. La numeración del compuesto corresponde a la usada en la Tabla 1A anterior.

10 s: 2-cloro-6-(4-metansulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido pirimidin-5-borónico en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado. MS (Q1) 476,3 (M)<sup>+</sup>. RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,67 (4H, t (J = 4,79), CH<sub>2</sub>), 2,81 (3H, s, CH<sub>2</sub>), 3,29 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,83 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,89-4,01 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 7,18 (1H, s, ar), 9,28 (1H, s, ar), 9,67 (2H, s, ar)

15 11: 2-cloro-6-(4-metilsulfonyl-piperazin-1-il-metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con éster pinacólico del ácido bencensulfonamida-3-borónico en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado.

RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 2,68 - 2,72 (4H, m), 2,82 (3H, s), 3,29 - 3,33 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,90 - 3,94 (4H, m), 4,05-4,10 (4H, m), 4,81 (2H, br. s), 7,33 (1H, s), 7,62-7,66 (1H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,0), 8,68 (1H, d, J = 8,0), 9,02 (1H, s) (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 553,18

20 12: 2-cloro-6-(4-metilsulfonyl-piperazin-1-il-metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado.

25 RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,58 -2,62 (4H, m), 2,89 (3H, s), 3,13 - 3,18 (4H, m), 3,78 - 3,81 (4H, m), 3,92 (2H, s), 3,95-4,00 (4H, m), 4,56 (2H, d, J = 5,7), 5,23 (1H, t, J = 5,7), 7,40 (1H, s), 7,44 (2H, d, J = 8,2), 8,38 (2H, d, J = 8,2) (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 504,18

30 13: 2-cloro-6-(4-metilsulfonyl-piperazin-1-il-metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 3-carbamoilfenilborónico en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,58 -2,62 (4H, m), 2,89 (3H, s), 3,13 - 3,18 (4H, m), 3,78 - 3,81 (4H, m), 3,92 (2H, s), 3,95-4,00 (4H, m), 7,40 (1H, br), 7,42 (1H, s), 7,53-7,58 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 7,7), 8,09 (1H, br), 8,51 (1H, d, J = 7,7), 8,38 (1H, s) (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 517,24

35 84: 2-Cloro-6-(4-metilsulfonyl-piperazin-1-il-metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido piridin-3-borónico en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 2,68 - 2,72 (4H, m), 2,82 (3H, s), 3,29 - 3,33 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,90 - 3,94 (4H, m), 4,05-4,10 (4H, m), 7,33 (1H, s), 7,34-7,38 (1H, m), 8,68 (2H, d, J = 5,6), 9,64 (1H, s). (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 475,11

40 47: 2-Cloro-6-(4-metansulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 3-foirmilfenilborónico en el procedimiento general A para obtener 3-[6-(4-metansulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]benzaldehído. El tratamiento de este aldehído con borhidruro de sodio (2,5 equivalentes) en etanol dio como resultado el compuesto deseado.

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>

RMN: 1,67 (t, H, OH, J = 6,08Hz), 2,64 - 2,67 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,27 - 3,29 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,89 - 3,90 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,96 - 3,98 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,80 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 6,06Hz), 7,14 (s, H, ArH), 7,46 (m, 2H, 2 x ArH), 8,38 (m, H, ArH), 8,43 (s, H, ArH). MH<sup>+</sup> = 504,15

45 85: 2-Cloro-6-(4-metilsulfonyl-piperazin-1-il-metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con N-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilmetansulfonamida en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado.

RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 2,68 - 2,72 (4H, m), 2,82 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,29 - 3,33 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,90 - 3,94 (4H, m), 4,05-4,10 (4H, m), 6,45 (1H, br. s), 7,27 (2H, d, J = 8,8), 7,32 (1H, s), 8,44 (2H, d, J = 8,8)

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 567,20

50 86: 2-cloro-6-(4-metilsulfonyl-piperazin-1-il-metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en el procedimiento general A. La purificación en

sílice dio como resultado 4-[6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-anilina. Esto se hizo reaccionar luego con anhídrido acético en diclorometano y trietilamina para dar el compuesto deseado.

5 RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 2,20 (3H, s), 2,68 - 2,72 (4H, m), 2,82 (3H, s), 3,29 - 3,33 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,90 - 3,94 (4H, m), 4,05-4,10 (4H, m), 7,22 (1H, br. s), 7,32 (1H, s), 7,62 (2H, d, J = 8,5), 8,42 (2H, d, J = 8,5)

RMN: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 531,19

89: 2-cloro-6-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il-metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado.

10 RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 2,68 - 2,72 (4H, m), 2,82 (3H, s), 3,29 - 3,33 (4H, m), 3,90 (1H, s), 3,90 - 3,94 (4H, m), 4,05-4,10 (4H, m), 7,49 (1H, s), 7,58 (1H, t, J = 7,0), 7,75 (1H, t, J = 7,0), 7,97 (1H, d, J = 7,6), 8,29 (1H, d, J = 8,4), 9,17 (1H, d, J = 1,9), 9,96 (1H, d, J = 2,1)

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 525,24

15 90: 2-cloro-6-(4-metilsulfonil-piperazin-1-il-metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado.

RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 2,68 - 2,72 (4H, m), 2,82 (3H, s), 3,29 - 3,33 (4H, m), 3,90 - 3,94 (4H, m), 3,96 (2H, s), 4,05-4,10 (4H, m), 7,42 (1H, s), 7,64 (1H, t, J = 7,0), 7,75 (1H, t, J = 7,0), 8,06 (1H, d, J = 8,0), 8,83 (1H, d, J = 8,6), 9,13 (1H, s), 9,32 (1H, s).

20 MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 525,23

87: 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido piridin-3-borónico en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado.

25 RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 2,65 - 2,67 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,87(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,27 - 3,30 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,88 - 3,90 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,97 - 3,99 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,16 (s, H, ArH), 7,36-7,39 (m, H, ArH), 8,66-8,69 (m, 2H, 2 x ArH), 9,62 (d, H, ArH, J = 1,28Hz).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 475,18

30 91: 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar ácido 3-acetilfenilborónico en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 2,65 - 2,67 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,80 (s, 3H, CH<sub>2</sub>), 3,27 - 3,30 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,89 - 3,92 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,98 - 4,00 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,16 (s, H, ArH), 7,55 (1, H, ArH, J = 7,75Hz), 8,03 (d, H, ArH, J = 7,73Hz), 8,64 (d, H, ArH, J = 7,78Hz), 9,01 (s, H, ArH).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 516,19

35 93: 1-{3-[6-(4-Metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-fenil}-etanona se trató con borhidruro de sodio (2,8 eq.) en etanol. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado.

40 RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 1,57 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,85 (d, H, OH), 2,64 - 2,67 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,27 - 3,28 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,88 - 3,91 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,96 - 3,98 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,00-5,03 (m, H, CH), 7,14 (s, H, ArH), 7,42-7,49 (m, 2H, 2 x ArH), 8,35 (d, H, ArH, J = 7,27Hz), 8,43 (s, H, ArH).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 518,27

45 94: 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado.

RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 2,67 -2,69 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,80 (s, 3H, CH<sub>2</sub>), 3,29 - 3,31 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,88 - 3,90 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,99-4,01 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,22 (s, H, ArH), 7,63 (1, ArH, J = 7,53Hz), 7,75 (1, H, ArH, J = 8,3Hz), 8,03 (d, H, ArH, J = 8,1Hz), 8,88 (d, H, ArH, J = 8,61Hz), 9,16 (s, H, ArH), 9,30 (s, H, ArH).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 525,23

95: 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado.

5 RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 2,66 -2,69 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,28 - 3,31 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,91 - 3,91 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,01 - 4,04 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,18 (s, H, ArH), 7,57 (t, H7, ArH, J = 7,27Hz), 7,74 (t, H, ArH, J = 7,14Hz), 7,96 (d, H, ArH, J = 8,47Hz), 9,15 (d, H, ArH, J = 2,0Hz), 9,94 (d, H, ArH, J = 2,0Hz).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 525,28

10 37: A una solución de alcohol 4-metoxibencilico (1,73 g) en DMSO (10 mL) a temperatura ambiente se añadió hidruro de sodio (500 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 75 min y luego se añadió una solución de 3,5-dibromopiridina (3,0 g) en DMSO (15 mL). La mezcla de reacción se calentó luego a 90 °C durante 2,5 h y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se neutralizó con agua (60 mL) y se extrajo en éter dietílico (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se redujeron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna para dar 3-bromo-5-(4-metoxi-benciloxi)-piridina en forma de un sólido blanco (1,76 g).

15 A una solución de 3-bromo-5-(4-metoxi-benciloxi)-piridina (300 mg) en THF (10 mL) se añadió borato de triisopropilo (0,28 mL) y la mezcla se enfrió hasta -78 °C. Luego se añadió n-butil-litio (0,49 mL de una solución 2,5 M en hexanos) manteniendo la temperatura a menos de -65 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar luego hasta -20 °C durante 1 h y luego se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (2 mL). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 h y luego se diluyó con agua (25 µL), el pH se ajustó hasta 7 y luego se extrajo en acetato de etilo (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se redujeron al vacío. Una mezcla del producto crudo y pinacol (236 mg) en tolueno (15 mL) luego se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se redujo luego al vacío, se disolvió en acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se redujeron al vacío para dar 3-(4-metoxi-benciloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina en forma de un sólido blanquecino (162 mg).

20 2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 3-(4-metoxi-benciloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado 2-[5-(4-metoxi-benciloxi)-piridin-3-il]-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina. Luego se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano para dar el compuesto deseado.

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,31 (3H, s, Me), 2,46 -2,68 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 3,73 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,74 - 3,82 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,94 - 3,99 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 7,20 (1H, s, Ar), 8,12 (1H, s, Ar), 8,22 (1H, s, Ar) y 9,07 (1H, s, Ar).

30 39: 2-Cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con éster terc-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico en el procedimiento general A. El grupo BOC se clivó en las condiciones de la reacción de Suzuki. La purificación en sílice dio el compuesto deseado.

35 RMN (DMSO): 13,05 (bs, 1H), 8,31 (bs, 2H), 7,26 (s, 1H), 3,92 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,77 (m, 4H), 2,41 (m, 8H), 2,15 (s, 3H).

40 40: 2-Cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 3-formilfenilborónico en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio 3-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]benzaldehído. Esto se hizo tratar luego con bromuro de metilmagnesio en THF para dar el compuesto deseado.

45 RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,49 (d, J = 6,5, 3H), 2,10 (d, J = 1,7, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,46 (s, br, 4H), 2,54 (s, br, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,82 (t, J = 4,8, 4H), 3,98 (t, J = 4,8, 4H), 4,94 (q, J = 6,4, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,35-7,42 (m, 2H), 8,27 (m, 1H), 8,35 (s, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 454,27

50 41: 2-Cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 3-formilfenilborónico en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio 3-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]benzaldehído. Esto se hizo tratar luego con borhidruro de sodio en metanol para dar el compuesto deseado.

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,25 (s, 3H), 2,47 (s, 4H), 2,54 (s, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,80 (t, J = 4,8, 4H), 3,98 (t, J = 4,8, 4H), 4,71 (s, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 8,28 (m, 1H), 8,34 (s, 1H).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 440,23

5 35: Una solución de alcohol 4-metoxibencilico (10 g) en éter (300 ml) se agitó con ácido bromhídrico, 48%, (150 ml). La fase orgánica se lavó con bromuro de sodio saturado, se secó (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y los solventes se eliminaron al vacío para dar bromuro de 4-metoxibencilo (13,17 g).

10 A una solución de 3-bromo-4-fluorofenol (0,59 g) en tetrahidrofurano (7 ml) bajo nitrógeno se añadió hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (0,13 g). La solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió una solución de bromuro de 4-metoxibencilo (0,62 g) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dividió en diclorometano y salmuera, luego se secó (MgSO<sub>4</sub>), los disolventes se eliminaron al vacío para dar un residuo crudo. Este residuo crudo se purificó usando cromatografía flash para dar 2-bromo-1-fluoro-4-(4-metoxi-benciloxi)-benceno (0,71 g). A una solución de 2-bromo-1-fluoro-4-(4-metoxi-benciloxi)-benceno (0,33 g) en tetrahidrofurano (10 ml) bajo nitrógeno se añadió triopropilborato (0,29 ml). La mezcla se enfrió hasta 78 °C y se añadió una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexanos. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 1 hora, luego se calentó hasta 20 °C y se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M (ac) (2 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 7 usando solución saturada de bicarbonato de sodio, luego se dividió en acetato de etilo y agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se eliminaron al vacío para obtener un residuo crudo (0,31 g). Una mezcla de este residuo crudo y pinacol (0,25 g) en tolueno (10 ml) se agitaron a reflujo durante la noche en un aparato de Dean-Stark. Los disolventes se eliminaron al vacío, el residuo se dividió luego en acetato de etilo y agua, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, luego salmuera y se secaron (MgSO<sub>4</sub>), los disolventes se eliminaron al vacío para obtener 2-[2-fluoro-5-(4-metoxi-benciloxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxiborolano (0,28 g). La 2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 2-[2-fluoro-5-(4-metoxi-benciloxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxiborolano en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado 2-[2-fluoro-5-(4-metoxi-benciloxi-fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina. Esto se hizo reaccionar luego con ácido trifluoroacético en diclorometano para obtener el compuesto deseado.

30 RMN: 400MHz; CDCl<sub>3</sub>: 2,34 (3H, s); 2,58 (8H, m); 3,84 (2H, s); 3,90 (4H, t, J = 4,8Hz); 4,04 (4H, t, J = 4,8Hz); 6,84 (1H, m); 7,02 (1H, t, J = 9,6Hz); 7,30 (1H, s); 7,57 (1H, m).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 444.

35 36: Una solución de alcohol 4-metoxibencilico (10 g) en éter (300 ml) se agitó con ácido bromhídrico, 48%, (150 ml). La fase orgánica se lavó con bromuro de sodio saturado, se secó (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y los disolventes se eliminaron al vacío para dar bromuro de 4-metoxibencilo (13,17 g).

40 A una solución de 5-bromo-2,3-difluorofenol (1,0 g) en tetrahidrofurano (10 ml) bajo nitrógeno se añadió hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (0,20 g). La solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió una solución de bromuro de 4-metoxibencilo (0,96 g) en tetrahidrofurano (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dividió en diclorometano y salmuera, luego se secó (MgSO<sub>4</sub>), los disolventes se eliminaron al vacío para dar un residuo crudo. Este residuo crudo se purificó usando cromatografía flash para dar 5-bromo-1,2-difluoro-3-(4-metoxi-benciloxi)-benceno (0,76 g).

45 A una solución de 5-bromo-1,2-difluoro-3-(4-metoxi-benciloxi)-benceno (0,35 g) en tetrahidrofurano (10 ml) bajo nitrógeno se añadió triopropilborato (0,29 ml). La mezcla se enfrió hasta -78 °C y se añadió solución 2,5 M de n-butil-litio en hexanos. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 1 hora, luego se calentó hasta 20 °C y se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M (ac) (2 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 7 usando solución saturada de bicarbonato de sodio, luego se dividió en acetato de etilo y agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se eliminaron al vacío para obtener un residuo crudo (0,31 g). Una mezcla de este residuo crudo y pinacol (0,25 g) en tolueno (10 ml) se agitaron a reflujo durante la noche en un aparato de Dean-Stark. Los disolventes se eliminaron al vacío, el residuo se dividió luego en acetato de etilo y agua, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, luego salmuera y se secaron (MgSO<sub>4</sub>), los disolventes se eliminaron al vacío para obtener 2-[3,4-difluoro-5-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (0,28 g).

55 2-Cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con un rendimiento de 2-[3,4-difluoro-5-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano en el



procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado 2-[3,4-difluoro-5-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-6-(4-metil-piperazin-1-metil)-4-morfolin-il-tieno[3,2-d]pirimidina. Esto se hizo reaccionar luego con ácido trifluoroacético en diclorometano para obtener el compuesto deseado.

5 RMN: 400MHz; CDCl<sub>3</sub>: 2,36 (3H, s); 2,67 (8H, m); 3,84 (2H, s); 3,90 (4H, t, J = 4,7Hz); 4,00 (4H, t, J = 4,7Hz); 7,24 (1H, s); 7,80 (1H, m); 7,90 (1H, d, J = 7,6Hz).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 462.

33: Una solución de alcohol 4-metoxibencilico (10 g) en éter (300 ml) se agitó con ácido bromhídrico, 48%, (150 ml). La fase orgánica se lavó con bromuro de sodio saturado, se secó (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y los disolventes se eliminaron al vacío para dar bromuro de 4-metoxibencilo (13,17 g).

10 A una solución de 5-bromo-2-clorofenol (1,0 g) en tetrahidrofurano (1,0 ml) bajo nitrógeno se añadió hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (0,20 g). La solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió una solución de bromuro de 4-metoxibencilo (0,97 g) en tetrahidrofurano (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dividió en diclorometano y salmuera, luego se secó (MgSO<sub>4</sub>), los disolventes se eliminaron al vacío para dar un residuo crudo. Este residuo crudo se purificó usando cromatografía flash para dar 4-bromo-1-

15 cloro-2-(4-metoxi-benciloxi)-benceno (0,96 g).

A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-(4-metoxi-benciloxi)-benceno (0,35 g) en tetrahidrofurano (10 ml) bajo nitrógeno se añadió triiopropilborato (0,29 ml). La mezcla se enfrió hasta -78 °C y se añadió solución 2,5 M de n-butil-litio en hexanos. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 1 hora, luego se calentó hasta 20 °C y se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M (ac) (2 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 7 usando solución de bicarbonato de sodio saturado, luego se dividió en acetato de etilo y agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se eliminaron al vacío para obtener un residuo crudo (0,31 g). Una mezcla de este residuo

20 crudo y pinacol (0,25 g) en tolueno (10 ml) se agitaron a reflujo durante la noche en un aparato de Dean-Stark. Los disolventes se eliminaron al vacío, el residuo se dividió luego en acetato de etilo y agua, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, luego salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Los disolventes se eliminaron al vacío para obtener 2-[4-cloro-3-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-

25 [1,3,2]dioxaborolano (0,28 g).

2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 2-[4-cloro-3-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado 2-[4-cloro-3-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina. Se hizo reaccionar luego con ácido trifluoroacético en diclorometano para obtener el compuesto deseado.

35 RMN: 400MHz; CDCl<sub>3</sub>: 2,25 (3H, s); 2,50 (8H, m); 3,77 (2H, s); 3,82 (4H, t, J = 4,9Hz); 3,98 (4H, t, J = 5,0Hz); 7,23 (1H, s); 7,32 (1H, d, J = 8,4Hz); 7,93 (1H, d, J = 8,4Hz); 8,04 (1H, s).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 460

16: A 2-metilbencimidazol (75 mg) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%, 23 mg). Después de agitar durante 30 min, se añadió 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina (242 mg) y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fracción orgánica se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía flash para obtener el compuesto de ensayo [M+H]<sup>+</sup> 528,21 (400MHz CDCl<sub>3</sub>): 2,68 (4H, t (J = 4,80), CH<sub>2</sub>), 2,81 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,94 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,30 (4H, t (J = 4,61), CH<sub>2</sub>), 3,83 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,88 - 4,00 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 7,19 (1H, s, ar), 7,31 (1H, m, ar), 7,70 - 7,73 (1H, m, ar), 8,10-8,12 (1H, m, ar)

40 88: 6-(4-Metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2-(2-metil-imidazol-1-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se preparó de una manera similar al compuesto anterior usando 2-metilimidazol y 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

(CDCl<sub>3</sub>): 2,68 - 2,72 (4H, m), 2,82 (3H, s), 2,85 (3H, s), 3,29 - 3,33 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,90 - 3,94 (4H, m), 4,05-4,10 (4H, m), 6,93 (1H, d, J = 1,6), 7,25 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 1,6)

50 (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 478,17

101: 6-(4-Metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se preparó de una manera similar al compuesto anterior usando 2-metilbenzimidazol y 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperazin-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,1-d]pirimidina.

(ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> (CDCl<sub>3</sub>): 2,68 - 2,72 (4H, m), 2,82 (3H, s), 2,92 (3H, s), 3,29 - 3,33 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,90 - 3,94 (4H, m), 4,05-4,10 (4H, m), 7,27 - 7,30 (2H, m), 7,32 (1H, s), 7,71 - 7,75 (1H, m), 8,09-8,12 (1H; m)

Ejemplo 4: Compuestos de la invención - serie C

5 Se prepararon los siguientes compuestos de la invención. La numeración del compuesto corresponde a la usada en la tabla 1A anterior.

3: A 1-Boc-4-piperidona (10 g) en etanol agitando a 0 °C se añadió borhidruro de sodio (9,45 g) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó luego con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se eliminó al vacío para obtener 9,2 g de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

10 Al éster terc-butílico de ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (9,2 g) en diclorometano (170 ml), agitando a 0 °C se añadió cloruro de metansulfonilo (5,33 ml) y trietilamina (10,24 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dividió en cloroformo y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se eliminó al vacío para obtener 14 g de éster terc-butílico del ácido 4-metansulfonil-piperidin-carboxílico. Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-metansulfonil-piperidin-carboxílico (2,82 g), tioacetato (2,31 g) y DMF (40 ml) se agitó a 60 °C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se dividió en acetato de etilo y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se eliminaron al vacío. La mezcla cruda resultante se purificó por cromatografía flash para obtener éster terc-butílico del ácido 4-acetilsulfanil-piperidin-1-carboxílico (1,8 g). El éster terc-butílico del ácido 4-acetilsulfanil-piperidin-1-carboxílico (400 mg) se agitó en ácido acético (3 ml) y agua (3 ml) a 0 °C. Gas cloro se burbujeó a través de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua para obtener un precipitado que se recogió por filtración para obtener éster terc-butílico del ácido 4-clorosulfonilpiperidin-1-carboxílico (295 mg).

15 A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-clorosulfonil-piperidin-carboxílico (295 mg) en diclorometano agitando a 0 °C se añadió trietilamina (96 µL) y morfolina (55 µL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, luego se neutralizó con agua y se extrajo en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se eliminó al vacío para obtener éster terc-butílico del ácido 4-(morfolin-4-sulfonil)-piperidin-1-carboxílico (120 mg).

20 A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(morfolin-4-sulfonil)-piperidin-1-carboxílico en diclorometano (10 ml) y metanol (10 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 2 M en éter (2 µL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Los disolventes se eliminaron al vacío para obtener sal de clorhidrato de 4-(piperidin-4-sulfonil)-morfolina.

25 La reacción con 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído usando el procedimiento C dio como resultado dimetilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidin-4-sulfónico. Este compuesto se sometió al procedimiento A para obtener el compuesto final deseado que se purificó usando cromatografía flash.

30 (M+H)<sup>+</sup> 542,28 (400MHz CDCl<sub>3</sub>): 1,95 - 2,04 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 2,14 (2H, td (J = 11,36, 2,99), CH<sub>2</sub>), 2,94 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 2,99 (1H, m, CH), 3,13 (2H, d (J = 11,59), CH<sub>2</sub>), 3,85 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,92 - 3,95 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4,08 - 4,15 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 7,36 (1H, s, ar), 7,50 (1H, t (J = 7,73), ar), 7,58 (1H, d (J = 8,34), ar), 8,27 (1H, d (J = 7,52), 9,02 (1H, s, ar), 10,25 (1H, b, NH).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga usando la amina apropiada.

35 27: Dimetilamida del ácido 1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]piperidin-4-sulfónico se preparó como antes usando sal de clorhidrato de dimetilamida del ácido piperidin-4-sulfónico (M+H)<sup>+</sup> 542,28 (400MHz CDCl<sub>3</sub>): 1,95 - 2,04 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 2,14 (2H, td (J = 11,36, 2,99), CH<sub>2</sub>), 2,94 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 2,99 (1H, m, CH), 3,13 (2H, d (J = 11,59), CH<sub>2</sub>), 3,85 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,92 - 3,95 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4,08 - 4,15 (4H, m; CH<sub>2</sub>), 7,36 (1H, s, ar), 7,50 (1H, t (J = 7,73), ar), 7,58 (1H, d (J = 8,34), ar), 8,27 (1H, d (J = 7,52), 9,02 (1H, s, ar), 10,25 (1H, b, NH)

40 22: Metilamida del ácido 1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]piperidin-4-sulfónico se preparó como antes usando sal de clorhidrato de metilamina del ácido piperidin-4-sulfónico.

MH<sup>+</sup> = 528,24, 400MHz

<sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub> 1,60 - 1,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,90 - 2,0 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,1 - 2,2 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,58 (d, 3H, CH<sub>3</sub>,

J = 4,76Hz), 2,95 - 3,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,80 - 3,85 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,95-4,05 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 6,90 (m, H, ArH), 7,4,5 (m, H, ArH), 7,64 (d, H, ArH, J = 8,21Hz), 8,2 (d, H, ArH, J = 7,2Hz), 8,86 (s, H, ArH), 13,15 (sbr, H, NH).

5 24: 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se preparó como antes usando sal de clorhidrato de 1-metil-4-(piperidin-4-sulfonil)-piperizina.

400MHz <sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub> 1,90 - 2,0 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,05 - 2,15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,45 - 2,55 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,90 - 3,09 (m, H, CH). 3,05 - 3,15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,38 - 3,43 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,35 (s, H, ArH), 7,49 (t, H, ArH, J = 7,6Hz), 7,58 (d, H, ArH, J = 8,33Hz), 8,27 (d, H, ArH, J = 7,53Hz), 9,00 (s, H, ArH), 10,15 (sbr, H, NH).

10 MH<sup>+</sup> = 597,25

18: (2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido 1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-sulfónico se preparó como antes usando sal de clorhidrato de (2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido piperidin-4-sulfónico

15 (CDCl<sub>3</sub>): 1,98 - 2,10 (4H, m), 2,11 - 2,19 (2H, m), 2,99 (3H, s), 3,00 - 3,10 (1H, m), 3,12 - 3,18 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,41 - 3,45 (2H, m), 3,53 - 3,58 (2H, m), 3,84 (2H, s), 3,90 - 3,94 (4H, m), 4,10 - 4,14 (4H, m), 7,38 (1H, s), 7,48-7,52 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,3), 8,38 (1H, d, J = 7,6), 9,20 (1H, s), 10,10 (1H, br).

(ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 586

20: Dimetilamida de dimetilamida del ácido 1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]piperidin-4-sulfónico se preparó como antes usando sal de clorhidrato de dimetilamida del ácido piperidin-4-sulfónico.

RMN: 1,9-2,0 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,0 - 2,2 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,94 (s, 6H, 2 x CH<sub>2</sub>). 2,95 - 3,0 (m, H, CH), 3,05 - 3,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,92 - 3,94 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1,15 (s, H, ArH), 1,50 (t, H, ArH, J = 7,79Hz), 7,59 (d, H, ArH, J = 8,23Hz), 8,32 (d, H, ArH, J = 7,34Hz), 9,02 (s, H, ArH), 10,1 (sbr, H, NH).

MH<sup>+</sup> = 542,19

25 20: Dimetilamida del ácido 1-[2-(1H-indazol-4-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-sulfónico se preparó como antes usando sal de clorhidrato de dimetilamida del ácido piperidin-4-sulfónico.

30 RMN: 1,98 - 2,08 (4H, m), 2,12 - 2,18 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,94 (6H, s), 2,98 - 3,06 (1H, m), 3,12 - 3,18 (2H, m), 3,84 (2H, s), 3,90 - 3,94 (4H, m), 4,10 - 4,14 (4H, m), 7,48-7,52 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,3), 8,38 (1H, d, J = 7,6), 9,20 (1H, s), 10,10 (1H, br)

(ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 556

35 21: Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-metansulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico (1,015 g) y tiometóxido de sodio (635 mg) se calentó hasta 80 °C en dimetilformamida (10 mL). Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío y luego se purificó por cromatografía flash para dar éster terc-butílico del ácido 4-metilsulfanil-piperidin-1-carboxílico (600 mg). A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-metilsulfanil-piperidin-1-carboxílico (600 mg) en cloroformo (15 mL) se añadió mCPBA (1,46 g). Después de agitar durante 2 días, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó al vacío para obtener éster terc-butílico del ácido 4-metansulfonil-piperidin-1-carboxílico (505 mg) en forma de un sólido blanco.

40 El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol dio como resultado 4-metansulfonil-piperidina, que se aisló como la sal de clorhidrato.

45 La reacción con 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído usando el procedimiento C dio como resultado 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperidin-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina. Este compuesto se sometió al procedimiento A para obtener el compuesto final deseado que se purificó usando cromatografía flash.

<sup>1</sup>H RMN. CDCl<sub>3</sub>

50 1,9-2,0 (m, 2H, Ch<sub>2</sub>), 2,1 - 2,2 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,84 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,15 - 3,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,90 - 3,95 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,0 - 4,05 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,15 (s, H, ArH), 7,50 (1, H, ArH, J = 7,78), 7,59 (d, H, ArH, J = 8,32Hz), 8,32 (d, H, ArH, J = 7,21Hz), 9,02 (s, H, ArH), 10,1 (sbr, H, NH).

MH<sup>+</sup> = 513,19

El siguiente compuesto se preparó de una manera análoga:

23: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 527

5 (CDCl<sub>3</sub>): 1,94 - 2,03 (2H, m), 2,12 - 2,24 (4H, m), 2,55 (3H, s), 2,88 (3H, s), 2,88 - 2,95 (1H, m), 3,21 - 3,25 (2H, m), 3,84 (2H, s), 3,90 - 3,94 (4H, m), 4,10 - 4,14 (4H, m), 7,48-7,52 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,3), 8,38 (1H, d, J = 7,6), 9,20 (1H, s), 10,10 (1H, br)

10 45: Reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído y 1-metil-4-(metilamino)piperidina usando el procedimiento C dio como resultado (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina. Este compuesto se sometió al procedimiento A para obtener el compuesto final deseado que se purificó usando cromatografía flash.

<sup>1</sup>H RMN 400MHz DMSO

13,2 (bs, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,21 (d, 1H); 7,65 (d, 1H, J = 7,3 Hz); 7,46 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,90 (m, CH<sub>2</sub>x4); 3,93 (s, 2H); 2,79 (d, 2H, J = 11,2); 2,40 (m, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 1,68 (m, CH<sub>2</sub>x3).

M/S (m+1) = 478,3; LC >95% de pureza

15 9: A una solución de piperazina (1 g) y trietilamina (1,78 mL) en diclorometano (20 mL) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de trifluorometansulfonilo (1,24 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se neutralizó con agua (20 mL) y se extrajo en diclorometano (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera (2 x 40 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para obtener 1-trifluorometansulfonil-piperazina en forma de un sólido amarillo pálido (1,92 g, 76%). Reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído y 1-trifluorometansulfonil-piperazina usando el procedimiento C dio como resultado 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-

20 (4-trifluororoetansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina. Este compuesto se sometió al procedimiento A para obtener el compuesto final deseado que se purificó usando cromatografía flash

[M+H]<sup>+</sup> 568,23

25 RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,67 - 2,72 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,53 - 3,64 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,90 - 3,98 (6 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,08 - 4,14 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 7,40 (1H, s, Ar), 7,48 (1H, t, J = 8,23, Ar), 7,53 (1H, d, J = 8,28, Ar), 8,27 (1H, d, J = 7,33, Ar), 9,02 (1H, s, Ar) y 10,11 (1H, s, NH).

30 4: A una solución de (S)-metilpiperazina (400 mg) en diclorometano (20 mL) a 0 °C se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (871 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se neutralizó con agua (20 mL) y se extrajo en diclorometano (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera (40 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar éster terc-butílico del ácido (S)-3-metil-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido blanco (669 mg, 84%).

35 A una solución de ácido (S)-3-metil-piperazin-1-carboxílico (669 mg) y trietilamina (0,56 mL) en diclorometano (10 mL) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (0,28 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se neutralizó con agua (10 mL) y se extrajo en diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera (2 x 20 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar éster terc-butílico del ácido (S)-4-metansulfonil-3-metil-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido (924 mg, 99%).

40 A una solución de éster terc-butílico del ácido (S)-4-metansulfonil-3-metil-piperazin-1-carboxílico (924 mg) en diclorometano (20 mL) a 0 °C se añadió gota a gota HCl (6,65 mL de una solución 2 M en éter dietílico). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. El precipitado formado se recogió luego por filtración y se secó para obtener sal de clorhidrato de (S)-1-metansulfonil-2-metil-piperazina en forma de un sólido blanco (583 mg, 82%).

45 Reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído y sal de clorhidrato de (S)-1-metansulfonil-2-metil-piperazina usando el procedimiento C dio como resultado 2-cloro-6-((S)-4-metansulfonil-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina. Este compuesto se sometió al procedimiento A para obtener el compuesto final deseado que se purificó usando cromatografía flash.

50 RMN: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,42 (3 H, d, J 6,75, Me), 2,33 (1H, td, J 11,42 y 3,45), 2,43 (1H, dd, J 3,62 y 11,23), 2,76 (1H, d, J 11,17), 2,88 (3 H, s, Me), 2,91 (1 H, d, J 11,54), 3,34 (1H, td, J 12,01 y 3,04), 3,59 (1H, d, J 12,81), 3,72 - 3,94 (6 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,08 - 4,12 (6 H, m, CH<sub>2</sub>), 7,39 (1H, s, Ar), 7,51 (1H, t, J 8,19,

Ar), 7,60 (1H, t, J 8,29, Ar), 8,25 (1H, d, J 6,96, Ar), 9,01 (1H, s, Ar) y 10,12 (1H, s, NH).

[M+H]<sup>+</sup> 528,26

El siguiente compuesto se preparó de una manera análoga usando 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído.

- 5 96: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,34 (3H, d (J 6,77), CH<sub>3</sub>), 2,25 - 2,35 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2,70 (1H, d, CH), 2,80 (3H, s, CH), 2,90 (1H, d, CH), 3,25 - 3,30 (1H, m, CH), 3,42 (1H, d, CH), 3,55 (1H, m, CH). 3,67 (1H, d, CH), 3,76 (1H, d, CH), 3,86 - 3,93 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 7,09 (1H, s, ar), 7,44-7,46 (1H, m, ar), 7,52 (1H, d, ar), 8,25 (1H, d (J 7,56) ar), 8,96 (1H, s, ar), 10,00 (1H, b, NH)

(M+H)<sup>+</sup> 528,24

- 10 10: Este compuesto se preparó de una manera análoga al compuesto anterior usando (R)-metilpiperazina como el material de partida.

RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,42 (3 H, d, J 6,75, Me), 2,33 (1H, td, J 11,42 y 3,45), 2,43 (1H, dd, J 3,62 y 11,23), 2,76 (1H, d, J 11,17), 2,88 (3 H, s, Me), 2,91 (1H, d, J 11,54), 3,34 (1H, td, J 12,01 y 3,04), 3,59 (1H, d, J 12,81), 3,72 - 3,94 (6 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,08 - 4,12 (6 H, m, CH<sub>2</sub>), 7,40 (1H, s, Ar), 7,51 (1H,1, J 8,22, Ar), 7,60 (1H, t, J 8,31, Ar), 8,27 (1H, d, J 6,79, Ar), 9,01 (1H, s, Ar) y 10,20 (1H, s, NH).

15

[M+H]<sup>+</sup> 528,27

El siguiente compuesto se preparó de una manera análoga usando 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído.

98: (M+H)<sup>+</sup> 528,23

- 20 RMN: (4,00MHz CDCl<sub>3</sub>): 1,25-1,28 (1H, m, CH), 1,42 (3H, d (16,71), CH<sub>3</sub>), 1,54 (1H, s, CH), 2,29-2,40 (2H, m, CH), 2,77 (1H, d (J 11,1), CH), 2,87 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,95 (1H, d (J 11,25), CH), 3,30 - 3,36 (1H, m, CH), 3,60 (1H, d, (J 12,75), CH), 3,72 (1H, d (J 4,18), CH), 3,85 (2H, d (J 14,13), CH<sub>2</sub>), 3,92 - 4,01 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 4,12 - 4,13 (1H, m, CH), 7,16 (1H, s, ar), 7,51 (1H, t (J 7,75, ar), 7,60 (1H, d (J 8,29), ar), 8,32 (1H, d (J 7,29), ar), 9,04 (1H, s, ar), 10,10 (1H, b, NH)

- 25 8: A una solución de piperazina (1 g) y trietilamina (1,78 mL) en diclorometano (20 mL) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de 2-propansulfonilo (1,30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se neutralizó con agua (20 mL) y se extrajo en diclorometano (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera (2 x 40 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para obtener 1-(propan-2-sulfonil)-piperazina en forma de un sólido blanco (1,87 g, 84%).
- 30

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído y 1-(propan-2-sulfonil)-piperazina usando el procedimiento C dio como resultado 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(propan-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina. Este compuesto se sometió al procedimiento A para obtener el compuesto final deseado que se purificó usando cromatografía flash.

- 35 [M+H]<sup>+</sup> 542,22

RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,28 (6 H, d, J 6,84, Me), 2,51 -2,61 (4 H, m, CH), 3,13 (1H, septeto, J 6,93, CH), 3,35 - 3,60 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,81 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,83 - 3,90 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,96-4,04 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 7,32 (1H, s, Ar), 7,40 (1H, t, J 8,20, Ar), 7,48 (1 H, d, J 8,22, Ar), 8,20 (1H, d, J 7,32, Ar), 8,92 (1H, 5, Ar) y 10,26 (1H, s, Ar).

- 40 El siguiente compuesto se preparó de una manera análoga usando 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído.

97: RMN: (400MHz. CDCl<sub>3</sub>): 1,24 (1H, m, CH), 1,36 (6H, d (J 6,84), CH<sub>3</sub>), 2,62 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,44 - 3,49 (4H, ni, CH<sub>2</sub>), 3,82 (2H, s, CH<sub>2</sub>). 3,93-4,00 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 7,17 (1H, s, ar), 7,51 - 7,53 (1H, m, ar), 7,59 (1H, m, ar), 8,32 (1H, d (J 6,69), ar), 9,04 (1H, s, ar), 10,05 (1H, b, NH)

- 45 (M+H)<sup>+</sup> 542,24

7: A una solución de cis-2,6-dimetil-piperazina (600 mg) y trietilamina (0,80 mL) en diclorometano (10 mL) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (0,43 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se neutralizó con agua (10 mL) y se extrajo en diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera (2 x

20 mL), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron para obtener (3S,5R)-1-metansulfonil-3,5-dimetil-piperazina en forma de sólido blanco (817 mg, 81%).

5 La reacción entre 6-(bromometil)-2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina y (3S,5R)-1-metansulfonil-3,5-dimetil-piperazina usando carbonato de potasio y acetoniitrilo dio como resultado 2-cloro-6-((2S,6R)-4-metansulfonil-2,6-dimetil-piperazin-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina. Este compuesto se sometió al procedimiento A para obtener el compuesto final deseado que se purificó usando cromatografía flash.

$[\text{M}+\text{H}]^+$  542,24

10 RMN: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,18 (6 H, d, J 6,90, Me), 2,48 - 2,52 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,72 (3 H, s,  $\text{SO}_2\text{Me}$ ), 2,78 - 2,88 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,51 - 3,56 (2 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,81 - 3,88 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,96-4,02 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4,12 (2 H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7,28 (1H, s, Ar), 7,42 (1H, t, J 8,22, Ar), 7,49 (1H, d, J 8,31, Ar), 8,20 (1H, d, J 7,26, Ar) 8,94 (1H, s, Ar) y 10,08 (1H, s, NH).

El siguiente compuesto se preparó de una manera análoga usando 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído.

15 102: RMN: (400Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,19-1,24 (6H, m,  $\text{CH}_3$ ), 2,61 (2H, t (J 10,72).  $\text{CH}_2$ ), 2,80 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2,88 - 2,90 (2~ m,  $\text{CH}_2$ ), 3,59 (2H, d (J 10,46),  $\text{CH}_2$ ), 3,93-4,00 (8H, m,  $\text{CH}_2$ ) 4,14 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7,12 (1 U, s, ar), 7,51 (1H, t (1 7,80), ar), 7,60 (1H, d (1 8,29), ar), 8,32 (1H, d (J 6,73), ar), 9,04 (1H, s, ar), 10,10 (1 H, b, NH)

20 6: La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído y cis-2,6-dimetil-piperazina usando el procedimiento C dio como resultado 2-cloro-6-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina. Este compuesto se trató con cloruro de metansulfonilo usando condiciones estándar para obtener 2-cloro-6-(3R,5S)-4-metansulfonil-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina. Este compuesto se sometió al procedimiento A para obtener el compuesto final deseado que se purificó usando cromatografía flash.

25  $[\text{M}+\text{H}]^+$  542,25 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,52 (6 H, d, J 6,93, Me), 2,33 (2 H, d, J 11,37 y 4,34,  $\text{CH}_2$ ), 2,81 (2 H, d, J 11,15,  $\text{CH}_2$ ), 2,89 (3 H, s,  $\text{SO}_2\text{Me}$ ), 3,86 (2 H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3,88 - 3,94 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4,05-4,13 (6 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 7,40 (1H, s, Ar), 7,51 (1 H, t, J 8,20, Ar), 7,58 (1H, d, J 8,29, Ar), 8,27 (1H, d, J 7,32, Ar), 9,02 (1H, s, Ar) y 10,14 (1H, s, Ar).

30 92: A 1-BOC-homopiperizina (0,8 ml) se añadió cloruro de metansulfonilo (0,34 ml) y trietilamina (0,68 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción luego se dividió en diclorometano y agua. Los extractos orgánicos combinados luego se lavaron con salmuera y se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ). El disolvente se eliminó al vacío para obtener 1,23 g de éster terc-butílico del ácido 4-metansulfonil-[1,4]diazepan-1-carboxílico crudo.

35 El éster terc-butílico del ácido 4-metansulfonil-[1,4]diazepan-1-carboxílico crudo (1,23 g) se agitó en metanol anhidro (10 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno 2 M en éter (22 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se formó un precipitado, la adición de metanol anhidro (5 ml) causó que se disolviera. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron al vacío para obtener 1,06 g de sal de clorhidrato de 1-metansulfonil-[1,4]diazepan.

40 La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído y sal de clorhidrato de 1-metansulfonil-[1,4]diazepan usando el procedimiento C dio como resultado 2-cloro-6-(4-metansulfonil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina. Este compuesto se sometió al procedimiento A para obtener el compuesto final deseado que se purificó usando cromatografía flash.

45 RMN: (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,26 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,96'(2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,86 - 2,88 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,49 - 3,52 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,92 - 3,94 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4,03 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4,08 - 4,11 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 7,38 (1H, s, ar), 7,51 - 7,53 (1H, m, ar), 7,58 (1H, d, ar), 8,28 (1H, d, J (7,41), ar), 9,02 (1H, s, ar), 10,05 (1H, b, NH).

$(\text{M}+\text{H})^+$  528,23

50 94: A una mezcla de isobutiraldehído (9,5 mL) y dioxano (0,38 mL) en éter dietílico (40 mL) a temperatura ambiente se añadió bromo (0,11 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió bromo (5,1 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y luego se vertió en agua helada (250 mL). Carbonato de sodio (6 g) se añadió gradualmente a la mezcla con vigorosa agitación. Luego, la fase orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se destiló usando aparato de tubo esférico para dar 2-bromo-2-metil-propionaldehído en forma de un aceite incoloro (3,794 g).

5 A una solución de etilendiamina (8,40 mL) en tolueno (20 mL) a 0 °C se añadió 2-bromo-2-metilpropionaldehído (3,794 g). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h y luego a reflujo durante 30 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, las dos fases se separaron y la fase inferior se extrajo con tolueno (2 x 30 mL). La fase de tolueno luego se concentró y se destiló usando aparato de tubo esférico para dar 6,6-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropirazina (1,56 g).

A una solución de 6,6-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropirazina (1,56 g) en etanol (100 mL) se añadió Pd/C (300 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h con un balón de hidrógeno. La mezcla luego se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró y se destiló usando aparato de tubo esférico para obtener 2,2-dimetilpiperazina en forma de un aceite incoloro que solidificó en reposo (1,23 g).

10 A una solución de 2,2-dimetilpiperazina (400 mg) y trietilamina (0,59 mL) en diclorometano (10 mL) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (0,30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se neutralizó con agua (10 mL) y se extrajo en diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera (2 x 20 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para obtener 1-metansulfonil-3,3-dimetilpiperazina en forma de un sólido blanco (412 mg, 61%).

15 La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído y 1-metansulfonil-3,3-dimetilpiperazina usando el procedimiento C dio como resultado 2-cloro-6-(4-metansulfonil-2,2-dimetilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina. Este compuesto se sometió al procedimiento A para obtener el compuesto final deseado que se purificó usando cromatografía flash.

20 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,15 (6 H, s, Me), 2,62 -2,68 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,72 (3 H, s, Me), 2,95 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,12 - 3,18 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,81 - 3,90 (6 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,98 - 4,04 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 7,32 (1 H, s, Ar), 7,42 (1H, J 8,22, Ar), 7,50 (1 H, d, J 8,23, Ar), 8,20 (1H, d, J 7,18, Ar), 8,92 (1H, s, Ar) y 9,98 (1H, s, NH).

[M+H]<sup>+</sup> 542,25

25 100: A una solución de 2,2-dimetilpiperazina (400 mg) en diclorometano (20 mL) a 0 °C se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (766 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se neutralizó con agua (20 mL) y se extrajo en diclorometano (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera (40 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar éster terc-butílico del ácido 3,3-dimetilpiperazin-1-carboxílico en forma de un sólido blanco (720 mg, 96%).

30 A una solución de éster terc-butílico del ácido 3,3-dimetilpiperazin-1-carboxílico (720 mg) y trietilamina (0,59 mL) en diclorometano (10 mL) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de metansulfonilo (0,30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se neutralizó con agua (10 mL) y se extrajo en diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera (2 x 20 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar éster terc-butílico del ácido 4-metansulfonil-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxílico en forma de un sólido blanco (914 mg, 93%).

35 A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-metansulfonil-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxílico (914 mg) en diclorometano (20 mL) a 0 °C se añadió gota a gota HCl (6,65 mL de una solución 2 M en éter dietílico). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado formado se recogió luego por filtración y se secó para obtener sal de clorhidrato de 1-metansulfonil-2,2-dimetilpiperazina en forma de un sólido blanco (540 mg, 75%).

40 La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído y sal de clorhidrato de 1-metansulfonil-2,2-dimetilpiperazina usando el procedimiento C dio como resultado 2-cloro-6-(4-metansulfonil-3,3-dimetilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina. Este compuesto se sometió al procedimiento A para obtener el compuesto final deseado que se purificó usando cromatografía flash.

45 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,49 (6 H, s, Me), 2,28 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 2,55 - 2,58 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,88 (3 H, s, Me), 3,44 - 3,48 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,76 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,82 - 3,89 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,01 - 4,08 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 7,29 (1H, s, Ar), 7,41 (1H, J 8,22, Ar), 7,52 (1H, d, J 8,24, Ar), 8,20 (1H, d, J 7,21, Ar), 8,96 (1H, s, Ar) y 10,02 (1H, s, NH).

[M+H]<sup>+</sup> 542,27

50 29: La reacción entre N-BOC-piperazina y cloruro de metansulfonilo en diclorometano y trietilamina dio como resultado éster terc-butílico del ácido 4-metansulfonilpiperazin-1-carboxílico. El clivaje del grupo protector BOC usando HCl (2 M) en diclorometano dio como resultado sal de HCl de 1-metansulfonil-

piperazina. La reacción entre sal de HCl de 1-metansulfonil-piperazina y 2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído usando el procedimiento C dio como resultado 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina. Este compuesto se sometió al procedimiento A para obtener el compuesto final deseado que se purificó usando cromatografía flash.

- 5 RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 2,55 (3H, s), 2,71 - 2,75 (4H, m), 2,82 (3H, s), 3,30 - 3,33 (4H, m), 3,89 (2H, s), 3,90 - 3,93 (4H, m), 4,06-4,10 (4H, m), 7,51 - 7,54 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,3), 8,37 (1H, d, J = 6,8), 9,18 (1H, s), 10,05 (1H, br)

(ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 528 (100%)

- 10 31: La reacción entre 1-metilpiperazina y 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído usando el procedimiento C dio como resultado 2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina. Este compuesto se sometió al procedimiento A para obtener el compuesto final deseado que se purificó usando cromatografía flash.

400MHz <sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>

- 15 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,50 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,60 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,78 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,91 - 3,94 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,98 - 4,00 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,16 (s, H, ArH), 7,50 (1, H, ArH, J = 739Hz), 7,58 (d, H, ArH, J = 8,29Hz), 8,32 (d, H, ArH, J = 7,37Hz), 9,03 (s, H, ArH), 10,15 (sbr, H, NH).

MH<sup>+</sup> = 450,18

57: 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina (ver intermediarios) se sometió al procedimiento A. El compuesto final se purificó usando cromatografía flash.

- 20 400MHz <sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub>

2,67 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,30 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,92 - 3,94 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,98 - 4,00 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,17 (s, H, ArH), 7,50 (1, H, ArH, J = 7,81Hz), 7,59 (d, H, ArH, J = 8,31Hz), 8,31 (d, H, ArH, J = 6,98Hz), 10,12 (sbr, H, NH).

MH<sup>+</sup> = 514,10

- 25 43: A una solución de N-BOC-piperazina (1,06 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH (20 mL) a 0 °C se añadió HCl 2 M en éter (3,14 mL). Después de 1 h, el disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido blanco. Este se disolvió en agua y NaCN se añadió (280 mg). A esta mezcla se añadió una solución de acetona (420 µL) en agua (2 mL). El resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para dar éster terc-butílico del ácido 4-(ciano-dimetil-metil)-piperazin-1-carboxílico (77%). A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(ciano-dimetil-metil)-piperazin-1-carboxílico (1 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg) en DMSO seco (20 mL) a 0 °C se añadió peróxido de hidrógeno al 27,5% (2 mL) gota a gota. La mezcla resultante se calentó a 40 °C durante la noche, luego se diluyó con agua para dar un sólido. Se recolectó, se lavó y se secó para dar éster terc-butílico del ácido 4-(1-carbamoil-1-metil-etil)-piperazin-1-carboxílico (806 mg). El posterior tratamiento con HCl 2 M en éter dio diclorhidrato de 2-piperazin-1-il-isobutiramida (100%).
- 30
- 35

La aminación reductiva de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído con diclorhidrato de 2-piperazin-1-il-isobutiramida de acuerdo con el procedimiento general C dio 2-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il]-isobutiramida después de purificar en sílice.

- 40 2-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-isobutiramida se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado.

- 45 RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 1,24 (s, 6H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,55 - 2,65 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>), 3,85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,90 - 3,92 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,07 - 4,09 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,35 (m, H, NH), 7,09 (m, H, NH), 7,37 (s, H, ArH), 7,48 (1 H, ArH, J = 7,72Hz), 7,57 (d, H, ArH, J = 8,22Hz), 8,26 (d, H, ArH, J = 7,14Hz), 9,0 (s, H, ArH), 10A (sbr, H, NH).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 521,27

- 50 44: A una solución de piperidona (317 mg) y carbonato de potasio (530 mg) en acetonitrilo a temperatura ambiente (20 mL) se añadió éter 2-bromoetilmetílico (0,48 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se redujo al vacío. El residuo luego se redisolvió en diclorometano (20 mL) y se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se redujo al vacío para dar 1-(2-metoxietil)-piperidin-4-ona en forma de un aceite incoloro (171 mg).



- 5 A una suspensión de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (1,0 g) y tamicés moleculares en metanol (20 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido acético (0,1 mL) y una solución de metilamina (219 mg) en metanol (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Luego se añadió en porciones borhidruro de sodio (542 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 min. La reacción luego se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (10 mL) y se extrajo en diclorometano (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se redujeron al vacío para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-amina en forma de un sólido blanco (0,95 g).
- 10 La (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-amina se hizo reaccionar luego con 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ona en el procedimiento general C. La purificación en sílice dio como resultado (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-metil-amina.
- La (2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-[1-(2-metoxietil)-piperidin-4-il]-metil-amina se hizo reaccionar luego con 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto de ensayo.
- 15 RMN: DMSO: 13,15 (bs, 1H); 8,86 (s, 1H); 8,21 (d, 1H, J = 7,3Hz); 7,65 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 7,45 (m, 2H); 3,99 (m, 4H); 3,94 (s, 2H); 3,82 (m, 4H); 3,38 (1H, 2H); 3,22 (s, 3H); 2,94 (m, 2H); 2,49 (1H, 2H); 2,48 (m, 1H); 2,22 (s, 3H); 1,94 (m, 2H); 1,74 (m, 2H); 1,35 (m, 2H).
- 20 32: Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno (4 g) a través de metanol (120 mL) a 0 °C. Luego se añadió prolina (3,80 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h y luego se redujo al vacío para dar sal de clorhidrato de éster metílico del ácido pirrolidin-2-carboxílico en forma de un sólido blanco (5,5 g).
- 25 A una suspensión de sal de clorhidrato de éster metílico del ácido pirrolidin-2-carboxílico (5,5 g) en acetonitrilo (90 mL) se añadió trietilamina (10,2 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (8,0 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se redujo al vacío. El residuo se redisolvió en diclorometano (40 mL) y se lavó con salmuera (40 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar 1-terc-butil éster de 2-metil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico en forma de un aceite amarillo (6,33 g).
- 30 A una solución de 1-terc-butil éster de 2-metil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (3,5 g) en tolueno (40 mL) a -78 °C se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (20 mL de una solución 1,5 M en tolueno) manteniendo la temperatura a menos de -65 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h y luego se neutralizó con metanol (10 mL). La mezcla se diluyó luego con éter dietílico (50 mL), se añadió tartrato de potasio y sodio tetrahidratado y la mezcla se agitó vigorosamente durante 20 min a temperatura ambiente. Las dos fases se separaron luego y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con salmuera (100 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se redujeron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna para dar éster terc-butílico del ácido 2-formil-pirrolidin-1-carboxílico en forma de un aceite amarillo pálido (2,687 g).
- 35 A una suspensión de éster terc-butílico del ácido 2-formil-pirrolidin-1-carboxílico (2,68 g) en metanol (30 mL) a temperatura ambiente se añadió una solución de metilamina (831 mg) en metanol (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y luego se añadieron borhidruro de sodio (760 mg) y tamicés moleculares. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se redisolvió en diclorometano (30 mL) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se redujeron al vacío para dar éster terc-butílico del ácido 2-metilaminometil-pirrolidin-1-carboxílico en forma de un aceite amarillo pálido (2,56 g).
- 40 A una solución de éster terc-butílico del ácido 2-metilaminometil-pirrolidin-1-carboxílico (500 mg) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (0,36 mL) y cloruro de metansulfonilo (0,20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se dividió en diclorometano (20 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar éster terc-butílico del ácido 2-[(metansulfonil-metil-amino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico en forma de un sólido blanco (0,63 g).
- 45 A una solución de éster terc-butílico del ácido 2-[(metansulfonil-metil-amino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico (0,63 g) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente se añadió cloruro de hidrógeno (3,0 mL de una solución 2 M en éter dietílico). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y luego se redujo al vacío para dar N-metil-N-pirrolidin-2-ilmetil-metansulfonamida en forma de un sólido cristalino (0,49 g).
- 55

- 5 A una mezcla de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (0,50 g) y N-metil-N-pirrolidin-2-ilmetil-metansulfonamida (390 mg) en acetonitrilo (10 mL) se añadió carbonato de potasio (490 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió luego en diclorometano (20 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se redujeron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna para dar N-[1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-pirrolidin-2-ilmetil]-N-metilmetansulfonamida en forma de un sólido amarillo pálido (580 mg).
- 10 N-[1-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-pirrolidin-2-ilmetil]-N-metil-metansulfonamida se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto de ensayo.
- RMN: CDCl<sub>3</sub>: 1,80 (3H, m); 2,02 (1H, m); 2,40 (1H, m); 2,80 (3H, s); 2,97 (4H, m); 3,18 (3H, m); 3,90 (4H, m); 4,10 (4H, t, J = 4,7Hz); 4,30 (1H, d, J = 14,6Hz); 7,37 (1H, s); 7,50 (1H, t, J = 7,7Hz); 7,58 (1H, d, J = 8,2Hz); 8,28 (1H, d, J = 7,1Hz); 9,02 (1H, s); 10,00 (1H, br s).
- 15 MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 542
- 20 42: A una solución de tetrahidrotiopiran-4-ona (400 mg) agitando en acetonitrilo (5 ml) y Na<sub>2</sub>EDTA (0,0004 M ac, 3 ml) se añadió peroximonosulfato de potasio (Oxone, 6,34 g) y NaHCO<sub>3</sub> (2,69 g) en diversas alícuotas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas, luego se diluyó con agua (40 ml), se extrajo en diclorometano y se secó (MgSO<sub>4</sub>) para dar 1,1-dioxo-tetrahydro-tiopiran-4-ona (330 mg) en un sólido blanco. A este compuesto (75 mg) agitando en 1,2-dicloroetano anhidro (6 ml) se añadió 2-cloro-4-morfolin-4-il-tienopirimidin-6-ilmetilmetilamina (150 mg, tal como se preparó previamente a partir de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tienopirimidin-6-carbaldehído y metilamina en condiciones de aminación reductiva), seguido de ácido acético glacial (31 µl) y triacetoxiborhidruro de sodio (138 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y el producto se aisló por extracción en diclorometano, seguido de purificación por cromatografía flash para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tienopirimidin-6-ilmetil)-(1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-il)-metil-amina (115 mg) en forma de un sólido amarillo, que se usó en un acoplamiento de Suzuki con 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol para dar, después de purificación flash en gel de sílice, el compuesto de ensayo (38 mg) en un sólido blanco.
- 25 30 <sup>1</sup>H RMN 400 MHz DMSO
- 13,18 (bs, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,21 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 7,65 (d, 1H, J = 8,2 Hz) 7,45 (m, 2H); 3,98 (m, 6H) 3,82 (m, 4H); 3,26 - 3,06 (m, cm x 2), 2,91 (m, 1H); 2,28 (s, 3H); 2,04 (m, CH<sub>2</sub> x 2)
- M/S ESI (m+1) = 513,1
- LC > 95% de pureza
- 35 34: A una solución de 1-metansulfonil-piperidin-4-ona (182 mg; preparada a partir de N-Boc-piperidona por reacción de sal de TFA de piperidon-4-ona con cloruro de metansulfonilo), agitando en 1,2-dicloroetano anhidro (6 ml) se añadió 2-metoxietilamina (90 µl) seguido de ácido acético glacial (62 µl). Se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (284 mg) en alícuotas durante 30 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, luego se diluyó con diclorometano (40 ml), se lavó con solución al 50% de NaHCO<sub>3</sub> y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Los disolventes se eliminaron al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash en sílice para dar 1-metansulfonil-piperidin-4-il-2-metoxietilamina (148 mg), en forma de un sólido blanco.
- 40 45 A una solución de 1-metansulfonil-piperidin-4-il-2-metoxietilamina (146 mg), agitando en 1,2-dicloroetano (10 ml), se añadió 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (176 mg), seguido de ácido acético glacial (38 µl) y triacetoxiborhidruro de sodio (171 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. El producto se aisló por extracción en diclorometano, seguido de purificación por cromatografía flash en sílice, para dar (2-cloro-4-morfolino-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-1-metansulfonil-piperidin-4-il)-(2-metoxietilamina) (103 mg) en forma de un sólido blanco, que se usó en un acoplamiento de Suzuki con 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol para dar, después de purificación flash en sílice, el compuesto de ensayo (72 mg) en un sólido blanco.
- 50 <sup>1</sup>H RMN 400MHz d<sub>6</sub>-DMSO
- 13,15 (bs, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,21 (d, 1H, J = 8,3 Hz) 7,65 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,46 (t, 1H); 4,08 (s, 2H) 4,01 (m, 4H + CH<sub>2</sub>); 3,83 (m, 4H); 3,60 (m, 2H); 3,22 (s, 3H); 2,81 (s, 3H); 2,75 (m, CH<sub>2</sub> x 2); 2,67 (m, CH); 1,86 (m, CH<sub>2</sub>)

LC-MS

(m + 1) 586,2

Pureza &gt; 95%

5 30: A una solución de 4-(2-aminoetil)-morfolina (600 mg) agitando en 1,2-dicloroetano anhidro (40 ml), se añadió 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (1,31 g), seguido de ácido acético glacial (277  $\mu$ l) y triacetoxiborhidruro de sodio (1,27 g) agregado en varias alícuotas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, luego se diluyó con cloroformo (50 ml), se lavó con 50% de solución de NaHCO<sub>3</sub> y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Los disolventes se eliminaron al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash en sílice para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (398 mg), en forma de un sólido blanco.

10 A este compuesto (172 mg), agitando en 1,2-dicloroetano anhidro (8 ml), se añadió 1-metansulfonil-piperidin-4-ona (77 mg; preparada a partir de N-BOC-piperidona por reacción de sal de TFA de piperidon-4-ona con cloruro de metansulfonilo), seguido de ácido acético glacial (26  $\mu$ l) y triacetoxiborhidruro de sodio (129 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y luego se diluyó con cloroformo (30 ml), se lavó con solución al 50% de NaHCO<sub>3</sub> y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Los disolventes se eliminaron al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash en sílice para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (123 mg) en forma de un sólido blanquecino que se usó en un acoplamiento de Suzuki con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-1H-indazol, para dar, después de purificación flash en sílice, el compuesto del título (6 mg) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN 400 MHz DMSO

13,15 (bs, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,21 (d, 1H, J = 6,9 Hz); 7,65 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 7,46 (m, 1H); 4,02 (m, 4H + CH<sub>2</sub>), 3,83 (m, 4H); 3,61 (m, CH<sub>2</sub> x 2); 3,53 (m, CH<sub>2</sub> x 2); 2,81 (s, 3H); 2,68 (m, cm x 2); 2,40 (m, CH + CH<sub>2</sub> x 2); 1,86 (m, CH<sub>2</sub>); 1,56 (m, CH<sub>2</sub>).

25 71: A una solución de 1-metil-piperidona (100 g) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se añadió 2-metoxietilamina (0,77 ml), seguido de triacetoxiborhidruro de sodio (2,62 g) y ácido acético (0,53 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La extracción de diclorometano/hidrógeno-carbonato de sodio acuoso y la purificación en sílice dio (2-metoxi-etil)-(1-metil-piperidin-4-il)-amina (1,52 g), 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (150 mg) y (2-metoxietil)-(1-metil-piperidin-4-il)-amina (128 mg) se agitaron juntos en 1,2-dicloroetano (8 ml) y ácido acético (32 mg) con triacetoxiborhidruro de sodio (146 mg) a temperatura ambiente durante la noche. La extracción de diclorometano/hidrógeno-carbonato de sodio acuoso y la purificación en sílice dio como resultado (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)(2-metoxi-etil)-(1-metil-piperidin-4-il)-amina (97 mg).

30 (96 mg) de éster de 4-indazol-boronato (107 mg), carbonato de sodio (70 mg) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8 mg) en tolueno (2 ml), etanol (1 ml) y agua (0,5 ml) se calentaron en un microondas a 120 °C durante 60 min. La extracción de diclorometano / agua y la purificación en sílice dio el compuesto de ensayo (64 mg).

35 RMN: (DMSO) 13,15 (bs, 1H); 8,86 (s, 1H); 8,21 (d, 1H, J = 7,0 Hz); 7,65 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,45 (1, 2H, 1=7,7 Hz); 4,05 (s, 2H); 3,99 (m, CH<sub>2</sub>x2); 3,82 (m, CH<sub>2</sub>x2); 3,39 (m, 2H); 3,21 (s, 3H); 2,79 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 2,49 (m, 1H); 2,12 (s, 3H); 1,89-1,49 (m, CH<sub>2</sub>x3)

40 MS: MH<sup>+</sup> = 522,31

59: Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno (4 g) a través de metanol (120 mL) a 0 °C. Luego se añadió prolina (3,80 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h y luego se redujo al vacío para dar sal de clorhidrato de éster metílico de ácido pirrolidin-2-carboxílico en forma de un sólido blanco (5,5 g).

45 A una suspensión de sal de clorhidrato de éster metílico de ácido pirrolidin-2-carboxílico (5,5 g) en acetonitrilo (90 mL) se añadió trietilamina (10,2 mL) y di-terc-butildicarbonato (5,0 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se redujo al vacío. El residuo se redisolvió en diclorometano (40 mL) y se lavó con salmuera (40 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar 1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico en forma de un aceite amarillo (6,33 g).

50 A una solución de 1-terc-butil éster 2-metil éster del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (3,5 g) en tolueno (40 mL) a -78 °C se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (20 mL de una solución 1,5 M en tolueno) manteniendo la temperatura a menos de -65 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h y

luego se neutralizó con metanol (10 mL). La mezcla se diluyó luego con éter dietílico (50 mL), se añadió tartrato de potasio y sodio tetrahidratado y la mezcla se agitó vigorosamente durante 20 min a temperatura ambiente. Las dos fases se separaron luego y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con salmuera (100 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se redujeron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna para dar éster terc-butílico del ácido 2-formil-pirrolidin-1-carboxílico en forma de un aceite amarillo pálido (2,687 g).

A una suspensión de éster terc-butílico del ácido 2-formil-pirrolidin-1-carboxílico (2,68 g) en metanol (30 mL) a temperatura ambiente se añadió una solución de metilamina (831 mg) en metanol (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y luego se añadieron borhidruro de sodio (760 mg) y tamices moleculares. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se redisolvió en diclorometano (30 mL) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se redujeron al vacío para dar éster terc-butílico del ácido 2-metilaminometil-pirrolidin-1-carboxílico en forma de un aceite amarillo pálido (2,56 g).

A una solución de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (420 mg) y éster terc-butílico del ácido 2-metilaminometil-pirrolidin-1-carboxílico (310 mg) en acetonitrilo (10 mL) se añadió carbonato de potasio (250 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se dividió luego en diclorometano (20 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y se purificó en cromatografía en columna para dar éster terc-butílico del ácido 2-[(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-amino]-metil-pirrolidin-1-carboxílico en forma de un sólido blanco (487 mg).

A una solución de éster terc-butílico del ácido 2-[(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-amino]-metil-pirrolidin-1-carboxílico (480 mg) en diclorometano (10 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (3 mL de una solución 2,0 M en éter dietílico). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se redujo al vacío para dar sal de clorhidrato de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-pirrolidin-2-ilmetil-amina en forma de un sólido amarillo (380 mg).

A una solución agitada de sal de clorhidrato de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-pirrolidin-2-ilmetil-amina (380 mg) en diclorometano (10 mL) se añadió trietilamina (0,30 mL) y cloruro de metansulfonilo (71 µL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se dividió en diclorometano (20 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron, se redujeron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-metansulfonil-pirrolidin-2-ilmetil)-metilamina en forma de un sólido blanquecino (124 mg).

La (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-metansulfonil-pirrolidin-2-ilmetil)-metil-amina se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto de ensayo.

RMN: CDCl<sub>3</sub>: 1,88 - 1,96 (2H, m); 1,99 - 2,03 (1H, m); 2,04 - 2,12 (1H, m); 2,40 (3H, s); 2,52 (1H, dd, J = 12,50 y 9,21); 2,72 (1H, dd, J = 12,52 y 4,55); 2,88 (3H, s); 3,28 - 3,41 (2H, m); 3,84 - 3,92 (7H, m); 4,02 - 4,10 (4H, m); 7,46 (1H, s); 7,49 (1H, t, J = 8,14); 7,62 (1H, d, J = 8,28); 8,28 (1H, d, J = 7,26); 9,01 (1H, s); 10,10 (1H, s).

MS: ESI<sup>+</sup>: MH<sup>+</sup> 542

58: A una solución de 1-N-BOC-3-pirrolidinona (3,0 g) en metanol (30 ml) se añadió una solución de metilamina recién preparada (0,75 g) en metanol (3,1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego se añadió borhidruro de sodio (0,61 g). Después de agitar durante 4 horas, la mezcla de reacción se diluyó luego con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se secó (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó al vacío para dar éster terc-butílico del ácido 3-metilamino-pirrolidin-1-carboxílico (3,18 g).

A una solución de éster terc-butílico del ácido 3-metilamino-pirrolidin-1-carboxílico (0,50 g) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (0,38 ml) seguido de ácido metansulfónico (0,21 ml). Después de agitar durante 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener éster terc-butílico del ácido 3-(metansulfonil-metil-amino)-pirrolidin-1-carboxílico (0,52 g). El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol dio como resultado sal de clorhidrato de N-Metil-N-pirrolidin-3-il-metansulfonamida (0,41 g).

5 A una solución de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (500 mg) y sal de clorhidrato de N-Metil-N-pirrolidin-3-il-metansulfonamide (370 mg) en acetonitrilo (10 mL) se añadió carbonato de potasio (490 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se dividió luego en diclorometano (20 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y se purificó en cromatografía en columna para dar N-metil-N-[1-(2-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-metansulfonamide en forma de un sólido amarillo pálido (395 mg).

10 N-metil-N-[1-(2-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)pirrolidin-3-il]-metansulfonamida se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto de ensayo.

15 RMN: CDCl<sub>3</sub>: 1,88 - 1,98 (1H, m); 2,12 - 2,26 (1H, m); 2,44 (1H, q, J = 8,28); 2,62 - 2,70 (1H, m); 2,89 (3H, s); 2,86 (1H, dd, J = 10,24 y 3,98); 2,92 (3H, s); 2,96 - 3,01 (1H, m); 3,84 - 3,98 (6H, m); 4,02 - 4,10 (4H, m); 4,52 - 4,63 (1H, m); 7,34 (1H, s); 7,50 (1H, t, J = 8,20); 7,61 (1H, d, J = 8,21); 8,26 (1H, d, J = 7,23); 9,01 (1H, s); 10,11 (1H, s).

MS: ESI<sup>+</sup>: MH<sup>+</sup> 528

20 60: A una solución de 1-N-BOC-3-pirrolidinona (3,0 g) en metanol (30 ml) se añadió una solución de metilamina recién preparada (0,75 g) en metanol (3,1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego se añadió borhidruro de sodio (0,61 g). Después de agitar durante 4 horas la mezcla de reacción se diluyó luego con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se secó (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó al vacío para dar éster terc-butílico del ácido 3-metilamino-pirrolidin-1-carboxílico (3,18 g).

25 A una mezcla de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolino-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (0,50 g) y éster terc-butílico del ácido 3-metilamino-pirrolidin-1-carboxílico (0,34 g) en acetonitrilo (10 ml) se añadió carbonato de potasio (0,30 g) y se calentó hasta 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se secó (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener éster terc-butílico del ácido 3-[(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-amino]-pirrolidin-1-carboxílico (0,65 g). El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol dio como resultado sal de clorhidrato de (2-cloro-4--morfolin-4-il-tieno[3,2,-d]pirimidin-6-ilmetil)-amino-pirrolidin-3-amina (0,56 g).

30 A una suspensión de sal de clorhidrato de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)amino-pirrolidin-3-amina (0,56 g) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (0,42 ml) seguido de cloruro de metansulfonilo (0,12 ml). Después de agitar durante 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se secó (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash para obtener (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-metansulfonil-pirrolidin-3-il)-metil-amina (0,25 g). (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2,-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-metansulfonilpirrolidin-3-il)-metil-amina se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto de ensayo.

40 RMN: CDCl<sub>3</sub>: 1,94 - 2,01 (1H, m); 2,20 - 2,28 (1H, m); 2,36 (3H, s); 2,85 (3H, s); 3,20 - 3,38 (3H, m); 3,52 - 3,65 (2H, m); 3,72 - 3,95 (6H, m); 4,02 - 4,07 (4H, m); 7,33 (1H, s); 7,49 (1H, t, J = 8,21); 7,60 (1H, d, J = 8,22); 8,24 (1H, d, J = 7,20); 9,01 (1H, s); 10,12 (1H, c s).

MS: ESI<sup>+</sup>: MH<sup>+</sup> 528

45 74: La aminación reductiva de 1-Metansulfonil-piperidin-4-ona (150 mg) con (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-amina (250 mg) en condiciones estándar seguido de elaboración acuosa y purificación en sílice dieron (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-metansulfonil-piperidin-4-il)-metil-amina (279 mg).

50 (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-metansulfonilpiperidin-4-il)-metil-amina se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado.

RMN: (DMSO): 13,16 (bs, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,21 (d, 1H, J = 7,3 Hz); 7,65 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,46 (m, 2H); 3,99 (m, 4H); 3,95 (s, 2H); 3,82 (m, 4H); 3,61 (m, 2H); 2,84 (s, 3H); 2,72 (m, 2H); 2,62 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,87 (m, 2H); 1,58 (m, 2H)

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 542,3

- 72: A una suspensión de diclorhidrato de piperazin-2-carboxílico (10 g) en 1,4-dioxano (100 mL) y agua (50 mL) a 0 °C se añadió solución 17 M de NaOH en porciones seguido de di-terc-butildicarbonato (11,8 g). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Trietilamina (13,7 mL) y cloruro de metansulfonilo (3,8 mL) se añadieron, esta mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para dar éster 1-terc-butílico del ácido 4-metansulfonil-piperazin-1,3-dicarboxílico (8,46 g).
- 5
- A una solución de éster 1-terc-butílico del ácido 4-metansulfonil-piperazin-1,3-dicarboxílico (8,4g, crudo) en DMF (50 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,5 g) y yodometano (8,5 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una elaboración acuosa seguida de purificación en sílice dio 1-terc-butil éster 3-metil éster del ácido 4-metansulfonil-piperazin-1,3-dicarboxílico (3,267 g).
- 10
- Una solución de 1-terc-butil éster 3-metil éster del ácido 4-metansulfonil-piperazin-1,3-dicarboxílico (3,2 g) en THF seco (20 mL) se añadió por cánula a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (0,75 g) en THF (30 mL) a 0 °C y bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla resultante se calentó luego hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. La reacción se neutralizó cuidadosamente con cloruro de amonio acuoso (5 mL), luego se filtró sobre Celite. Una elaboración acuosa seguida de purificación en sílice dio éster terc-butílico del ácido 3-hidroximetil-4-metansulfonil-piperazin-1-carboxílico (1,13 g).
- 15
- El éster terc-butílico del ácido 3-formil-4-metansulfonil-piperazin-1-carboxílico se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido 3-hidroximetil-4-metansulfonil-piperazin-1-carboxílico según un procedimiento en J. Med. Chem. 2005, 48(2), págs. 4009-4024.
- 20
- La aminación reductiva de éster terc-butílico del ácido 3-formil-4-metansulfonil-piperazin-1-carboxílico (160 mg) con clorhidrato de dimetilamina (67 mg) de acuerdo con el procedimiento general C seguido de una elaboración acuosa y purificación en sílice dio éster terc-butílico del ácido 3-dimetilaminometil-4-metansulfonil-piperazin-1-carboxílico (160 mg). Esto se trató con HCl 2 M para dar el diclorhidrato deseado de (1-metansulfonil-piperazin-2-ilmetil)-dimetil-amina (140 mg).
- 25
- A una mezcla de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (140 mg) y diclorhidrato de (1-metansulfonil-piperazin-2-ilmetil)-dimetil-amina (140 mg) en MeCN seco (6 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (190 mg). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. Una elaboración acuosa seguida de purificación en sílice dio [4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-1-metansulfonil-piperazin-2-ilmetil]-dimetil-amina (115 mg).
- 30
- [4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-1-metansulfonil-piperazin-2-ilmetil]-dimetil-amina se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado.
- 400MHz; CDCl<sub>3</sub>
- 35
- 2,30 (7H, m); 2,37 (2H, m); 2,53 (1H, m); 2,83 - 3,07 (6H, m); 3,27 (1H, m); 3,68 (1H, d, J = 12,6Hz); 3,84 - 3,84 (2H, m); 3,94 (4H, t, J = 4,7Hz); 4,10 (4H, t, J = 4,7Hz); 7,40 (1H, s); 7,52 (1H, t, J = 7,7Hz); 7,60 (1H, d, J = 8,3Hz); 8,28 (1H, d, J = 7,4Hz); 9,02 (1H, s); 10,15 (1H, br s).
- MS: (ESI<sup>+</sup>) M+H (571)
- 70: 2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 3-amino-4-metilbencenborónico en el procedimiento general A. La purificación por cromatografía flash en sílice dio 2-Metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenilamina.
- 40
- A una solución de 2-Metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenilamina (154 mg) en cloroformo (10 ml) y ácido acético (2 ml) se añadió isoamilnitrito (55 µL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con una mezcla 50/50 de solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se eliminaron al vacío para dar un residuo crudo. Esto se purificó por cromatografía flash para obtener el producto crudo.
- 45
- RMN: 400 MHz
- <sup>1</sup>H RMN. DMSO: 13,15 (bs, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,20 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,40 (s, 1H); 3,99 (m, 4H); 3,82 (m, 4H + CH<sub>2</sub>); 2,35 (m, 8H); 2,16 (s, 3H)
- 50
- MS: (ESI<sup>+</sup>): 450,2

- 62: A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (2,0 g) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se añadió tetrabromuro de carbono (6,2 g) y trifetilfosfina (4,88 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua, luego salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó al vacío para dar un producto crudo. Este se purificó usando cromatografía flash que dio como resultado éster terc-butílico del ácido bromometilpiperidin-1-carboxílico (1,287 g).
- A una solución de pirazol (68 mg) en dimetilformamida anhidra se añadió hidruro de sodio (44 mg). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 25 minutos. Se añadió éster terc-butílico del ácido 4-bromometil-piperidin-1-carboxílico (280 mg) en dimetilformamida anhidra. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C bajo argón durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (1 ml) y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo crudo se dividió en diclorometano y agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se eliminaron al vacío para dar un producto crudo. Esto se purificó usando cromatografía flash para obtener éster terc-butílico del ácido 4-pirazol-1-ilmetil-piperidin-1-carboxílico (148 mg).
- A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-pirazol-1-ilmetil-piperidin-1-carboxílico (215 mg) en diclorometano anhidro (5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 2 M en éter (4,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío para obtener sal de clorhidrato de 4-pirazol-1-ilmetil-piperidina.
- A una solución de sal de clorhidrato de 4-pirazol-1-ilmetil-piperidina en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (230 mg) y ácido acético glacial (50 µL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron triacetoxiborhidruro de sodio (224 mg) y trietilamina (113 µL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una mezcla 50/50 de solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se eliminaron al vacío para dar un producto crudo. Esto se purificó por cromatografía flash para obtener 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-pirazol-1-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina (154 mg).
- 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-pirazol-1-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en el procedimiento general A. La purificación por cromatografía flash en sílice dio como resultado el producto deseado.
- RMN: 400 MHz <sup>1</sup>H RMN en DMSO: 13,15 (bs, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,21 (d, 1H, J = 6,7 Hz); 7,67 (d, 1H, J = 6,2 Hz); 7,64 (s, 1H); 7,44 (m, 3H); 6,20 (t, 1H); 4,01 (m, 4H + CH<sub>2</sub>); 3,83 (m, 4H + CH<sub>2</sub>); 2,91 (m, 2H); 2,04 (m, 2H); 1,98 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 1,25 (m, 2H)
- MS: (ESI<sup>+</sup>): 512,2
- 61: A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (2,0 g) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se añadió tetrabromuro de carbono (6,2 g) y trifetilfosfina (4,88 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua, luego salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó al vacío para dar un producto crudo. Esto se purificó usando cromatografía flash que dio como resultado éster terc-butílico del ácido bromometilpiperidin-1-carboxílico (1,287 g).
- A una solución de 2-pirrolidona (86 mg) en dimetilformamida anhidra (5 ml) se añadió hidruro de sodio (45 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 50 °C durante 35 minutos. Se añadió éster terc-butílico del ácido 4-bromometil-piperidin-1-carboxílico (86 mg) en dimetilformamida anhidra (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo crudo se dividió en diclorometano y agua, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se eliminaron al vacío para dar un producto crudo. Esto se purificó usando cromatografía flash para obtener éster terc-butílico del ácido 4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico (99 mg).
- A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico en diclorometano se añadió cloruro de hidrógeno 2 M en éter (1,78 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío para obtener sal de clorhidrato de 1-piperidin-4-ilmetil-pirrolidin-2-ona.
- A una solución de sal de clorhidrato de 1-piperidin-4-ilmetil-pirrolidin-2-ona en 1,2-dicloroetano anhidro se añadió trietilamina (47 µL), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (99 mg) y ácido acético glacial, la

- mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió biacetoxiborhidruro de sodio (96 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una mezcla 50/50 de solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se eliminaron al vacío para dar un residuo crudo.
- 5 Esto se purificó usando cromatografía en columna para dar 2-[1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-ilmetil]-ciclopentanona (73 mg).
- 2-[1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-ilmetil]-ciclopentanona se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en el procedimiento A. La purificación por cromatografía flash en sílice dio como resultado el producto deseado.
- 10 RMN: <sup>1</sup>H RMN 400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO: 13,15 (bs, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,21 (d, 1H, J = 7,4 Hz); 7,65 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,46 (t, 1H, J = 8,3 Hz); 4,01 (m, 4H); 3,83 (m, 4H + CH<sub>2</sub>); 3,06 (m, 2H); 2,91 (m, 2H); 2,20 (t, 1H, J = 7,8 Hz); 2,06 (t, 1H, J = 11,2 Hz); 1,90 (m, 2H); 1,56 (m, 3H); 1,19 (m, 2H).
- MS: (ESI<sup>+</sup>): 532,3
- 15 82: 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-metoxi-5-pirimidin-borónico en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado.
- RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 2,64 - 2,61 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,80 (s, 3H, CH<sub>2</sub>), 3,27 - 3,30 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,87 - 3,89 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,95 - 3,97 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,09 (s, 3H, CH<sub>2</sub>), 1,14 (s, H, ArH), 9,45 (s, 2H, 2 x ArH).
- 20 MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 506,16
- 83: 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-dimetilamino-pirimidin-5-borónico en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado.
- 25 RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 2,63 - 2,66 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,25 - 3,28 (m, 10H, 2 x cm + 2 x CH<sub>3</sub>), 3,79 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,84 - 3,87 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,91 - 3,94 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,101 (s, H, ArH), 9,28 (s, 2H, 2 x ArH).
- MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 519,27
- Ejemplo 5: Otros compuestos de la invención
- 30 Se prepararon luego los siguientes compuestos de la invención. La numeración del compuesto corresponde a la usada en la Tabla 18.
- 140: A 190 mg de 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina en 1 mL de KOAc 1 M y 2 mL de acetonitrilo se añadieron 109,8 mg (1,02 eq) de éster pinacólico del ácido 7-azaindol-5-borónico y 50,8 mg (0,1 eq) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como en el procedimiento general A para dar 170,7 mg del producto deseado después de purificación de RP-HPLC (75% de rendimiento).
- 35 MS (Q1) 514,2 (M)<sup>+</sup>.
- 152: A 200 mg de 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina en 2 mL de carbonato de sodio 1 M en agua y 2 mL de acetonitrilo se añadieron 270 mg (1,5 eq) de 3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina y 54 mg (0,05 eq) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como en el procedimiento general A. Este intermediario insoluble se filtró, se lavó con agua, se concentró al vacío y se disolvió en 20 mL de THF seguido de la adición de 2,8 mL (6,0 eq) de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,0 M en THF. Después de calentar la reacción hasta 80° C con un condensador de reflujo fijado durante la noche, se confirmó la reacción completa por LCMS. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se concentró al vacío y dio 55,2 mg del producto deseado después de purificación de RP-HPLC (21% de rendimiento).
- 40 MS (Q1) 529,2 (M)<sup>+</sup>.
- 132: A 96 mg (0,23 mM) de 2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina en 1 mL de KOAc 1 M y 1,5 mL de acetonitrilo se añadieron 73,2 mg (1,3 eq) de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol y 26,6 mg (0,1 mM) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como en el procedimiento general A para dar 23,4 mg del producto deseado después de la purificación por RP-HPLC (17% de rendimiento).
- 50 MS (Q1) 492,4 (M)<sup>+</sup>.



131: 590 mg de sal de HCl cruda de 2-cloro-7-metil-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina se trató con 430 mg de ácido L-láctico por medio del procedimiento B. 60 mg de este intermediario crudo se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol por medio del procedimiento A para dar 32,5 mg del producto deseado después de la purificación de HPLC en fase inversa.

MS (Q1) 522,3 (M)<sup>+</sup>.

134: 200 mg de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído se usó de acuerdo con el procedimiento C con (S)-4-N-tritil-2-metil-piperazina. El material crudo se disolvió luego en 10 mL de metanol y se hizo reaccionar con 0,5 mL de HCl concentrado durante varias horas antes de basificar con NaOH y extraer en EtOAc. Después de evaporar, la mezcla de reacción con 200 mg de 2-cloro-6-(((S)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido láctico por medio del procedimiento B. 120 mg de (S)-1-((S)-4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol por medio del procedimiento A para dar 47,5 mg del producto deseado después de purificación de HPLC en fase inversa.

MS (Q1) 522,3 (M)<sup>+</sup>.

148: 250 mg de 4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina por medio del procedimiento A. Este intermediario crudo se sometió al procedimiento D. La sal de HCl cruda de 7-metil-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido L-láctico por medio del procedimiento B para dar 86,7 mg del producto deseado después de la purificación de HPLC en fase inversa.

MS (Q1) 522,2 (M)<sup>+</sup>.

150: 100 mg de 4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo se hizo reaccionar con éster quinolin-3-il-3-borónico por medio del procedimiento A. Este intermediario crudo se sometió al procedimiento D. La sal de HCl cruda de 3-(7-metil-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)quinolina se hizo reaccionar con ácido L-láctico por medio del procedimiento B para dar 21,6 mg del producto deseado después de purificación de HPLC en fase inversa.

MS (Q1) 533,2 (M)<sup>+</sup>.

149: 250 mg de 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina por medio del procedimiento A. Este intermediario crudo se sometió al procedimiento D. La sal de HCl cruda de 4-morfolino-8-((piperazin-1-il)metil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido L-láctico por medio del procedimiento B para dar 58,5 mg del producto deseado después de purificación de HPLC en fase inversa.

MS (Q1) 508,2 (M)<sup>+</sup>.

151: 100 mg de 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo se hizo reaccionar con éster quinolin-3-il-3-borónico por medio del procedimiento A. Este intermediario crudo se sometió al procedimiento D. La sal de HCl cruda de 3-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)quinolina se hizo reaccionar con ácido L-láctico por medio del procedimiento B para dar 68 mg del producto deseado después de purificación de HPLC en fase inversa.

MS (Q1) 519,2 (M)<sup>+</sup>.

153: 100 mg de 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo se hizo reaccionar con 3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina por medio del procedimiento A. El intermediario crudo de 4-((2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo se hizo reaccionar luego durante la noche con 2 equivalentes de cloruro de tetrabutilamonio en THF para eliminar el grupo protector de SEM. El material crudo luego se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró hasta sequedad y luego se sometió al procedimiento D.

La sal de HCl cruda de 2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-morfolino-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido L-láctico por medio del procedimiento B para dar 14,1 mg del

producto deseado después de purificación de HPLC en fase inversa.

MS (Q1) 523,2 (M)<sup>+</sup>.

- 5 142: 2-cloro-6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina (1 eq), éster azaindolborónico (1,7 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq) en solución acuosa 1 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 eq) y un volumen igual de acetonitrilo (3 eq) se calentó hasta 130 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. Después de completar, la mezcla de reacción se concentró y la mezcla cruda se purificó por HPLC en fase inversa para obtener 12 mg de 5-(4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina.

MS (Q1) 498 (M)<sup>+</sup>

- 10 141: 2-cloro-6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidina (1 eq), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (1,7 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq) en solución acuosa de KOAc 1 M (3 eq) y un volumen igual de acetonitrilo (3 eq) se calentó hasta 140 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. Después de completar, la mezcla de reacción se concentró y la mezcla cruda se purificó por HPLC en fase inversa para obtener 16 mg de 2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidina.

MS (Q1) 498 (M)<sup>+</sup>

- 20 128: 2-cloro-6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina (1 eq), éster indolborónico (1,7 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq) en solución acuosa 1 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 eq) y un volumen igual de acetonitrilo (3 eq) se calentó hasta 140 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. Después de completar, la mezcla de reacción se concentró y la mezcla cruda se purificó por HPLC en fase inversa para obtener 12 mg de 5-(4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina.

MS (Q1) 497 (M)<sup>+</sup>

- 25 133: Preparado a partir del intermediario apropiado de acuerdo con el procedimiento general A usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina. El compuesto se obtiene después de purificación de HPLC en fase inversa (49 mg).

MS (Q1) 514 (M)<sup>+</sup>

- 30 130: A 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (100 mg, 0,35 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL) se añadió AcOH (20 µL, 0,35 mmol) y 4-amino-1-BOC-piperidina (210 mg, 1,05 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se añadió Na(OAc)<sub>3</sub>BH (90 mg, 0,42 mmol) y la reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con DCM, luego EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en MeOH (5 mL) y AcOH (80 µL), luego se añadieron formaldehído (37%, 31 µL) y NaCNBH<sub>3</sub> (26 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante la noche, luego se añadió formaldehído adicional (37%, 56 µL) para completar la reacción.

- 35 Después de 1 h a temperatura ambiente, la reacción estaba completa y se neutralizó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), MeOH (10 mL) y Et<sub>2</sub>O (5 mL) y se añadió HCl 4 M en dioxano (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y se añadió Et<sub>3</sub>N (5 mL). El exceso de agua se añadió a la solución. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación. El compuesto 130 se produjo por acoplamiento de Suzuki con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol de acuerdo con el procedimiento general A (6 mg).

MS (Q1) 464 (M)<sup>+</sup>

Ejemplo 6 Compuestos adicionales de la invención

Se prepararon los siguientes compuestos adicionales de la invención. La numeración del compuesto corresponde a la usada en la Tabla 1B anterior.

- 50 129: A N-BOC-piperazina (1,3 g) en DCM seca (10 ml) se añadió trietilamina (1,2 mL) y cloruro de ciclopropansulfonilo (1,04 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.

La mezcla de reacción se diluyó luego con DCM, se lavó con agua, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se redujo al vacío. El residuo se disolvió en metanol (10 mL) y se añadió HCl 4 M en dioxano (20 mL). Después de agitar durante la noche, el disolvente se redujo al vacío para obtener clorhidrato de 1-ciclopropansulfonil-piperazina.

- 5 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído se trató con clorhidrato de 1-ciclopropansulfonil-piperazina usando el procedimiento general C (aminación reductiva) para obtener 2-cloro-6-(4-ciclopropansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.
- 2-cloro-6-(4-ciclopropansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en el procedimiento general A. La purificación por cromatografía en columna dio como resultado el compuesto de ensayo.
- 10 (400Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,00 - 1,02 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,19-1,23 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,29 (1H, m, CH), 2,69 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,40 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,91 - 3,94 (6H, m, cm), 4,08 - 4,11 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 7,41 (1H, s, ar), 7,49-7,53 (1H, m, ar), 7,60 (1H, d (J = 8,30), ar), 8,29 (1H, d J (7,05), ar), 9,02 (1H, s, ar), 10,10 (1H, b, NH)
- (M+H)<sup>+</sup> 540,34
- 15 137: 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (asequible en comercios) en el procedimiento general A. La purificación por cromatografía en columna dio como resultado el compuesto de ensayo.
- RMN:  $\text{CDCl}_3$ : 2,58 -2,62 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,74 (1H, s, Me), 3,22 - 3,25 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,82 (2 H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3,82 - 3,86 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4,00 - 4,02 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 7,28 (1H, s, Ar), 7,48 (1H, d, J = 8,2, Ar), 8,09 (1H, s, Ar), 8,48 (1H, d, J = 8,2, Ar), 8,82 (1H, d, J = 7,5, Ar) y 10,01 (1H, s, NH).
- 20 MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 514,17
- 143: (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-amina se preparó por tratamiento de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (intermediario 10) y 40% de metilamina en agua de acuerdo con el procedimiento general C (aminación reductiva).
- 25 (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-isopropilpiperidin-4-il)-metil-amina se preparó por tratamiento de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-amina y 1-isopropil-4-piperidina de acuerdo con el procedimiento general C (aminación reductiva).
- Una suspensión de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-isopropil-piperidin-4-il)-metil-amina (63 mg, 0,149 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (44 mg, 0,179 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1 M (0,5 ml, 0,5 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (11 mg, 0,015 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se calentó en un microondas a 140 °C durante 25 min. La reacción luego se acidificó con HCl 2 N (ac) se extrajo con acetato de etilo, la capa acuosa se separó y se alcalinizó con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (sat. ac.) dando como resultado un precipitado impuro. Esto se purificó en alúmina usando 5% de metanol en diclorometano como eluyente (11 mg, 15%).
- 30 (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-isopropil-piperidin-4-il)-metil-amina (63 mg, 0,149 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (44 mg, 0,179 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1 M (0,5 ml, 0,5 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (11 mg, 0,015 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se calentó en un microondas a 140 °C durante 25 min. La reacción luego se acidificó con HCl 2 N (ac) se extrajo con acetato de etilo, la capa acuosa se separó y se alcalinizó con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (sat. ac.) dando como resultado un precipitado impuro. Esto se purificó en alúmina usando 5% de metanol en diclorometano como eluyente (11 mg, 15%).
- 35 RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0,96 (6H, d, J = 6,4), 1,54 - 1,60 (2H, m), 1,77 - 1,80 (2H, m), 2,04 - 2,09 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,40 - 2,46 (1H, m), 2,62 - 2,68 (1H, m), 2,88 - 2,92 (2H, m), 3,84 (4H, t, J = 4,4), 3,87 (2H, s), 4,02 (4H, t, J = 4,8), 7,19 (1H, s), 7,43 (1H, t, J = 7,6), 7,50 (1H, d, J = 8,4), 8,20 (1H, dd, J = 7,2, 0,8), 8,95 (1H, d, J = 0,8), 10,2 (1H, br s).
- MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 506.
- 40 145: Intermediario F (1,00 g) se hizo reaccionar con terc-butyl-1-piperazincarboxilato (0,85 g) en el procedimiento general Z. La elaboración acuosa y la purificación en sílice dieron éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil-piperazin-1-carboxílico (1,61 g).
- El éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico (1,61 g) se trató con un exceso de cloruro de hidrógeno en éter dietílico a temperatura ambiente durante la noche. La eliminación de sustancias volátiles y alcalinización con cloruro de hidrógeno y sodio acuoso dio 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina (0,90 g). A 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina (187 mg) en DCM anhidra (5 ml) y trietilamina (111  $\mu\text{l}$ ) se añadió cloruro de ciclopropansulfonilo (65  $\mu\text{l}$ ) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 4 horas. La elaboración acuosa y la purificación en sílice dio 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(ciclopropan-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[2,3-d]pirimidina (159 mg). 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(ciclopropan-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con éster pinacólico del ácido 7-azaindol-5-borónico en el procedimiento general A. La
- 50 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(ciclopropan-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con éster pinacólico del ácido 7-azaindol-5-borónico en el procedimiento general A. La

purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado.

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,00 - 1,05 (2H, m), 1,18 - 1,22 (2H, m), 2,28 - 2,32 (1H, m), 2,65 - 2,69 (4H, m), 3,37 - 3,41 (4H, m), 3,83 (2H, s), 3,92 - 3,96 (4H, m), 4,00 - 4,04 (4H, m), 6,62 - 6,64 (1H, m), 7,18 (1H, s), 7,37 - 7,39 (1H, m), 9,02 (1H, d), 9,37 (1H, br), 9,46 (1H, d)

5 MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 540,21 (15%)

146: A 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina (150 mg) en DCM anhidra (4 ml) y trietilamina (90 µl) se añadió cloruro de 2-tiofensulfonilo (10 µl) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 4 horas. La elaboración acuosa y la purificación en sílice dio 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[2,3-d]pirimidina (208 mg).

10 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con éster pinacólico del ácido 7-azaindol-5-borónico en el procedimiento general A. La purificación en sílice dio como resultado el compuesto deseado.

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,67 - 2,70 (4H, m), 3,15 - 3,18 (4H, m), 3,79 (2H, s), 3,91 - 3,95 (4H, m), 3,99 - 4,03 (4H, m), 6,61 - 6,63 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,18 - 7,20 (1H, m), 7,33 - 7,36 (1H, m), 7,54 - 7,57 (1H, m), 7,66 - 7,68 (1H, m), 8,91 (1H, br), 8,99 (1H, d), 9,44 (1H, d)

MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 582 (10%)

20 138: 4-[6-(4-Metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-bencen-1,2-diamina (150 mg, descrito con anterioridad) se calentó en THF seco (4 ml) con CDI (195 mg) a 40 °C durante 5 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó por cromatografía flash para dar el compuesto de ensayo (43 mg).

RMN (DMSO): 2,49 - 2,52 (4H, m), 2,90 (3H, s), 3,15 - 3,18 (4H, m), 3,80 - 3,83 (4H, m), 3,92 (2H, s), 3,95 - 3,97 (4H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,2), 7,39 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 8,2), 10,65 (1H, br), 10,80 (1H, br)

25 MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 530,36

30 139: Una solución de ácido (3-acetamido-2-nitrofenil)borónico (300 mg) en solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (4 mL) se calentó a 80 °C durante 20 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se redujo al vacío para dar un sólido marrón que se redisolvió en 1,4-dioxano (5 mL). Se añadió pinacol (316, mg) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 30 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se redujo al vacío para dar un sólido beige que se disolvió en ácido acético (5 mL). Paladio sobre carbón (100 mg) se añadió y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se filtró a través de Celite y el filtrado se redujo al vacío. La purificación por cromatografía en columna dio 2-amino-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina.

35 2-Cloro-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 2-amino-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en el procedimiento general A. La purificación por cromatografía en columna dio como resultado 3-[6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]bencen-1,2-diamina que se calentó en ácido fórmico a reflujo durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (20 mL) y se extrajo en diclorometano (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de salmuera (2 x 20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

40 RMN: CDCl<sub>3</sub>: 2,62 - 2,65 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,74 (3 H, s, Me), 3,24 - 3,27 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,84 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,85 - 3,87 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,01 - 4,05 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 7,30 - 7,32 (2 H, m, Ar), 7,86 (1H, d, J = 7,9, Ar), 8,10 (1H, s, Ar) y 8,32 (1H, d, J = 7,9, Ar).

45 MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 514,22

144: Una solución de 2,3-diamino-5-bromopiridina (1,34 g) en ácido fórmico (7 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se redujo al vacío para dar un sólido blanquecino que se recrystalizó en metanol-agua para dar 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina en forma de un sólido anaranjado pálido

50 A una solución de 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (1,0 g) en THF (20 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (187 mg) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación, se añadió cloruro de 2-

(trimetilsilil)etoximetilo (0,94 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se neutralizó con agua (20 mL) y se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de salmuera (2 x 20 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se redujeron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna para dar 6-bromo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

A una solución de 6-bromo-3-(2-trimetilsilanilettoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (350 mg) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió bis(tributylestaño) (1,08 mL), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (62 mg) y cloruro de litio (136 mg) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua (2 x 30 mL), solución acuosa de salmuera (2 x 20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar 6-tributilstannanil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina en forma de un aceite incoloro.

A una solución de 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (450 mg) en DMF (6 mL) se añadió tiometóxido de sodio (183 mg) y la reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado resultante se filtró y se secó al aire para dar 6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina en un sólido blanco.

A una solución de 6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (90 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 mL) se añadió 6-tributilstannanil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (219 mg) y bromuro-dimetilsulfuro de cobre (I) (84 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (12 mg) se añadió y la reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (2 x 30 mL), solución acuosa de salmuera (2 x 20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar 6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-[3-(2-trimetilsilanilettoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-tieno[3,2-d]pirimidina en un sólido blanco.

A una solución de 6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-tieno[3,2-d]pirimidina (70 mg) en THF (10 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,16 mL de una solución 1 M en THF) y la reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua (2 x 30 mL), solución acuosa de salmuera (2 x 20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto de ensayo.

RMN: CDCl<sub>3</sub>: 2,61 -2,64 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,76 (3 H, s, Me), 3,22 - 3,25 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,80 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,81 - 3,84 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,02 - 4,05 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 7,31 (1H, s, Ar), 8,21 (1H, s, Ar), 9,09 (1H, s, Ar) y 9,50 (1H, s, Ar).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 515,19

147: A una solución 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina (450 mg) en DMF (6 mL) se añadió tiometóxido de sodio (183 mg) y la reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado resultante se filtró y se secó al aire para dar 6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido blanco.

A una solución de 6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina (90 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 mL) se añadió 6-tributilstannanil-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (219 mg) y bromuro-dimetilsulfuro de cobre (I) (84 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (12 mg) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (2 x 30 mL), solución acuosa de salmuera (2 x 20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar 6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-[3-(2-trimetilsilanilettoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-tieno[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido blanco.

A una solución de 6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-[3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-tieno[2,3-d]pirimidina (70 mg) en THF (10 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,16 mL de una solución 1 M en THF) y la reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua (2 x 30 mL), solución acuosa de salmuera (2 x 2~ mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

RMN:  $\text{CDCl}_3$ : 2,58 -2,61 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,72 (3 H, s, Me), 3,21 - 3,23 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,76 (2 H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3,80 - 3,82 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,92 - 3,94 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 7,10 (1H, s, Ar), 8,15 (1H, s, Ar), 9,09 (1H, s, Ar) y 9,49 (1H, s, Ar).

MS: (ESI<sup>+</sup>):  $\text{MH}^+$  515,14

5 135: El intermediario G (500 mg) se hizo reaccionar con 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (613 mg) en el procedimiento general A. La elaboración acuosa y purificación por cromatografía flash dieron 4-[6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-nitro-fenilamina (633 mg).

10 4-[6-(4-Metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-nitro-fenilamina (200 mg) se agitó bajo balón de hidrógeno con paladio sobre carbón (10%, 70 mg) en una mezcla de MeOH y DCM (1:1, 10 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se filtró a través de celite, las sustancias volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash para dar 4-[6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]bencen-1,2-diamina (99 mg).

15 4-[6-(4-Metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]bencen-1,2-diamina (95 mg) se calentó a reflujo en ácido fórmico (1 mL) durante 1 hora. La mezcla de reacción se alcalinizó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso y se extrajo en DCM. La cromatografía flash y la recristalización en DCM/hexano dio el compuesto de ensayo (32 mg).

20 RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,67 - 2,71 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,29 - 3,33 (4H, m), 3,89 (2H, s), 3,89 - 3,93 (4H, m), 4,08 - 4,12 (4H, m), 7,35 (1H, s), 7,70 - 7,80 (1H, br), 8,10 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 8,6), 8,80 (1H, br)

MS (ESI<sup>+</sup>):  $\text{MH}^+$  514,20 (100%)

25 136: 2-Nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,00 g) se agitó bajo balón de hidrógeno con paladio sobre carbón (10%, 150 mg) en una mezcla de MeOH y DCM (1:1, 10 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se filtró a través de celite, las sustancias volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash dio 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencen-1,2-diamina (890 mg).

El intermediario G (750 mg) se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencen-1,2-diamina (815 mg) en el procedimiento general A. La purificación por cromatografía flash dio 4-[6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]bencen-1,2-diamina (535 mg).

30 4-[6-(4-Metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]bencen-1,2-diamina (102 mg) se calentó a reflujo en ácido acético (1 mL) durante 1 hora. La mezcla de reacción se alcalinizó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso y se extrajo en DCM. La cromatografía flash y la trituración en éter dietílico dio el compuesto del título (47 mg).

35 RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{MeOD}$ ): 2,56 (3H, s), 2,63 -2,66 (4H, m), 2,78 (3H, s), 3,24 - 3,27 (4H, m), 3,85 (2H, s), 3,85 - 3,87 (4H, m), 4,02 - 4,05 (4H, m), 7,29 (1H, s), 7,60 (1H, br), 8,22 (1H, d, J = 1,5), 8,30 (1H, br)

MS (ESI<sup>+</sup>):  $\text{MH}^+$  528,33

40 154: 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con éster pinacólico del ácido 2-aminopirimidin-5-borónico en el procedimiento general A. La purificación por cromatografía en columna dio como resultado 5-[6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-pirimidin-2-ilamina. A una solución de 5-[6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-pirimidin-2-ilamina (70 mg) en cloroacetaldehído (2 mL) se añadió hidrógeno-carbonato de sodio (300 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se diluyó luego con diclorometano (10 mL) y se lavó con solución acuosa de salmuera (2 x 10 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto de ensayo.

45 RMN:  $\text{CDCl}_3$ : 2,60 -2,63 (4 H, m), 2,54 (3 H, s), 3,21 - 3,24 (4 H, m), 3,76 (2 H, s), 3,83 - 3,85 (4 H, m), 3,91 - 3,94 (4 H, m), 7,53 (1H, s, Ar), 7,78 (1 H, s, Ar), 9,36 (1H, d, J = 2,2, Ar) y 9,50 (1H, d, J = 2,2, Ar).

MS: (ESI<sup>+</sup>):  $\text{MH}^+$  515,19

50 155: A 1-BOC-homopiperizina (0,8 ml) se añadió cloruro de metansulfonilo (0,34 ml) y trietilamina (0,68 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción luego se dividió en diclorometano y agua. Los extractos orgánicos combinados se lavaron luego con salmuera y

se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ). El disolvente se eliminó al vacío para obtener 1,23 g de éster ter-butílico del ácido 4-metansulfonil-[1,4]diazepan-1-carboxílico crudo.

5 El éster ter-butílico del ácido 4-metansulfonil-[1,4]diazepan-1-carboxílico crudo (1,23 g) se agitó en metanol anhidro (10 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno 2 M en éter (22 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, un precipitado se formó, la adición de metanol anhidro (5 ml) causó que se disolviera. La mezcla de reacción se agitó durante a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron al vacío para obtener 1,06 g de sal de clorhidrato de 1-metansulfonil-[1,4]diazepan. La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído y sal de clorhidrato de 1-metansulfonil-[1,4]diazepan usando el procedimiento general C (aminación reductiva) dio como resultado 2-cloro-6-(4-metansulfonil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina.

10 La 2-cloro-6-(4-metansulfonil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en el procedimiento general A. La purificación por cromatografía en columna dio como resultado el compuesto de ensayo.

15 (400MHz  $\text{CDCl}_3$ ): 3,38 - 3,44 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,86 - 3,92 (10H, m,  $\text{CH}_2$ ), 7,10 (1H, s, ar), 7,42 - 7,46 (1H, m, ar), 7,53 (1H, d(J = 8,33), ar), 8,25 (1H, d(J = 6,65), ar), 8,96 (1H, s, ar), 10,00 (1H, b, NH)

$\text{MH}^+ = 528,24$

20 156: A 1-BOC-homopiperizina (0,8 ml) se añadió cloruro de metansulfonilo (0,34 ml) y trietilamina (0,68 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción luego se dividió en diclorometano y agua. Los extractos orgánicos combinados se lavaron luego con salmuera y se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ). El disolvente se eliminó al vacío para obtener 1,23 g de éster terc-butílico del ácido 4-metansulfonil-[1,4]diazepan-1-carboxílico.

25 El éster terc-butílico del ácido 4-metansulfonil-[1,4]diazepan-1-carboxílico (1,23 g) se agitó en metanol anhidro (10 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno 2 M en éter (22 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se formó un precipitado, la adición de metanol anhidro (5 ml) causó que se disolviera. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron al vacío para obtener 1,06 g de sal de clorhidrato de 1-metansulfonil-[1,4]diazepana.

30 Reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído y sal de clorhidrato de 1-metansulfonil-[1,4]diazepan usando el procedimiento C dio como resultado 2-cloro-6-(4-metansulfonil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina. Este compuesto se sometió al procedimiento A para obtener el compuesto final deseado que se purificó usando cromatografía flash.

35 RMN: (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,26 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,96 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,86 - 2,88 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,49 - 3,52 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,92 - 3,94 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4,03 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4,08 - 4,11 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 7,38 (1H, s, ar), 7,51 - 7,53 (1H, m, ar), 7,58 (1H, d, ar), 8,28 (1H, d, J(7,41), ar), 9,02 (1H, s, ar), 10,05 (1H, b, NH)

$(\text{M}+\text{H})^+ 528,23$

40 157: 2-Nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,00 g) se agitó bajo balón de hidrógeno con paladio sobre carbón (10%, 150 mg) en una mezcla de MeOH y DCM (1:1, 10 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró luego a través de Celite, las sustancias volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash para dar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzen-1,2-diamina (890 mg).

45 El intermediario G (750 mg) se hizo reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzen-1,2-diamina (815 mg) en el procedimiento general A. La purificación por cromatografía flash dio como resultado 4-[6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-benzen-1,2-diamina (535 mg).

La 4-[6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-benzen-1,2-diamina (102 mg) se calentó a reflujo en ácido acético (1 mL) durante 1 hora. La mezcla de reacción se alcalinizó con hidrógeno-carbonato de sodio acuoso y se extrajo en DCM. La cromatografía flash y la trituración en éter dietílico dieron el compuesto de ensayo (47 mg).

50 RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{MeOD}$ ): 2,56 (3H, s), 2,63 - 2,66 (4H, m), 2,78 (3H, s), 3,24 - 3,27 (4H, m), 3,85 (2H, s), 3,85 - 3,87 (4H, m), 4,02 - 4,05 (4H, m), 7,29 (1H, s), 7,60 (1H, br), 8,22 (1H, d, J = 1,5), 8,30 (1H, br)

MS (ESI<sup>+</sup>):  $\text{MH}^+ 528,33$

158: 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (asequible en comercios) en el procedimiento general A. La purificación por cromatografía en columna dio como resultado el compuesto de ensayo.

5 RMN:  $\text{CDCl}_3$ ; 2,58 -2,62 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,74 (1H, s, Me), 3,22 - 3,25 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,82 (2 H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3,82 - 3,86 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4,00 - 4,02 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 7,28 (1H, s, Ar), 7,48 (1H, d, J = 8,2, Ar), 8,09 (1H, s, Ar), 8,48 (1H, d, J = 8,2, Ar), 8,82 (1H, d, J = 7,5, Ar) y 10,0 (1H, s, NH).

10 159: Una solución de 4-(6-((4-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)bencen-1,2-diamina (87,5 mg, 0,20 mmol) en 1 mL de ácido fórmico se calentó a reflujo durante varias horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar un sólido oscuro. Este residuo se extrajo en DMF a 100 mM y se purificó por RP-HPLC prep para dar 36,5 mg del producto deseado con un rendimiento del 36,5%. MS (Q1) 514,0 (M)<sup>+</sup>

15 160: Una solución de 4-(6-((4-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)bencen-1,2-diamina (87,5 mg, 0,20 mmol) en 1 mL de ácido acético se calentó a reflujo durante varias horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar un sólido oscuro. Este residuo se extrajo en DMF a 100 mM y se purificó por RP-HPLC prep para dar 31,5 mg del producto deseado con un rendimiento del 30%. MS (Q1) 528,5 (M)<sup>+</sup>

20 161: 12-cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina y ácido 3,5-diaminofenilborónico se usaron en el procedimiento general A, acoplamiento de Suzuki, para producir 4-(6-((4-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)bencen-1,2-diamina con un rendimiento del 78%. MS (Q1) 514,2 (M)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 7 Ensayos biológicos

Los compuestos de la invención, preparados como se describe en los Ejemplos precedentes, se sometieron a la siguiente serie de ensayos biológicos:

##### (i) Control bioquímico de PI3K

25 Se determinó la inhibición del compuesto de PI3K en un ensayo radiométrico, para lo cual se utilizó una enzima recombinante purificada y ATP con una concentración de 1  $\mu\text{M}$ . Todos los compuestos fueron diluidos serialmente en DMSO al 100%. Se incubó la reacción de quinasa durante 1 h a temperatura ambiente, y se terminó la reacción mediante la adición de PBS. Se determinaron subsiguientemente los valores de  $\text{IC}_{50}$  mediante el ajuste de la curva sigmoideal de dosis-respuesta (pendiente variable). Todos los compuestos ensayados tenían una  $\text{IC}_{50}$  vs. PI3K de 50  $\mu\text{M}$  o menos.

##### (ii) Inhibición de la proliferación celular

35 Se sembraron células con una densidad óptima en una placa de 96 cavidades, y se las incubó durante cuatro días en presencia del compuesto. Subsiguientemente se añadió Alamar Blue™ al medio de ensayo, y se incubaron las células durante 6 horas antes de la lectura bajo una excitación de 544 nm, emisión de 590 nm. Se calcularon los valores de  $\text{EC}_{50}$  para lo cual se utilizó un ajuste de curva sigmoideal de dosis vs. respuesta. Todos los compuestos ensayados tenían una  $\text{EC}_{50}$  de 50  $\mu\text{M}$  o menos en el intervalo de las líneas celulares utilizadas.

##### (iii) Permeabilidad de Caco-2

40 Se sembraron células Caco-2 sobre placas Millipore Multiscreen a razón de  $1 \times 10^5$  células/ $\text{cm}^2$ , y se cultivaron durante 20 días. Subsiguientemente se llevó a cabo la evaluación de la permeabilidad de los compuestos. Se aplicaron los compuestos a la superficie apical (A) de monocapas celulares, y se midió la permeación de los compuestos en el compartimiento basolateral (B). Esto se llevó a cabo en la dirección inversa (B-A) para investigar el transporte activo. Se calculó un valor para el coeficiente de permeabilidad,  $P_{\text{app}}$ , para cada compuesto, que es una medida de la velocidad de permeación de compuesto a través de la membrana. Los compuestos fueron agrupados en potencial de absorción bajo ( $P_{\text{app}} < \leq 1,0 \times 10^6$  cm/s) o elevada ( $P_{\text{app}} > 1,0 \times 10^6$  cm/s), sobre la base de la comparación con compuestos de control con una absorción humana establecida.

50 Para evaluar la capacidad de un compuesto de experimentar un reflujo activo, se determinó la relación entre transporte basolateral (B) y transporte apical (A) en comparación con A a B. Los valores de B-A/A-B  $> \leq 1,0$  indicaron la ocurrencia de eflujo celular activo. La totalidad de los compuestos ensayados mediante el detección sistemática de la permeabilidad de Caco-2, tenía valores  $P_{\text{app}} > \leq 1,0 \times 10^6$  cm/s. Uno de los compuestos evaluados por medio del ensayo bidireccional, PI540, tenía un índice de asimetría B-A/A-B de menos de 1,0, lo que indica que el compuesto no experimenta un eflujo celular activo.



(iv) Clearance de hepatocitos

- Se utilizaron suspensiones de hepatocitos humanos criopreservados. Las incubaciones fueron llevadas a cabo con una concentración del compuesto de 1 mM o 3  $\mu$ M con una densidad celular de  $0,5 \times 10^6$  células viables. La concentración final de DMSO en la incubación era de 0,25%. También se llevaron a cabo incubaciones de control en la ausencia de células a efectos de revelar cualquier degradación no enzimática. Se extrajeron muestras por duplicado (50  $\mu$ L) de la mezcla de incubación a los 0, 5, 10, 20, 40 y 60 minutos (muestra de control a los 60 minutos solamente), y se añadió al estándar interno (100  $\mu$ l) que contenía metanol para terminar la reacción. Como compuestos de control se utilizaron tolbutamida, 7-hidroxycumarina y testosterona. Las muestras fueron centrifugadas y se recolectaron los sobrenadantes en cada punto temporal para efectuar su análisis LC-MSMS. A partir de un gráfico de área pico ln (área pico del compuesto principal / área de pico del estándar interno) en función del tiempo, se calculó la clearance intrínseca ( $CL_{int}$ ) como sigue:  $CL_{int}$  ( $\mu$ l/min/millón de células) =  $V \times k$ , donde  $k$  es la constante del coeficiente de eliminación, obtenida a partir del gradiente de la concentración ln en función del tiempo;  $V$  es un término volumen derivado del volumen de incubación, y se expresa como  $\mu$ l  $10^6$  células<sup>-1</sup>.
- Se clasificaron los compuestos con clearance baja ( $CL \leq 4,6 \mu$ l/min/ $10^6$  células), media ( $CL > 4,6 \mu$ l;  $< \leq 25,2 \mu$ l/min/ $10^6$  células), y elevada ( $> \leq 25,2 \mu$ l/min/ $10^6$  células). La mayoría de los compuestos ensayados de la invención resultaron tener una baja clearance de hepatocitos.

(v) Inhibición de citocromo P450

- Se controlaron los compuestos de la invención frente a cinco objetivos CYP450 (1A2, 2C<sub>9</sub>, 2C<sub>19</sub>, 2D6, 3A4) con 10 concentraciones por duplicado, utilizándose una concentración máxima de 100  $\mu$ M. Como controles se utilizaron inhibidores estándar (furafilina, sulfafenazol, tranilcipromina, quinidina, cetoconazol). Se leyeron las placas con un BMG LabTechnologies PolarStar en modo de fluorescencia. La mayoría de los compuestos ensayados evaluados en este ensayo presentaron una débil actividad ( $IC_{50} > \leq 5 \mu$ M) contra todas las isoformas de CYP450.

(vi) Inducción de citocromo P450

- Unos hepatocitos humanos recién aislados procedentes de un único donante fueron sometidos a cultivo durante 48 horas antes de la adición del compuesto de ensayo en tres concentraciones, y se incubaron durante 72 horas. Se añadieron sustratos de sonda para CYP3A4 y CYP1A2 durante 30 minutos y una hora antes de terminar la incubación. A las 72 horas, se removieron las células y el medio, y se cuantificó la amplitud del metabolismo de cada sustrato de sonda mediante LC-MS/MS. Se controló el experimento mediante la utilización de inductores de los P450 individuales incubados a una concentración por triplicado. Los compuestos de la invención evaluados en este ensayo demostraron tener efectos despreciables sobre la inducción de enzimas de citocromo P450.

(vii) Unión a proteínas plasmáticas

- Se prepararon soluciones del compuesto de ensayo (5  $\mu$ M, concentración final de DMSO al 0,5%) en tampón y plasma al 10% (v/v en tampón). Se ensambló una placa de diálisis HT de 96 cavidades, de manera tal que cada cavidad quedó dividida en dos mediante una membrana de celulosa semipermeable. Se añadió la solución tampón en uno de los lados de la membrana y la solución del plasma en el otro lado; seguidamente se llevaron a cabo las incubaciones a 37 °C durante dos horas por triplicado. Subsiguientemente, se vaciaron las células, y las soluciones para cada lote de compuestos fueron combinadas en dos grupos (libre de plasma y con plasma), después de lo cual se analizó mediante LC-MSMS mediante la utilización de dos conjuntos de estándares de calibración para soluciones libres de plasma (6 puntos) y soluciones con plasma (7 puntos). Se calculó el valor de la fracción no ligada para cada compuesto: los compuestos altamente ligados a proteína (ligado  $> \leq 90$  %) tenían un  $F_u < \leq 0,1$ . Los compuestos de la invención evaluados en este ensayo tenían valores  $F_u > \leq 0,1$ .

(viii) Bloqueo del canal hERG

- Se evaluaron los compuestos de la invención para establecer su capacidad de modular el flujo de rubidio a partir de células HEK-294 que expresaban establemente canales de potasio hERG, para lo cual se utilizó la metodología de flujo establecida. Se prepararon células en un medio que contenía RbCl y se plaquearon en placas de 96 cavidades, y se cultivaron durante la noche de manera de formar monocapas. Se inició el experimento de flujo aspirando el medio y lavando cada cavidad con tampón de preincubación  $3 \times 100 \mu$ l (que contenía  $[K^+]$  bajo) a temperatura ambiente. Después de la aspiración final, se añadieron 50  $\mu$ l de preparado de trabajo (2 x) en cada cavidad y se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se añadieron 50  $\mu$ l de tampón de estimulación (que contenía  $[K^+]$  elevado) a cada cavidad, obteniéndose las concentraciones finales de los compuestos de ensayo. A

5 continuación se incubaron las placas de células a temperatura ambiente durante otros 10 minutos. Seguidamente se transfirieron 80 µl de sobrenadante desde cada cavidad a cavidades equivalentes de una placa de 96 cavidades, y se analizaron mediante espectroscopia de emisión atómica. Los compuestos fueron sometidos a control en forma de curvas de IC<sub>50</sub> 10 pt por duplicado, n = 2, a partir de una concentración superior de 100 µM.

Ejemplo 8: Ensayo de unión de proximidad por centelleo para selectividad de la isoforma p110

10 Se determinó la capacidad de compuestos representativos de las Tablas 1a y 1b para inhibir la actividad de la lípido quinasa de preparados purificados de las isoformas de PI3K humanas alfa, beta, gamma y delta mediante un ensayo de proximidad por centelleo radiométrico (SPA, GE Healthcare, Amersham Biosciences). Se determinó la inhibición dependiente la concentración al 50% (IC<sub>50</sub> µMol) para la totalidad de las cuatro isoformas (alfa) y el múltiplo de la potencia de beta, delta y gamma con respecto a alfa para una selección de compuestos en la Tabla 2. Cada compuesto tiene un p110 alfa IC<sub>50</sub> < 1 µMol.

Tabla 2

Compuesto	alfa/beta	alfa/delta	alfa/gamma
2	>10	<10	>10
4	>10	<10	>10
7	>10	<10	>10
16	>10	<10	>10
23	>10	<10	>10
24	>10	<10	>10
27	>10	<10	>10
28	>10	<10	>10
29	>10	<10	>10
34	>10	<10	>10
54	<10	<10	>10
57	>10	<10	>10
58	>10	<10	>10
59	>10	<10	>10
60	>10	<10	>10
62	>10	<10	>10
65	<10	<10	>10
66	<10	<10	>10
89	>10	>10	>10
90	>10	<10	>10
94	>10	<10	>10
95	>10	>10	>10
133	>10	<10	>10
139	<10	<10	<10
140	>10	>10	>10

## ES 2 377 358 T3

141	<10	<10	>10
142	>10	<10	>10
144	<10	<10	>10
147	>10	>10	>10
157	>10	<10	>10

### Ejemplo 9 Composición del comprimido

Se prepararon comprimidos con un peso individual de 0,15 g y con 25 mg de un compuesto de la invención de la siguiente manera:

#### 5 Composición para 10.000 comprimidos

Compuesto activo (250 g)

Lactosa (800 g)

Almidón de maíz (415 g)

Talco en polvo (30 g)

#### 10 Estearato de magnesio (5 g)

El compuesto activo, lactosa y la mitad del almidón de maíz se mezclan. La mezcla se fuerza luego a través de un tamiz de 0,5 mm de tamaño de malla. El almidón de maíz (10 g) se suspende en agua caliente (90 ml). La pasta resultante se usa para granular el polvo. El granulado se seca y se rompe en pequeños fragmentos en un tamiz de 1,4 mm de tamaño de malla. La cantidad restante de almidón, talco y magnesio se añaden, se mezclan cuidadosamente y se procesan en comprimidos.

#### 15

### Ejemplo 10: Formulación inyectable

#### Formulación A

Compuesto activo 200 mg

Solución de ácido clorhídrico 0,1 M o

20 solución de hidróxido de sodio 0,1 M c. s. a pH 4,0 a 7,0

Agua estéril c. s. hasta 10 ml

El compuesto de la invención se disuelve en la mayor parte de agua (35° - 40° C) y el pH se ajusta entre 4,0 y 7,0 con el ácido clorhídrico o el hidróxido de sodio de ser apropiado. El lote se prepara luego hasta un volumen con agua y se filtra a través de un filtro estéril de microporosa en un vial de vidrio ámbar estéril de 10 ml (de tipo 1) y se sella con cierres y sellos estériles.

#### 25

#### Formulación B

Compuesto activo 125 mg

Tampón de fosfato estéril, libre de pirógenos, pH 7

c. s. hasta 25 ml

30 Compuesto activo 200 mg

Alcohol bencílico 0,10 g

Glicofurol 75 1,45 g

Agua para inyección c. s. hasta 3,00 ml

#### 35

El compuesto activo se disuelve en el glicofurol. El alcohol bencílico se añade luego y se disuelve y se añade agua hasta 3 ml. La mezcla luego se filtra a través de un filtro estéril de microporos y se sella en

viales de vidrio estériles de 3 ml (tipo 1).

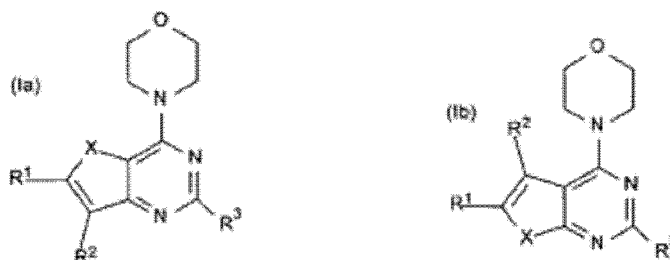
Ejemplo 11: Formulación en jarabe

	Compuesto activo	250 mg
	Solución de sorbitol	1,50 g
5	Glicerol	2,00 g
	Benzoato de sodio	0,005 g
	Saborizante	0,0125 ml
	Agua purificada c. s. hasta	5,00 ml

- 10 El compuesto de la invención se disuelve en una mezcla de glicerol y la mayor parte del agua purificada. Una solución acuosa del benzoato de sodio se añade luego a la solución seguido de la adición de la solución de sorbitol y finalmente el saborizante. El volumen se completa con agua purificada y se mezcla bien.

## REIVINDICACIONES

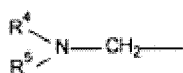
1. Un compuesto que es una pirimidina fusionada de la fórmula (Ia) o (Ib):



en donde

5 X es O o S;

R<sup>1</sup> es un grupo de la fórmula:



R<sup>2</sup> es H, halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

10 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo seleccionado de piperazina, piperidina, pirrolidina, oxazolidinona, diazepam y 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano que no está sustituido o que está sustituido con  $-(\text{alk})_q\text{-NR}_r\text{-S(O)}_2\text{-(alk)}_q\text{-Z}$  o  $-\text{C(O)}\text{-(alk)}_q\text{-S(O)}_2\text{Z}$ , en donde Z es R<sup>10</sup> o  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  o por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, oxo (=O),  $-(\text{alk})_q\text{-OR}$ ,  $-\text{C(O)}\text{-C(R')}_2\text{-N(R)}_2$ ,  $-\text{C(R)}_2\text{-C(O)-N(R)}_2$ ,  $\text{C(O)-N(R)}_q\text{-(alk)}_q\text{-OR}$ ,  $-\text{C(O)-ciclilo}$ ,  $-\text{C(O)R}$ ,  $-\text{C(O)OR}$ ,  $-\text{C(O)-Tet}$  o  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ;

15 o uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $-(\text{alk})_q\text{-heterociclilo}$  o  $-(\text{alk})_q\text{-OR}$  y el otro es un grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o  $-(\text{alk})_q\text{-heterociclilo}$ , en donde dicha piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o heterociclilo no está sustituido o está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $-(\text{alk})_q\text{-OR}$  o  $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ ;

R es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido;

20 cada R' es, de modo independiente, H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido o los dos grupos R' forman, junto con el átomo de C al que están unidos, un grupo ciclilo;

R<sup>10</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido o CF<sub>3</sub>;

25 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> están seleccionados cada uno, de modo independiente, de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido y  $-(\text{alk})_q\text{-OR}$  o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros con 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S;

R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> están seleccionados cada uno, de modo independiente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$  y  $-(\text{alk})_q\text{-OR}$ ;

Tet es un grupo tetrahidrofuranilo o tetrahidropiraniilo, que no está sustituido o que está sustituido;

heterociclilo es un grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S;

30 ciclilo es un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

cada q es, de modo independiente, 0 ó 1;

r es 0 ó 1;

alk es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

R<sup>3</sup> está seleccionado de:

35 (a) un grupo de la siguiente fórmula:



5 en donde B es un anillo fenilo que no está sustituido o que está sustituido y Z está seleccionado de H, -OR, -SR, CH<sub>2</sub>OR, -CO<sub>2</sub>R, CF<sub>2</sub>OH, CH(CF<sub>3</sub>)OH, C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>2</sup>, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>, -NRC(O)R, -S(O)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)R, OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)<sub>m</sub>R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, CN, halógeno y -NO<sub>2</sub>, en donde cada R está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, estando el grupo no sustituido o sustituido, m es 1 ó 2 y q es 0, 1 ó 2;

10 (b) un grupo heteroarilo que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno del anillo y 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O y S, que es monocíclico o bicíclico y que no está sustituido o que está sustituido; y

(c) un grupo que comprende un anillo benceno que no está sustituido o que está sustituido y que está fusionado con un grupo heteroarilo tal como se definió con anterioridad;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

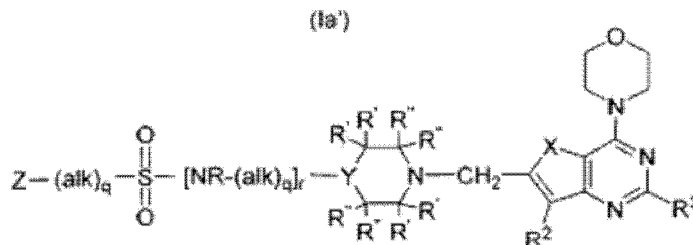
siempre que:

15 (i) cuando X en la fórmula (Ia) es S, entonces R<sup>3</sup> es distinto de un grupo indol o 3-hidroxi-fenilo;

(ii) cuando X en la fórmula (Ib) es S, entonces R<sup>3</sup> es distinto de un grupo indol;

20 (iii) en la fórmula (Ia) sólo, cuando X es S y R<sup>2</sup> es H y R<sup>3</sup> es indazol-4-ilo, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> no forman: (i) piperazina que no está sustituida o que está sustituida con un grupo seleccionado de metilo, -S(O)<sub>2</sub>Me, -S(O)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -alk-OH, -alk-OMe, -S(O)<sub>2</sub>-alkNMe<sub>2</sub> y -S(O)<sub>2</sub>alk-morfolino; o (ii) piperidina que está sustituida con un grupo seleccionado de -S(O)<sub>2</sub>Me, -C(O)-NR-(alk)<sub>q</sub>-OR, -NMe-S(O)<sub>2</sub>-Me, metilo, piperidina y -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, en donde uno de R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> es -(alk)<sub>q</sub>-OR.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es una pirimidina fusionada de la fórmula (Ia')



en donde X es O o S;

25 Y es N o -CH-;

R<sup>2</sup> es H, halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

cada R' es, de modo independiente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o dos grupos R' en el mismo átomo de carbono forman un grupo oxo (=O); o cuando Y es N, dos grupos R' en diferentes átomos de carbono forman juntos una cabeza de puente -CH<sub>2</sub>-;

30 cada R'' es, de modo independiente, H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o dos grupos R'' en el mismo átomo de carbono forman un grupo oxo (=O);

Z es R<sup>10</sup> o -(alk)<sub>q</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>10</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido o CF<sub>3</sub>;

35 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> están seleccionados cada uno, de modo independiente, de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido y (alk)<sub>q</sub>-OR o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> forman juntos, con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S;

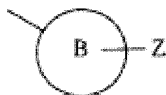
q es 0 ó 1;

r es 0 ó 1;

alk es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

y R<sup>3</sup> está seleccionado de:

- 5 (a) un grupo de la siguiente fórmula:



- 10 en donde B es un anillo fenilo que no está sustituido o que está sustituido y Z está seleccionado de H, -OR, -SR, CH<sub>2</sub>OR, -CO<sub>2</sub>R, CF<sub>2</sub>OH, CH(CF<sub>3</sub>)OH, C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>2</sup>, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>, -NRC(O)R, -S(O)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)R, OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)<sub>m</sub>R, NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, CN, halógeno y -NO<sub>2</sub>, en donde cada R está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, estando el grupo no sustituido o sustituido, m es 1 ó 2 y q es 0, 1 ó 2;

- 15 (b) un grupo heteroarilo que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno del anillo y 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O y S, que es monocíclico o bicíclico y que no está sustituido o que está sustituido; y

(c) un grupo que comprende un anillo benceno que no está sustituido o que está sustituido y que está fusionado con un grupo heteroarilo tal como se definió con anterioridad;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

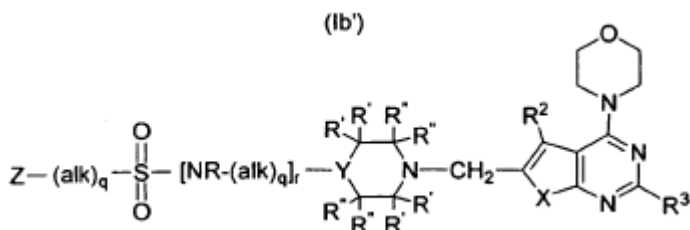
siempre que:

- 20 (i) R<sup>3</sup> es distinto de un grupo indol o 3-hidroxifenilo cuando X es S;

(ii) Z es distinto de un grupo seleccionado de Me, -(alk)<sub>q</sub>NMe<sub>2</sub> y -alk-morfolino, cuando se satisface lo siguiente: Y es N, cada uno de R' y R'' es H, R<sup>2</sup> es H y R<sup>3</sup> es indazol-4-ilo;

(iii) Z es distinto de Me cuando se satisface lo siguiente: Y es -CH-, cada uno de R' y R'' es H, R<sup>2</sup> es H y R<sup>3</sup> es indazol-4-ilo.

- 25 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es pirimidina fusionada de la fórmula (1b'):



en donde

X es O o S;

Y es N o -CH-;

- 30 R<sup>2</sup> es H, halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

cada R' es, de modo independiente, H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o dos grupos R' en el mismo átomo de carbono forman un grupo oxo (=O); o cuando Y es N, dos grupos R' en diferentes átomos de carbono forman juntos una cabeza de puente -CH<sub>2</sub>-;

- 35 cada R'' es, de modo independiente, H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o dos grupos R'' en el mismo átomo de carbono forman un grupo oxo (=O);

Z es  $R^{10}$  o  $-(alk)_q-NR^{11}R^{12}$ ;

$R^{10}$  es H, alquilo  $C_1-C_6$  que no está sustituido o  $CF_3$ ;

5  $R^{11}$  y  $R^{12}$  están seleccionados cada uno, de modo independiente, de H, alquilo  $C_1-C_6$  que no está sustituido y  $(alk)_q-OR$  o  $R^{11}$  y  $R^{12}$  forman juntos, con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S;

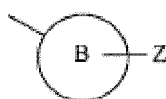
q es 0 ó 1;

r es 0 ó 1;

alk es alquileno  $C_1-C_6$ ;

10 y  $R^3$  está seleccionado de:

(a) un grupo de la siguiente fórmula:



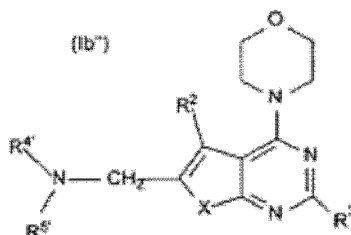
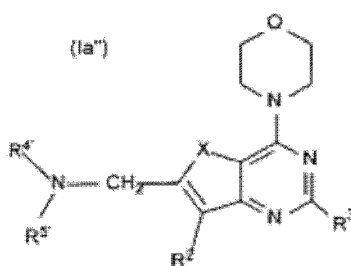
15 en donde B es un anillo fenilo que no está sustituido o que está sustituido y Z está seleccionado de H, -OR, -SR,  $CH_2OR$ ,  $-CO_2R$ ,  $CF_2OH$ ,  $CH(CF_3)OH$ ,  $C(CF_3)_2OH$ ,  $-(CH_2)_qOR$ ,  $-(CH_2)_qNR^2$ ,  $-C(O)N(R)_2$ ,  $-NR^2$ ,  $-NRC(O)R$ ,  $-S(O)_mN(R)_2$ ,  $-OC(O)R$ ,  $OC(O)N(R)_2$ ,  $-NRS(O)_mR$ ,  $NRC(O)N(R)_2$ , CN, halógeno y  $-NO_2$ , en donde cada R está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, estando el grupo no sustituido o sustituido, m es 1 ó 2 y q es 0, 1 ó 2;

20 (b) un grupo heteroarilo que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno del anillo y 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O y S, que es monocíclico o bicíclico y que no está sustituido o que está sustituido; y

(c) un grupo que comprende un anillo benceno que no está sustituido o que está sustituido y que está fusionado con un grupo heteroarilo tal como se definió con anterioridad;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es una pirimidina fusionada de fórmula (Ia'') o (Ib''):



en donde



X es O o S;

R<sup>2</sup> es H, halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alk)<sub>q</sub>-heterociclilo o -(alk)<sub>q</sub>-OR;

5 R<sup>5</sup> es un grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o -(alk)<sub>q</sub>-heterociclilo, en donde dicho grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o heterociclilo no está sustituido o que está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alk)<sub>q</sub>-OR o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>;

R es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido;

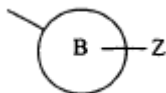
R<sup>10</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que no está sustituido o CF<sub>3</sub>;

10 heterociclilo es un grupo heterocíclico con contenido de N saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S;

q es 0 ó 1;

alk es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

R<sup>3</sup> está seleccionado de: (a) un grupo de la siguiente fórmula:



15 en donde B es un anillo fenilo que no está sustituido o que está sustituido y Z está seleccionado de H, -OR, -SR, CH<sub>2</sub>OR, -CO<sub>2</sub>R, CF<sub>2</sub>OH, CH(CF<sub>3</sub>)OH, C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>2</sup>, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NR<sup>2</sup>, -NRC(O)R, -S(O)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)R, OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)<sub>m</sub>R, NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, CN, halógeno y -NO<sub>2</sub>, en donde cada R está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, estando el grupo no sustituido o sustituido, m es 1 ó 2 y q es 0, 1 ó 2;

20 (b) un grupo heteroarilo que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno del anillo y 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O y S, que es monocíclico o bicíclico y que no está sustituido o que está sustituido; y

25 (c) un grupo que comprende un anillo benceno que no está sustituido o que está sustituido y que está fusionado con un grupo heteroarilo tal como se definió con anterioridad;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

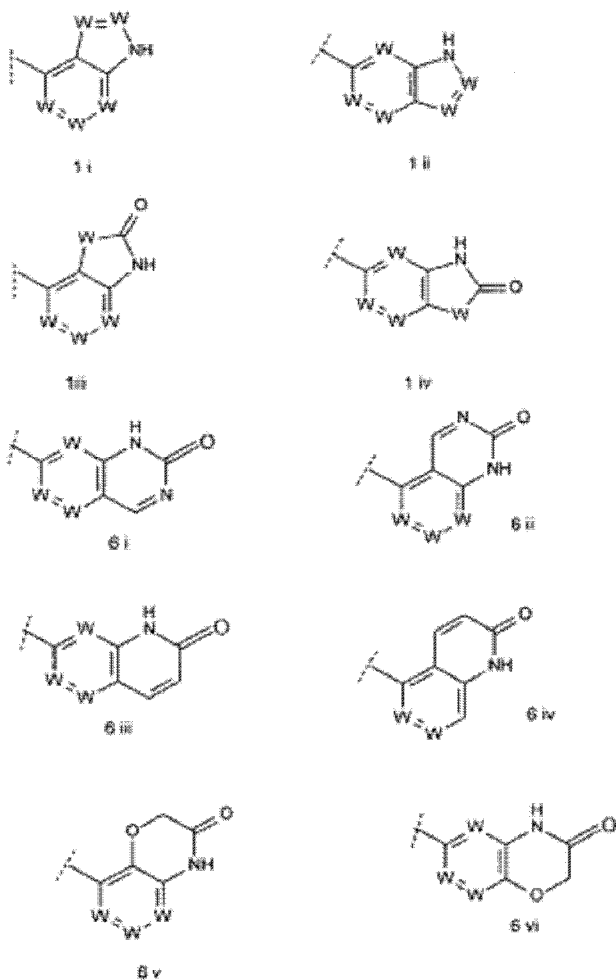
siempre que: (i) cuando X en la fórmula (la") es S, entonces R<sup>3</sup> sea distinto de un grupo indol o 3--hidroxifenilo;

(ii) cuando X en la fórmula (lb") es S, R<sup>3</sup> es distinto de un grupo indol.

30 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R<sup>1</sup> es (4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R<sup>2</sup> es H.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R<sup>3</sup> está seleccionado de:



donde W es CR<sup>10</sup> o N; cada R<sup>10</sup> está seleccionado, de modo independiente, de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)NR'R", -S(O)<sub>t</sub>NR'R", arilo, heteroarilo, sulfonilo y halógeno; R' y R" son cada uno, de modo independiente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y t es 1 ó 2.

- 5 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R<sup>3</sup> es 1H-indazol-4-ilo.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que está seleccionado de:
- (1S,4S)-2-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-5-metilsulfonil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano;
- 10 2-(1H-indazol-4-il)-6-((-4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina;
- 2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(N-morfolino)sulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(1H-indazol-4-il)-6-(((3S,5R)-3-metil-4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 6-((-4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidina;
- 15 2-(1H-indazol-4-il)-6-(((3S,5R)-3,5-dimetil-4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 6-(((2R,6S)-4-metilsulfonil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 6-(((2R,6S)-4-isopropilsulfonil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;

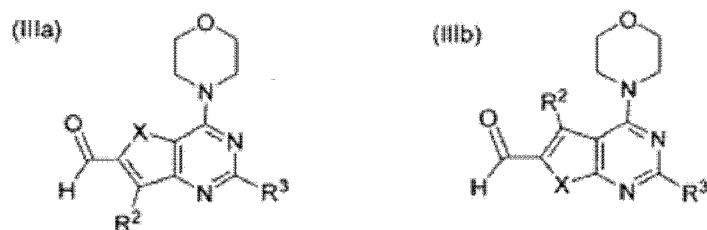
- 6-(((2R,6S)-4-trifluorometilsulfonyl-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 6-(((R)-4-metilsulfonyl-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 3-(6-((4-metilsulfonylpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)bencensulfonamida;
- 5 (4-(6-((4-metilsulfonylpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)metanol;
- 3-(6-((4-metilsulfonylpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)benzamide;
- 1-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-metilsulfonylpiperazin-2-ona;
- 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)2-amino-2-metilpropan-1-ona;
- 10 2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-((4-metilsulfonylpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina;
- (3-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)fenil)metanol;
- 2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-N-metil-N-metoxietilaminosulfonylpiperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-N,N-dimetilaminosulfonylpiperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina;
- 15 2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-N,N-dimetilaminosulfonylpiperidin-1-il)metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-metilsulfonylpiperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina;
- 2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-N-metilaminosulfonylpiperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(1H-indazol-4-il)-7-metil-6-((4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 20 2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-N-4-metilpiperazinosulfonylpiperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(1H-imidazol-1-il)-6-((4-metilsulfonylpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-6-((4-metilsulfonylpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-N,N-dimetilaminosulfonylpiperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-N-morfotinosulfonylpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 25 2-(1H-indazol-4-il)-7-metil-6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- N-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-1-metilsulfonyl-N-(2-morfolinoetil)piperidin-4-amina;
- 2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina;
- (1-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)pirrolidin-2-il)N-metilsulfonylmetanamina;
- 30 2-cloro-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol;
- N-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-1-metilsulfonylpiperidin-4-amina;
- 4-fluoro-3-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol;
- 2,3-difluoro-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenol;
- 35 6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-3-ol;
- 2-(1H-indazol-4-il)-6-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina;
- (3-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)metanol;

- N-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-tetrahidro-N-metil-2H-sulfonilpiran-4-amina;
- 2-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-metilpropanamida;
- N-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-1-(2-metoxietil)-N-metilpiperidin-4-amina;
- 5 N-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-dimetilpiperidin-4-amina;
- 1-(2-hidroxietil)-4-((2-(3-hidroxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-2-ona;
- 4-((2-(3-hidroxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperazin-1-carboxamida;
- (4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)(ciclopropil)metanona;
- 10 2-(1H-indazol-4-il)-6-((3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(1H-indazol-4-il)-6-(((S)-2-metil-4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- (3-(6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)metanol;
- 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)2,2-dimetilpropan-1-ona;
- 4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-carbaldehído;
- 15 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanona;
- 4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-carboxilato de etilo;
- 4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-carboxilato de metilo;
- 2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina;
- 1-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil-N-metilsulfonilpirrolidin-3-amina;
- 20 N-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil(1-metilsulfonilpirrolidin-2-il)metanamina;
- N-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil-(1-metilsulfonilpirrolidin)-3-amina;
- 1-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ol;
- 1-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)pirrolidin-3-ol;
- 25 1-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-3-ol;
- (S)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;
- 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;
- 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-aminoetanona;
- 2-(1H-indazol-6-il)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 30 N-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-1-metilpiperidin-4-amina;
- (4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-1-metilsulfonilpiperazin-2-il)-N,N-dimetilmetanamina;
- N-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,1-dimetilpiperidin-4-amina;
- 3-(6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)bencenmetilsulfonilamina;
- 35 6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(6-fluoropiridin-3-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- N-metil-3-(6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)benzamida;
- 2-(3-fluorofenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;

- 2-(2-fluoropiridin-3-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;  
 6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina;  
 {5-[6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-pirimidin-2-il}-dimetil-  
 amina;
- 5 6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-piridin-3-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 N-{4-[6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenil}-  
 metansulfonamida;  
 N-{4-[6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenil}-acetamida;  
 6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-piridin-3-il-tieno[2,3-d]pirimidina;
- 10 6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2-(2-metil-imidazol-1-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 3-[6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-quinolina;  
 4-[6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-isoquinolina;  
 2-(1H-indazol-4-il)-6-(4-metansulfonil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 4-[6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-isoquinolina;
- 15 3-[6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-quinolina;  
 2-(1H-indazol-4-il)-6-((S)-4-metansulfonil-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina;  
 2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(propan-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]tieno[2,3-d]pirimidina;  
 2-(1H-indazol-4-il)-6-((R)-4-metansulfonil-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina;  
 2-(1H-indazol-4-il)-6-(4-metansulfonil-2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 20 2-(1H-indazol-4-il)-6-(4-metansulfonil-3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-indazol-4-il)-6-((2S,6R)-4-metansulfonil-2,6-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-  
 d]pirimidina;  
 2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-metil-(1-metilpiperidin-4-il)-amina;
- 25 2-{4-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-il}-N,N-dimetil-acetamida;  
 2-{4-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-il}-N-metil-isobutiramida;  
 2-(1H-indazol-4-il)-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-5-metil-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina;  
 (R)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-il)-2-idroxiopropan-1-ona;
- 30 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-idroxi-2-metilpropan-1-  
 ona;  
 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-idroxi-tanona;  
 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-metoxi-tanona;  
 (4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)(tetrahidrofuran-2-  
 il)metanona;
- 35 (4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)(1-  
 aminociclopropil)metanona;  
 (S)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-aminopropan-1-ona;  
 (R)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-aminopropan-1-  
 ona;

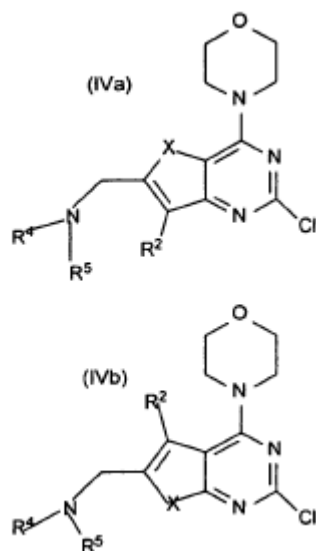
- 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)2-(metilsulfonil)etanona;  
 (S)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;  
 5 (R)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;  
 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;  
 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;  
 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-metoxietanona;  
 10 (4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)(tetrahidrofuran-2-il)metanona;  
 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-amino-2-metilpropan-1-ona;  
 15 (4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)(1--aminociclopropil)metanona;  
 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-aminoetanona;  
 (S)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-aminopropan-1-ona;  
 20 (R)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-aminopropan-1-ona; y  
 1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)2-(metilsulfonil)etanona;  
 2-(1H-indol-4-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;  
 N-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperidin-4-amina;  
 25 (S)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;  
 N-((2-(1H-indazol-4-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,1-dimetilpiperidin-4-amina;  
 6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidina;  
 30 (S)-1-((S)-4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona;  
 2-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-indazol-5-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;  
 35 5-(6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)1H-benzo[d]imidazol-2-(3H)-ona;  
 2-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;  
 6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidina;  
 6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)furo[3,2-d]pirimidina;  
 40 N-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-1-isopropil-N-metilpiperidin-4-amina;  
 6-(6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

- 6-((4-isopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidina;  
 6-(6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;  
 (S)-2-hidroxi-1-(4-((7-metil-4-morfolino-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- 5 (S)-2-hidroxi-1-(4-((4-morfolino-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;  
 (S)-2-hidroxi-1-(4-((7-metil-4-morfolino-2-(quinolin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;  
 (S)-2-hidroxi-1-(4-((4-morfolino-2-(quinolin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- 10 2-metil-6-(6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina;  
 (S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;  
 6-(6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina;
- 15 2-(1H-indazol-4-il)-6-(4-metansulfonil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina;  
 2-(1H-indazol-4-il)-6-(4-metansulfonil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina;  
 6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-indazol-5-il)-6-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina;
- 20 2-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina;  
 2-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina;  
 4-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)bencen-1,2-diamina;  
 4-(6-((4-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-(pirido[2,3-b]pirazin-7-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina;
- 25 5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indazol-3-amina;  
 6-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indazol-3-amina;  
 4-(6-((4-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina;  
 4-(6-((4-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina;
- 30 4-(6-((4-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina;  
 N,1-dimetil-N-((4-morfolino-2-(quinolin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina; y  
 (S)-2-hidroxi-1-(4-((7-metil-2-(2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 35 10. Un proceso para producir un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende  
 (a) tratamiento de un compuesto de la fórmula (IIIa) o (IIIb):



en donde X, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se definen como en la reivindicación 1, con una amina de la fórmula NHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 1, en presencia de un agente de reducción apropiado; o

- 5 (b) tratamiento de un compuesto de la fórmula (IVa) o (IVb):



en donde X, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la reivindicación 1, con un ácido borónico o su éster de la fórmula R<sup>3</sup>B(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub> en donde R<sup>3</sup> es como se define en la reivindicación 1 y cada R<sup>15</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o los dos grupos OR<sup>15</sup> forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un grupo éster pinacolato boronato, en presencia de un catalizador de Pd.

- 10
11. Una composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como un ingrediente activo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para usar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por medio de terapia.
- 15
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno proveniente de crecimiento celular anormal, función o comportamiento asociado con la PI3 quinasa.
- 20
14. Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad o trastorno está seleccionado de cáncer, trastornos inmunes, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos metabólicos/endocrinos y trastornos neurológicos.
15. Un kit para el tratamiento de una condición mediada por PI3K, que comprende:
- (a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1;
- (b) instrucciones de uso; y
- 25 (c) una segunda composición farmacéutica, en donde la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto que tiene una actividad antihiperproliferativa y las instrucciones son para la



administración simultánea, secuencial o separada de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesita.