

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 501**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2008** **E 08842778 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013** **EP 2205610**

54 Título: **Derivados de tienopirimidina como inhibidores de PI3K**

30 Prioridad:

26.10.2007 GB 0721095

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

11.02.2014

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**HANCOX, TIMOTHY COLIN;
PEGG, NEIL ANTHONY;
NADIN, ALAN JOHN y
PRICE, STEPHEN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 442 501 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tienopirimidina como inhibidores de PI3K

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a los compuestos indolil-tienopirimidina y a su utilización como inhibidores de la fosfatidil-inositol-3-quinasa (PI3K).

10 Antecedentes de la invención

El fosfatidilinositol (en lo sucesivo abreviado como "FI") es uno de entre varios fosfolípidos presentes en las membranas celulares. En los últimos años se ha puesto de manifiesto que el FI desempeña un papel importante en la transducción de señales intracelulares. A finales de los años 1980, se encontró que una FI3 quinasa (FI3Q) era un enzima que fosforilaba la posición 3 del anillo inositol del fosfatidilinositol (M. Whitman et al., Nature 332:644-646, 1988).

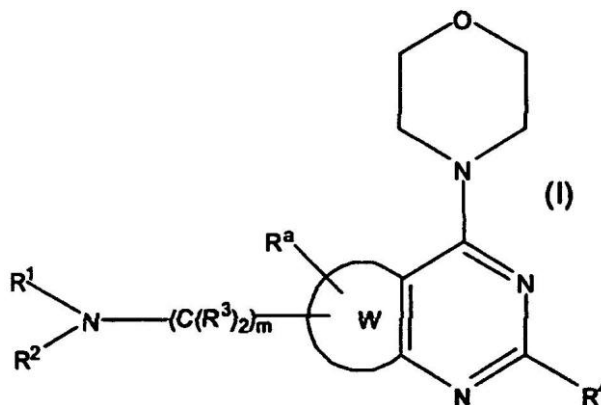
Originalmente se consideraba que FI3Q era un único enzima, pero ahora se ha clarificado que existe una pluralidad de subtipos de FI3Q. Cada subtipo presenta su propio mecanismo de regulación de la actividad. Se han identificado tres clases principales de FI3Q basándose en su especificidad de sustrato in vitro (B. Vanhaesebroeck et al., Trends in Biochemical Sciences 22:267-272, 1997). Los sustratos de las FI3Q de clase I son el FI, el 4-fosfonato de FI (FI4F) y el 4,5-bifosfato de FI (FI(4,5)F2). Las FI3Q de clase I se dividen adicionalmente en dos grupos, clase Ia y clase Ib, en términos de su mecanismo de activación. Entre las FI3Q de clase Ia se incluyen los subtipos PI3K p110a, p110β y p110d, que transmiten señales procedentes de los receptores acoplados a tirosina quinasa. La FI3Q de clase Ib incluye un subtipo p110γ activado por un receptor acoplado a proteína G. El FI y FI(4)P son conocidos como sustratos de las FI3K de clase II. Entre las FI3Q de clase II se incluyen los subtipos FI3Q C2a, C2β y C2γ, que se caracterizan porque contienen dominios C2 en el extremo C-terminal. El sustrato de las FI3Q de clase III únicamente es el FI.

En los subtipos de FI3Q, el subtipo de clase Ia ha sido el más extensivamente investigado hasta hoy. Los tres subtipos de clase Ia son heterodímeros de una subunidad catalítica de 110 kDa y subunidades reguladoras de 85 ó 55 kDa. Las subunidades reguladoras contienen dominios SH2 y se unen a residuos de tirosina fosforilados por receptores de factor de crecimiento con una actividad de tirosina quinasa o productos oncogénicos, induciendo de esta manera la actividad de FI3Q de la subunidad catalítica p110 que fosforila su sustrato lipídico. De esta manera, los subtipos de clase Ia se considera que se encuentran asociados a la proliferación celular y a la carcinogénesis, a los trastornos inmunológicos y a las condiciones con inflamación.

El documento WO n° 01/083456 describe una serie de derivados heteroarilo condensados que presentan actividad como inhibidores de la FI3Q y que suprimen el crecimiento de las células de cáncer.

40 Descripción resumida de la invención

Ahora se ha encontrado que una serie de nuevos compuestos tienopirimidina presentan actividad como inhibidores de FI3Q. Los compuestos muestran selectividad para el subtipo p110δ de la FI3 quinasa, respecto a otras FI3Q de clases Ia y Ib. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la presente invención describe un compuesto que es una tienopirimidina de fórmula (I):

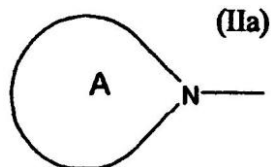


en las que:

W representa un anillo tiofeno,

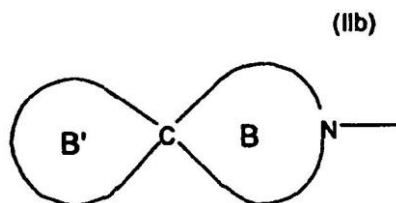
R^1 y R^2 forman, conjuntamente con el átomo de N al que se encuentran unidos, un grupo de la fórmula (IIa) siguiente:

5



en la que A se selecciona de entre:

- 10 (a) un grupo seleccionado de entre homopiperazina, piperazina, piperidina, pirrolidina y azetidina, estando el grupo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre cicloalquilo C_3-C_{10} que se encuentra no sustituido o sustituido, un anillo que contiene O que es tetrahydrofurano, tetrahydropirano u oxetano y que se encuentra no sustituido o sustituido, $-NR^1-(CR^2)_r-X$, en el que cada R^1 es independientemente H o alquilo C_1-C_6 , r es 0 ó 1 y X se selecciona de entre cicloalquilo C_3-C_{10} que se encuentra no sustituido o sustituido, un anillo que contiene O que es tetrahydrofurano, tetrahydropirano u oxetano y que se encuentra no sustituido o sustituido y un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 elementos que se encuentra no sustituido o sustituido, y en el que el grupo se encuentra sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes adicionales,
- 15 (b) un anillo heterocíclico nitrogenado saturado con 4 a 7 elementos que incluye 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, S y O, estando el anillo fusionado con un segundo anillo seleccionado de entre un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente, un anillo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos, un anillo heterocíclico que contiene O saturado de 5 a 7 elementos, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos y un anillo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos, encontrándose no sustituido o sustituido el sistema anular heteropolicíclico,
- 20 (c) un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, S y O y que comprende además unir dos átomos constituyentes del anillo, un grupo cabeza de puente seleccionado de entre $-(CR^2)_n-$ y $-(CR^2)_r-O-(CR^2)_s-$, en el que cada R^1 es tal como se ha definido anteriormente, n es 1, 2 ó 3, r es tal como se ha definido anteriormente y s es 0 ó 1, encontrándose las posiciones anulares restantes no sustituidas o sustituidas, y
- 25 (d) un grupo de fórmula (IIb):
- 30



- 35 en la que el anillo B es un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, S y O y el anillo B' es un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos, un anillo heterocíclico que contiene O saturado de 5 a 7 elementos o un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente, encontrándose cada uno de B y B' no sustituido o sustituido,

m es 0, 1 ó 2,

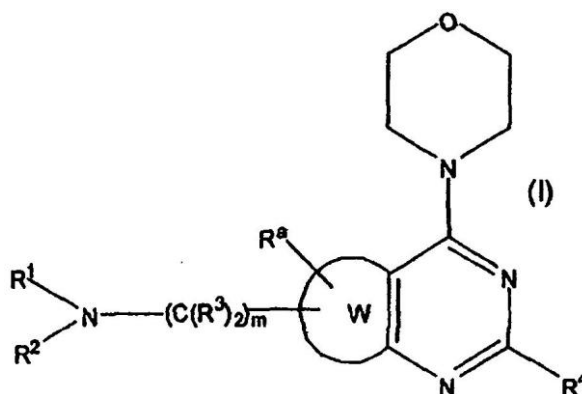
- 40 R^3 es H o alquilo C_1-C_6 ; R^a se selecciona de entre R^1 , halo, CN, $C(O)NR^2$, halo(C_1-C_6)alquilo, SO_2R^1 , SO_2NR^2 , $NR^1SO_2R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NR^1C(O)NR^2$, OR^1 y NR^2 , en el que cada R^1 es independientemente tal como se ha definido anteriormente, y

45

R^4 es un grupo indol que se encuentra no sustituido o sustituido,

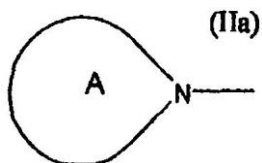
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención proporciona un compuesto que es una tienopirimidina de fórmula (I):



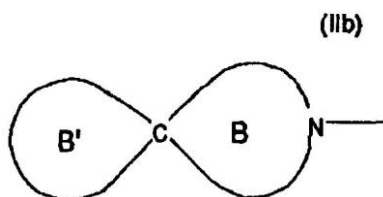
en la que:

5 W representa un anillo tiofeno, R¹ y R² forman, conjuntamente con el átomo de N al que se encuentran unidos, un grupo de la fórmula (IIa) siguiente:



en la que A es un grupo de fórmula (IIb):

10



en la que el anillo B es un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, S y O y el anillo B' es un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos, un anillo heterocíclico que contiene O saturado de 5 a 7 elementos o un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente, encontrándose cada uno de B y B' no sustituido o sustituido,

15

m es 0, 1 ó 2,

R³ es H o alquilo-C₁-C₆,

20

R^a se selecciona de entre R', halo, CN, C(O)NR'₂, haloalquilo(C₁-C₆), SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'C(O)R', NR'C(O)OR', NR'C(O)NR'₂, OR' y NR'₂, en el que cada R' es independientemente tal como se ha definido anteriormente, y

R⁴ es un grupo indol que se encuentra no sustituido o sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

Descripción detallada de la invención

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "fusionado" indica que dos anillos se encuentran unidos entre sí mediante un enlace común entre dos átomos anulares contiguos. El término "fusionado mediante espiro" indica que dos anillos se encuentran unidos mediante un único átomo de carbono común. La expresión "cabeza de puente" se refiere a un grupo de enlace, de uno o más átomos de longitud, que conecta dos átomos anulares no contiguos. En cada uno de estos tres casos el resultado es una estructura policíclica (típicamente bicíclica).

30

En el caso de que cualquier grupo, anillo, sustituyente o fracción definido en la presente memoria se sustituya, típicamente se sustituye con Z o R⁵ tal como se define posteriormente.

35

Un grupo alquilo C₁-C₆ es lineal o ramificado. Un grupo alquilo C₁-C₆ típicamente es un grupo alquilo C₁-C₄, por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo o terc-butilo. Un grupo alquilo C₁-C₆ se encuentra no sustituido o sustituido, típicamente con uno o más grupos Z o R⁵ tal como se define posteriormente.

Típicamente es un alquilo C₁-C₄, por ejemplo metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, t-butilo, s-butilo o n-butilo.

Z se selecciona de entre H, alquilo C₁-C₆ no sustituido, halo, -OR, -SR, -(C(R⁶)₂)_qR, -CH₂OR, -CF₃, -haloalquilo-C₁-C₆, -(C(R⁶)₂)_qO-haloalquilo-C₁-C₆, -CO₂R, -(C(R⁶)₂)_qCO₂R, -(C(R⁶)₂)_qCOR, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_qOR, -(C(R⁶)₂)_qOR, -(CH₂)_qNR₂, -(C(R⁶)₂)_qNR₂, -C(O)N(R)₂, -(C(R⁶)₂)_qCONR₂, -NR₂, -(C(R⁶)₂)_qNR₂, -(C(R⁶)₂)_qNRC(O)R, -(C(R⁶)₂)_qNRC(O)OR, -S(O)_pR, -S(O)_pN(R)₂, -(C(R⁶)₂)_qS(O)_pN(R)₂, -OC(O)R, -(C(R⁶)₂)_qOC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -(C(R⁶)₂)_qOC(O)N(R)₂, -NRS(O)_pR, -(C(R⁶)₂)_qNRS(O)_pR, -NRC(O)N(R)₂, -(C(R⁶)₂)_qNRC(O)N(R)₂, CN, -NO₂, =O, un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 elementos, estando el grupo no sustituido o sustituido y un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos, en el que cada R se selecciona independientemente de entre H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 elementos, encontrándose el grupo no sustituido o sustituido, o en el caso de que se unan dos grupos R a un átomo de N forman, conjuntamente con el átomo de N, un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos, p es 1 ó 2 y q es 0, 1 ó 2.

R⁵ se selecciona de entre alcoxi-C₁-C₆, OR⁶, SR⁶, S(O)_pR⁶, nitro, CN, halógeno, -C(O)R⁶, -CO₂R⁶, -C(O)N(R⁶)₂ y N(R⁶)₂R⁶, cada uno de los cuales es igual o diferente en el caso de que se encuentre presente más de uno en un sustituyente dado, se selecciona de entre H, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₁₀ y p es 1 ó 2.

Un halógeno o grupo halo es F, Cl, Br o I. Preferentemente es F, Cl o Br. Puede hacerse referencia a un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno mediante la expresión "haloalquilo C₁-C₆", que se refiere a un grupo alquilo en el que se sustituyen uno o más hidrógenos por halo. Un grupo haloalquilo-C₁-C₆ preferentemente contiene uno, dos o tres grupos halo. Un ejemplo preferente de dicho grupo es trifluorometilo.

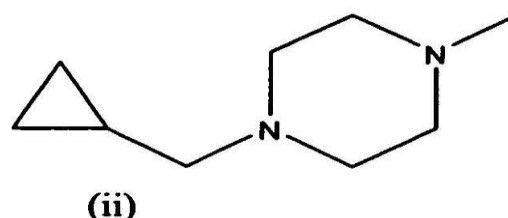
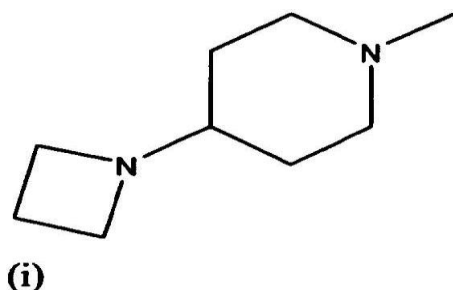
Un grupo alcoxi C₁-C₆ es lineal o ramificado. Típicamente es un grupo alcoxi C₁-C₄, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, n-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi o terc-butoxi. Un grupo alcoxi C₁-C₆ se encuentra no sustituido o sustituido, típicamente con uno o más grupos Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente.

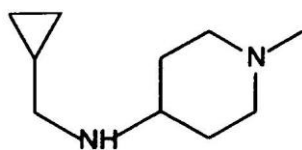
Un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ puede ser, por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₈, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Típicamente es un cicloalquilo C₃-C₆, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En una realización es ciclopropilo. Un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ se encuentra no sustituido o sustituido, típicamente con uno o más grupos Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente.

Un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos típicamente contiene un átomo de nitrógeno y un átomo adicional de N o un átomo de O o S, o ningún heteroátomo adicional. Puede ser, por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina u homopiperazina. Un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 elementos típicamente es azetidina.

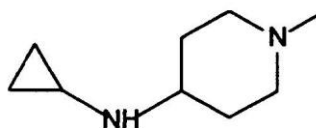
Un anillo heterocíclico heterocíclico nitrogenado de 4 a 7 elementos o de 4 elementos tal como se ha definido anteriormente se encuentra no sustituido o sustituido en uno o más átomos de carbono anular y/o en cualquier átomo de N adicional presente en el anillo. Entre los ejemplos de sustituyentes adicionales se incluyen uno o más grupos Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente, y un grupo alquilo C₁-C₆ que se encuentra no sustituido o sustituido con un grupo Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente.

En el caso de que A sea un grupo seleccionado de entre piperazina, piperidina y pirrolidina, que se encuentran sustituido con -NR'-(CR'₂)_r-X tal como se ha definido en (a) anteriormente, el parámetro r típicamente es 1. A típicamente se sustituye con un grupo seleccionado de entre ciclopropilo, ciclobutilo, -NH-CH₂-ciclopropilo, -NH-ciclopropilo, -NH-CH₂-tetrahidrofuranilo, -NH-tetrahidrofuranilo, -NH-CH₂-tetrahidropiranilo, -NH-tetrahidropiranilo y azetidínulo. Entre los ejemplos específicos de dicho grupo A se incluyen las estructuras siguientes:





(iii)



(iv)

El grupo A se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes adicionales. Dichos sustituyentes adicionales típicamente se seleccionan de entre los grupos Z y R⁵ tal como se ha definido anteriormente.

5 Un anillo heterocíclico saturado que contiene O de 5 a 7 elementos contiene por lo menos un átomo de O y 0, 1 ó 2, típicamente 0 ó 1, heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, N y S. Es, por ejemplo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano o morfolina.

10 Un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos es un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 elementos que contiene únicamente enlaces saturados. Es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico fusionado. Es, por ejemplo, un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 elementos. Entre los ejemplos se incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano y sistemas anulares bicíclicos en los que dos de dichos anillos se encuentran fusionados entre sí.

15 Un anillo carbocíclico insaturado de 5 a 12 elementos es un anillo carbocíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 elementos que contiene únicamente un enlace insaturado. Es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico fusionado. El grupo es no aromático o aromático, por ejemplo un grupo arilo de 5 a 12 elementos. Entre los ejemplos se incluyen los anillos benceno, naftaleno, indano, indeno y tetrahidronaftaleno, o los grupos fenilo, naftilo, indanilo, indenilo y tetrahidronaftilo. El grupo se encuentra no sustituido o sustituido, típicamente con uno o más grupos Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente.

20 Un grupo arilo es un grupo carbocíclico aromático de 5 a 12 elementos. Es monocíclico o bicíclico. Entre los ejemplos se incluyen grupos fenilo y naftilo. El grupo se encuentra no sustituido o sustituido, por ejemplo con un grupo Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente.

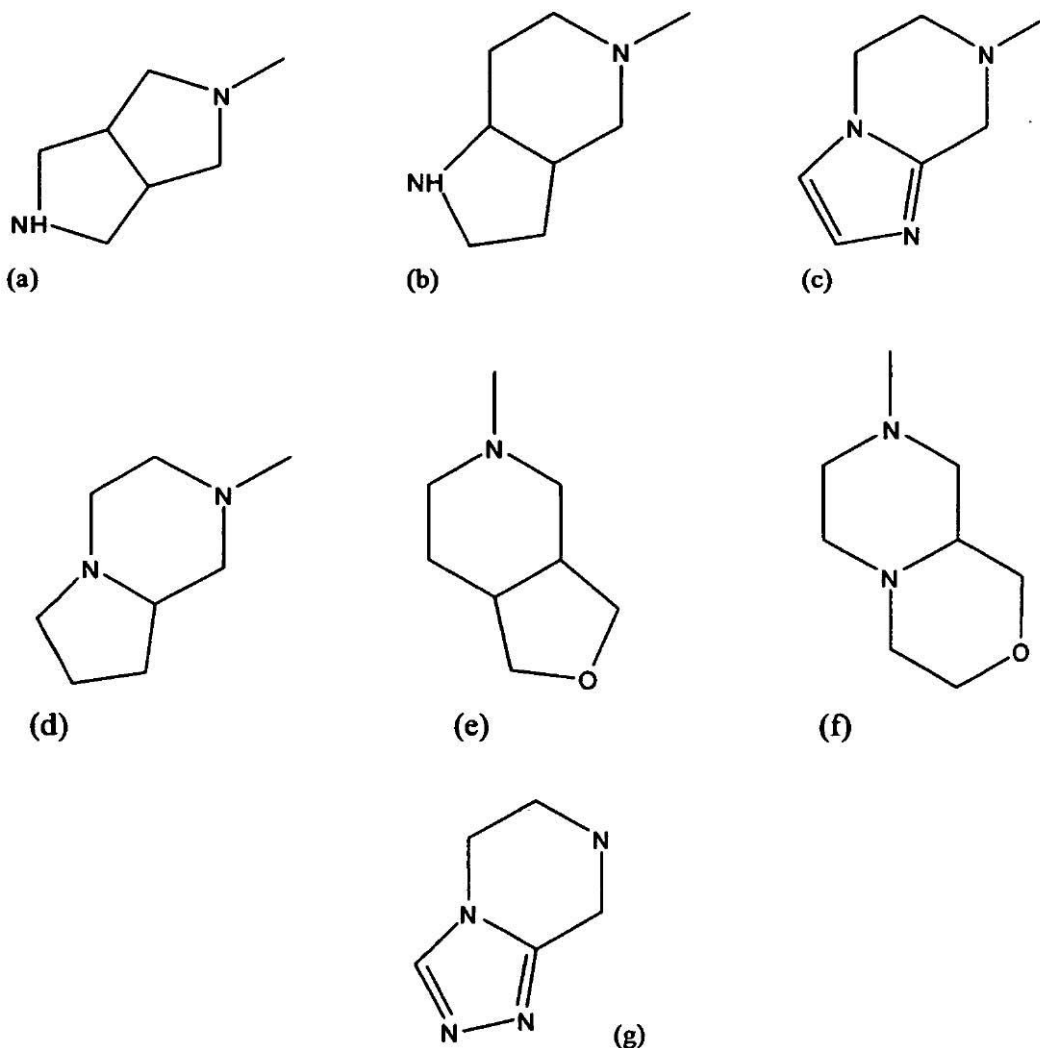
25 Un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos es un anillo heterocíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 elementos que contiene por lo menos un enlace insaturado y por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre O, N y S. Es un sistema anular monocíclico o bicíclico fusionado. El grupo es no aromático o aromático, por ejemplo heteroarilo. El grupo puede ser, por ejemplo, furano, tiofeno, pirrol, pirrolopirazina, pirrolopirimidina, pirrolopiridina, imidazol, imidazopirazina, imidazopirimidina, imidazopiridina, imidazopiridazina, bencimidazol, benzodioxol, benzodioxina, benzoxazol, benzotiofeno, benzotiazol, benzofurano, indolizino, isoxazol, oxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, dihidroimidazol, dihidrobenzofurano, dihidrodioxinopiridina, dihidropirrolopiridina, dihidrofuranopiridina, dioxolopiridina, piridina, quinolina, isoquinolina, tienopirimidina, quinoxalina, tetrahidrobenzofurano, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, tienopirazina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, triazol o tetrazol. El grupo se encuentra no sustituido o sustituido, típicamente con uno o más grupos Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente.

30 Heteroarilo es un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 elementos que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S. Es monocíclico o bicíclico. Típicamente contiene un átomo de N y 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, S y N. Puede ser, por ejemplo, un grupo heteroarilo de 5 a 7 elementos. Típicamente se selecciona de entre los grupos heteroarilo incluidos en la lista anteriormente indicada de opciones para un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos.

35 Entre los ejemplos de un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que se encuentra fusionado con un segundo anillo tal como se ha definido anteriormente para formar un sistema anular heteropolicíclico se incluyen un grupo seleccionado de entre azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y homopiperazina, encontrándose fusionado dicho grupo con un segundo anillo tal como se ha definido anteriormente.

40 El segundo anillo típicamente es un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente o un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 elementos. Más típicamente, el segundo anillo es un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 5, 6 ó 7 elementos o un anillo heterocíclico insaturado de 5 a 7 elementos. Entre los ejemplos típicos del segundo anillo se incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, homopiperazina, pirrol, imidazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, tetrahidrofurano y tetrahidropirano. Entre los ejemplos del sistema heteropolicíclico resultante se incluyen octahidropirrol[1,2-

a)pirazina y octahidropirrol[3,4-c]pirrol. Entre los ejemplos específicos del sistema heteropolícíclico se incluyen las estructuras siguientes:

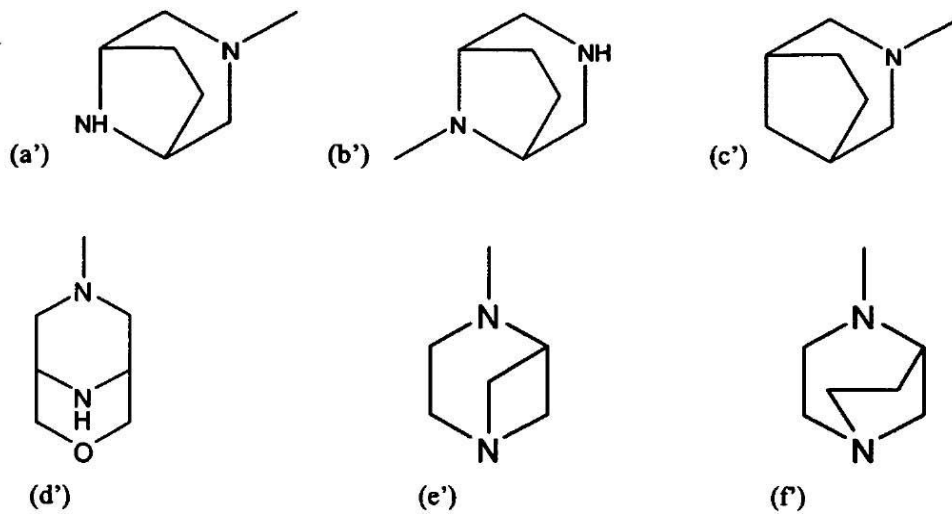


5

Entre los ejemplos de un grupo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente que incluye un grupo cabeza de puente $-(CR'_2)_n-$ o $-(CR'_2)_r-O-(CR'_2)_s-$ tal como se ha definido anteriormente se incluyen 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 2-azabicyclo[2.2.1]heptano, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano, 6-azabicyclo[3.1.1]heptano, 3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano y 3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonano.

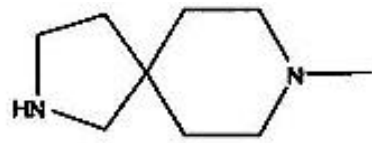
10

Entre los ejemplos específicos de este grupo se incluyen las estructuras siguientes:

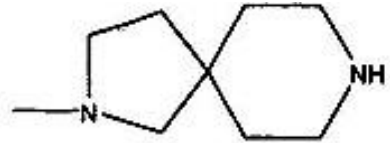


Entre los ejemplos de un grupo de fórmula (IIb) tal como se ha definido anteriormente se incluyen grupos derivados de un grupo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente que se encuentra fusionado mediante espiro en cualquier átomo de carbono anular disponible con un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos, típicamente un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 elementos, o con un grupo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos. Entre los ejemplos se incluyen un grupo seleccionado de entre azetidina, pirrolidina, piperidina y piperazina que se encuentra fusionada mediante espiro en un átomo de carbono anular con un grupo seleccionado de entre ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina y tetrahidropirano.

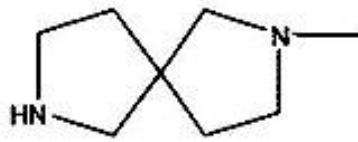
El grupo de fórmula (IIb) puede ser, por ejemplo, un grupo derivado de 3,9-diazaspiro[5.5]undecano, 2,7-diazaspiro[3.5]nonano, 2,8-diazaspiro[4.5]decano ó 2,7-diazaspiro[4.4]nonano. Entre los ejemplos específicos de dicho grupo de fórmula (IIb) se incluyen las estructuras siguientes:



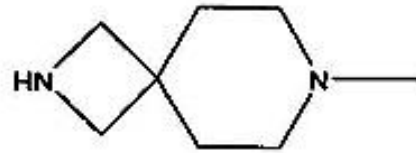
(i)



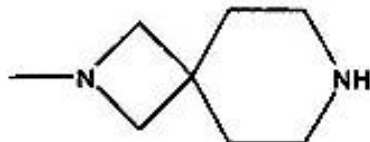
(ii')



(iii')



(iv')



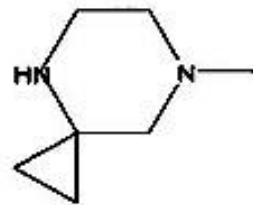
(v')



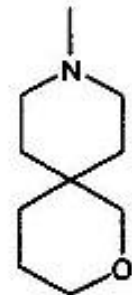
(vi')



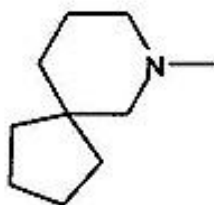
(vii')



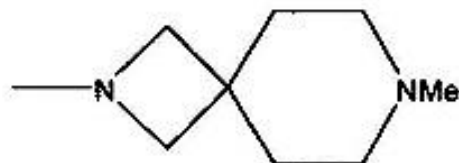
(viii')



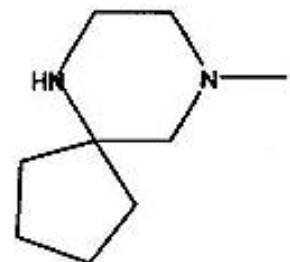
(ix')



(x')



(xi')



(xii')

5 R^4 es un grupo indolilo que se encuentra no sustituido o sustituido, El grupo indolilo puede encontrarse unido al núcleo tienopirimidina mediante cualquier posición anular disponible. Puede ser, por ejemplo, un grupo indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo o indol-7-ilo. Típicamente es un grupo indol-4-ilo o indol-6-ilo, más típicamente un grupo indol-4-ilo.

En el caso de encontrarse sustituido, el indolilo puede encontrarse sustituido en una o más posiciones anulares disponibles. Típicamente porta un sustituyente en la fracción benceno del grupo indol. Por ejemplo, un grupo indol-4-

ilo típicamente se encuentra sustituido en la posición 5, 6 ó 7, más típicamente en la posición 5 ó 6. Un grupo indol-5-ilo típicamente se encuentra sustituido en la posición 4, 6 ó 7, más típicamente en la posición 4 ó 6. Un grupo indol-6-ilo típicamente se encuentra sustituido en la posición 4, 5 ó 7, más típicamente en la posición 4 ó 5. Un grupo indol-7-ilo típicamente se encuentra sustituido en la posición 4, 5 ó 6, más típicamente en la posición 5 ó 6.

En el caso de que el grupo indolilo se encuentre sustituido, puede encontrarse sustituido con un grupo Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente. En una realización típica, el grupo indolilo se encuentra sustituido con un grupo seleccionado de entre R, -OR, -SR, -S(O)_pR, CH₂OR, -C(O)R, -CO₂R, CF₃, CF₂OH, CH(CF₃)OH, C(CF₃)₂OH, -(CH₂)_qOR, -(CH₂)_qNR₂, -C(O)N(R)₂, -NR₂, -N(R)C(O)R, -S(O)_pN(R)₂, -OC(O)R, OC(O)N(R)₂, -N(R)S(O)_pR, -NRC(O)N(R)₂, CN, halo, -NO₂ y un grupo heteroarilo de 5 elementos que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S, en el que R, p y q son tal como se ha definido anteriormente en la definición de Z. En otra realización típicamente, el grupo indolilo se encuentra sustituido con un grupo seleccionado de entre alquilo C₁-C₆, CN, halo, -C(O)NR², haloalquilo-(C₁-C₆), tal como CF₃, NO₂, OR, SR, NR², C(O)R, SOR, SO₂R, SO₂NR², NRC(O)R, CO₂R y un grupo heteroarilo de 5 elementos tal como se ha definido anteriormente. En otra realización más típicamente, el grupo indolilo se sustituye con un grupo seleccionado de entre CN, halo, -C(O)NR², haloalquilo-(C₁-C₆), tal como CF₃, -SO₂R, -SO₂NR², y un grupo heteroarilo de 5 elementos que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S. En las realizaciones anteriores, R típicamente es H o alquilo-C₁-C₆.

Típicamente, el sustituyente en el grupo indolilo es un grupo aceptor de electrones. En el caso de que el sustituyente sea un grupo heteroarilo de 5 elementos, puede ser, por ejemplo, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol o tiadiazol.

En una realización, un grupo indolilo sustituido es un grupo indol-4-ilo sustituido en la posición 5 ó 6, en particular en la posición 5, con CN, halo, -C(O)NH₂, -CF₃, -SO₂Me, -SO₂NMe₂ o un grupo heteroarilo de 5 elementos tal como se ha definido anteriormente. Típicamente el grupo indol-4-ilo se encuentra sustituido en la posición 5 ó 6 con halo, en particular con F. Más típicamente, el grupo indol-4-ilo se encuentra sustituido en la posición 5 con halo, en particular con F.

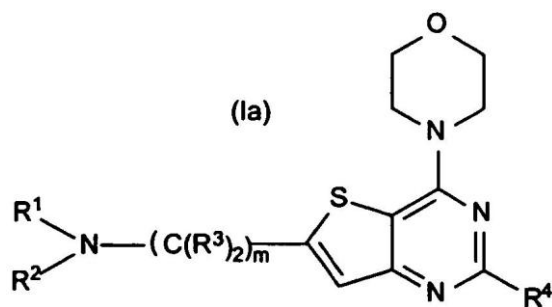
El parámetro m en la fórmula (I) es 0, 1 ó 2. Típicamente m es 1 ó 2. Más típicamente m es 1.

En el caso de que, en la definición (a) anteriormente indicada de A, el grupo homopiperazina, piperazina, piperidina, pirrolidina, morfolina o azetidina se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, se sustituye en un átomo de carbono anular o en un heteroátomo anular con uno o más grupos Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos típicos del sustituyente se incluyen halo, oxo (=O), -C(O)-N(R¹⁰)₂ y -C(R¹⁰)₂-OR¹⁰ en el que R¹⁰ es H o alquilo-C₁-C₆ no sustituido. Entre los ejemplos de -C(O)-N(R¹⁰)₂ se incluyen -C(O)-N(CH₃)₂ y -C(O)-NH₂. Entre los ejemplos de -C(R¹⁰)₂-OR¹⁰ se incluyen -CH₂-OH y -CH₂-OCH₃.

En el caso de que, en la definición (b) anteriormente proporcionada de A, el sistema anular heteropolicíclico se encuentra sustituido, se encuentra sustituido en un átomo anular de carbono o en un heteroátomo anular con uno o más grupos Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos típicos del sustituyente se incluyen oxo (=O), -C(O)-N(R¹⁰)₂, -C(O)OR¹⁰ y -S(O)₂R¹⁰, en el que R¹⁰ es tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos del sustituyente -C(O)-N(R¹⁰)₂ se incluyen -C(O)-NH₂, -C(O)NH(CH₃) y -C(O)N(CH₃)₂. Entre los ejemplos de -C(O)R¹⁰ se incluyen -C(O)CH₃. Entre los ejemplos de -C(R¹⁰)₂-OR¹⁰ se incluyen -CH₂-OH y -CH₂-OCH₃. Entre los ejemplos de -C(O)OR¹⁰ se incluyen -C(O)OH y -C(O)OCH₃. Un ejemplo típico de -S(O)₂R¹⁰ es -S(O)₂CH₃.

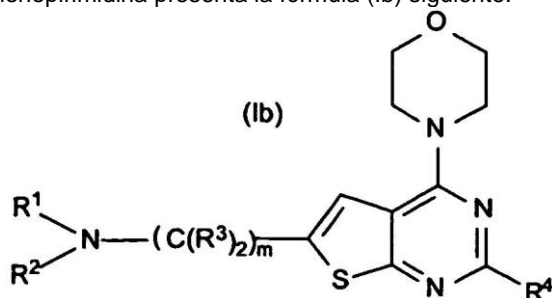
En el caso de que, en la definición (d) anteriormente proporcionada de A, el sistema B o B' se encuentre sustituido, se encuentra sustituido en un átomo anular de carbono o en un heteroátomo anular con uno o más grupos Z o R⁵ tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos típicos del sustituyente se incluyen halo, -C(O)-N(R¹⁰)₂, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰ y -S(O)₂R¹⁰ en las que R¹⁰ es tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos del sustituyente -C(O)-N(R¹⁰)₂ se incluyen -C(O)-NH₂, -C(O)NH(CH₃) y -C(O)N(CH₃)₂. Entre los ejemplos de -C(O)R¹⁰ se incluyen -C(O)CH₃. Entre los ejemplos de -C(O)OR¹⁰ se incluyen -C(O)OH y -C(O)OCH₃. Un ejemplo típico de -S(O)₂R¹⁰ es -S(O)₂CH₃.

El anillo tiofeno W en la fórmula (I) adopta cualquiera de las dos orientaciones regioquímicas disponibles. De esta manera, en una realización, la tienopirimidina presenta la fórmula (Ia) siguiente:



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y m son tal como se ha definido anteriormente para la fórmula (I).

- 5 En una segunda realización, la tienopirimidina presenta la fórmula (Ib) siguiente:

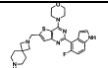
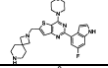
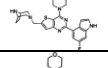
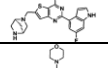
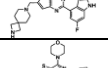
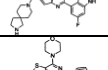
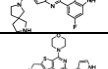
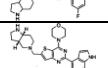
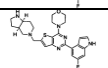
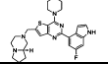
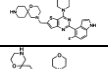
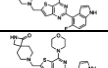
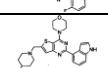
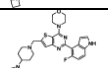
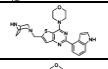
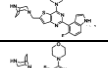
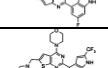
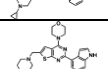
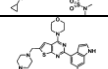
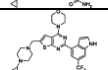
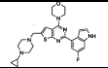
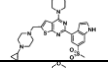
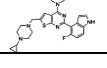





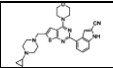
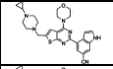
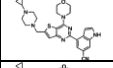
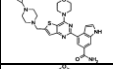
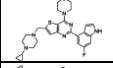
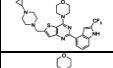
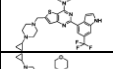
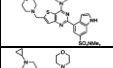
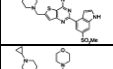
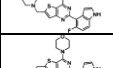
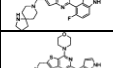
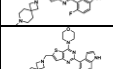
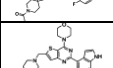
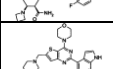
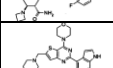
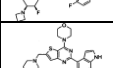
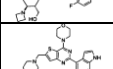
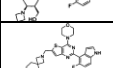
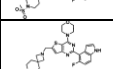
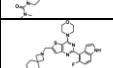
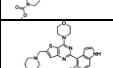
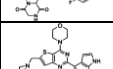
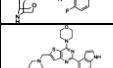
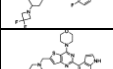
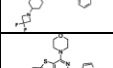
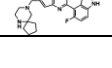
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y m son tal como se ha definido anteriormente para la fórmula (I).

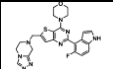
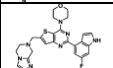
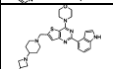
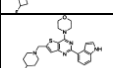
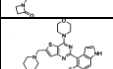
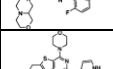
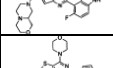
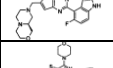
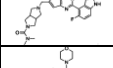
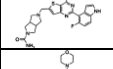
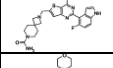
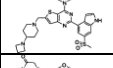
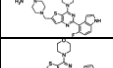
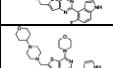
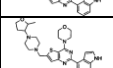
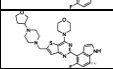
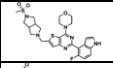
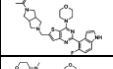
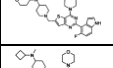
- 10 Son ejemplos específicos de compuestos de la invención los indicados en la Tabla 1, los cuales se encuentran comprendidos dentro del alcance según la reivindicación 1, y todas las demás realizaciones son ejemplos de referencia.

Tabla 1

Compuesto nº	Estructura	Nombre
1		6-(4-Azetidin-1-il-piperidín-1-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina
2		Ciclopropilmetil-{1-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-4-il}-amina
3		Ciclopropilmetil-{1-[2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-4-il}-amina
4		Ciclopropil-{1-[2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-4-il}-amina
5		6[(S)-1-(Hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazín-2-il) metil]-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina
6		2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-[(S)-1-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
7		2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-[(S)-1-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
8		6-(Hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
9		2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-(hexahidro-pirrol [3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina
10		2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-(hexahidro-pirrol [3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina
11		6-(2,7-Diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

12		6-(2,7-Diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina
13		6-(2,7-Diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina
14		6-(3,8-Diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
16		6-[(1S,5S)-1-(3,6-Diaza-biciclo[3.1.1]hept-6-il)metil]-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
18		6-(2,7-Diaza-spiro[3.5]non-7-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina
19		6-(2,8-Diaza-spiro[4.5]dec-8-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
20		6-(2,7-Diaza-spiro[4.4]non-2-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina
21		2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-6-(octahidro-pirrol[3,2-c]piridín-5-il)metil]-tieno[3,2-d]pirimidina
22		2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-6-[(3aS,7aR)-1-(octahidro-pirrol[3,2-c]piridín-5-il)metil]-tieno[3,2-d]pirimidina
23		2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-6-[(3aR,7aS)-1-(octahidro-pirrol[3,2-c]piridín-5-il)metil]-tieno[3,2-d]pirimidina
24		2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-[(R)-1-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
27		4-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-il]metil]-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]undecano
28		9-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-il]metil]-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]undecano
29		7-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-il]metil]-2,7-diaza-spiro[3.5]nonan-1-ona
31		6-(4-Azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
32		6-(4-Azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina
33		6-(3,8-Diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
34		6-(3,8-Diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina
35		6-(3,8-Diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina
36		6-(4-Ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[2,3-d]pirimidina
37		4-[6-(4-Ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[2,3-d]pirimidín-2-il]-1H-indol-6-sulfonic acid dimetilamide
38		Amida de ácido 4-[6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[2,3-d]pirimidín-2-il]-1H-indol-6-carboxílico
39		6-(4-Ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[2,3-d]pirimidina
40		6-(4-Ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno [2,3-d]pirimidina
41		6-(4-Ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-2-(6-metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina
42		6-(4-Ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina

43		4[6-(4-Ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[2,3-d]pirimidín-2-il]-1H-indol-2-carbonitrilo
44		4[6-(4-Ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[2,3-d]pirimidín-2-il]-1H-indol-6-carbonitrilo
45		4[6-(4-Ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-1H-indol-6-carbonitrilo
46		Amida de ácido 4[6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-1H-indol-6-carboxílico
47		6-(4-Ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina
48		6-(4-Ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina
49		6-(4-Ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina
50		6-(4-Ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-2-(6-metil-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina
51		6-(4-Ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-2-(6-metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
52		6-(4-Ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina
53		6-(1,8-Diaza-spiro[4.5]dec-8-ilmetil)-2(5-fluoro1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
54		2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-(7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina
55		1-{2-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-2,7-diaza-spiro[3.5]non-7-il}-etanona
56		Amida de ácido (3R*,4S*)-4-azetidín-1-il-1-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-3-carboxílico
57		Amida de ácido (3R*,4R*)-4-Azetidín-1-il-1-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-3-carboxílico
58		(±)-6-((Cis)-4-Azetidín-1-il-3-fluoro-piperidín-1-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
59		(±)-{(trans)-4-Azetidín-1-il-1-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-3-il}-metanol
60		(±)-{(Cis)-4-Azetidín-1-il-1-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-3-il}-metanol
61		2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-(7-metanosulfonil-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
62		Dimetilamida de ácido 2[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-2,7-diaza-spiro [3.5]nonán-7-carboxílico
63		Metil-éster de ácido 2[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-2,7-diaza-spiro [3.5]nonán-7-carboxílico
64		(R)-8-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-hexahidropirazín[1,2-a]pirazín-1,4-diona
65		7[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano
66		6[4-(3,3-Difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
67		6[4-(3,3-Difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
68		6-(6,9-Diaza-spiro[4.5]dec-9-ilmetil)-2(5-fluoro1Hindol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

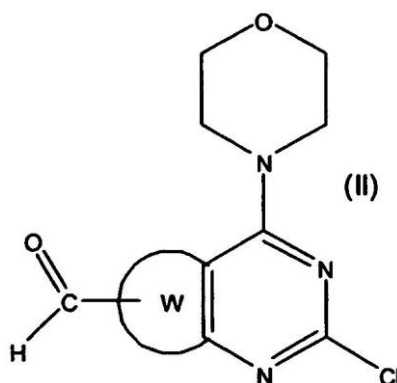
69		(R)-7-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-hexahidro-oxazolo[3,4-a]pirazín-3-ona
70		7[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina
71		6-(5,6-Dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazín-7-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
72		6[4-(3-Fluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d] pirimidina
73		6[4-(3-Fluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
74		1-{1-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno [3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-4-il}-azetidín-2-ona
75		1-{1-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-4-il}-azetidín-2-ona
76		(±)-8-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-octahidro-pirazín[2,1-c][1,4]oxazina
77		(R)-8-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-octahidro-pirazín[2,1-c][1,4]oxazina
78		(S)-8-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-octahidro-pirazín[2,1-c][1,4]oxazina
79		(R)-8-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-hexahidro-pirazín[2,1-c][1,4]oxazin-4-ona
80		Dimetilamida de ácido 5[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico
81		Amida de ácido 5[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrole-2-carboxílico
82		Amida de ácido 2[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-2,7-diaza-spiro [3.5]nonán-7-carboxílico
83		6-(4-Azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-2-(6-metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
84		(4aR*, 8aR*)-6-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-1-metil-hexahidro-pyrido[3,4-b][1,4]oxazín-2-ona
85		Amida de ácido 4-{4-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperazín-1-il}-tetrahidro-pirán-4-carboxílico
86		6[(S)-1-(Hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-2-(6-metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
87		2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-6[4-(tetrahidro-pirán-4-il)-piperazín-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina
88		2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolín-4-il-6-[4-(tetrahidro-pirán-4-il)-piperazín-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina.
89		(±)2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-[4(2-metil-tetrahidro-furán-3-il)-piperazín-1-ilmetil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.
90		(±)2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-6[4-(tetrahidro-furán-3-il)-piperazín-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina
91		2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-(5-metanosulfonil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
92		1-{5-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il}-etanona
93		{1[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-4-il}-metil-(tetrahidro-pirán-4-il)-amina
94		Ciclobutil-{1-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-4-il}-metilamina

95		(±)-{1-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-4-il)-metil-(tetrahidro-furán-3-il)-amina
96		1-[1-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-4-il)-azetidín-3-ol
97		2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-[4(3-metoxi-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
98		4[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-1-(tetrahidropirán-4-il)-piperazín-2-ona

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

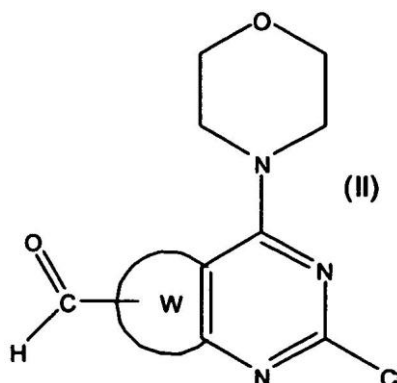
5 Las estrategias sintéticas para producir tienopirimidinas de fórmula (I) mediante compuestos precursores adecuados, y la producción de dichos precursores, se ilustra en los esquemas sintéticos 1 a 13, proporcionados posteriormente, en la sección de Ejemplos.

10 Una estrategia sintética adecuada para producir una tienopirimidina de fórmula (I) utiliza el precursor carboxaldehído de fórmula (II):



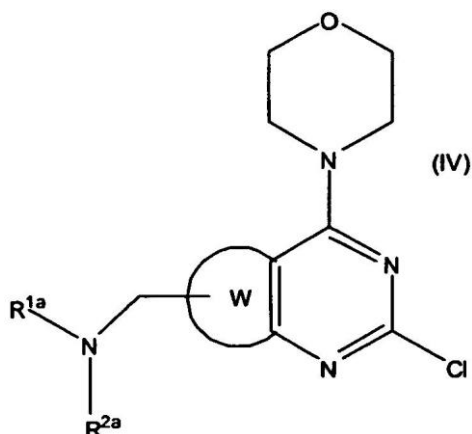
15 en la que W es tal como se ha definido anteriormente. Partiendo de dicho precursor, la síntesis comprende llevar a cabo, en cualquier orden, una aminación reductora y una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio (de tipo Suzuki).

De esta manera puede producirse un compuesto de la invención mediante un procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula (II):



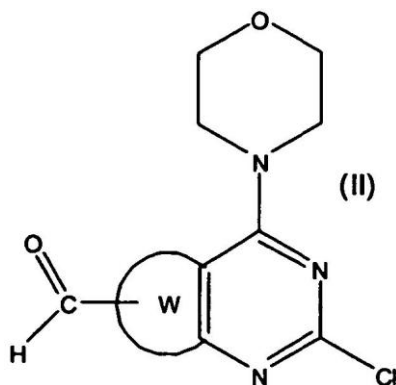
20 en la que W es tal como se ha definido anteriormente, con una amina de fórmula $\text{NHR}^{1a}\text{R}^{2a}$, en la que R^{1a} y R^{2a} son tal como se ha definido anteriormente R^1 y R^2 , o R^{1a} y R^{2a} son tal como se ha definido anteriormente R^1 y R^2 , en los que se encuentra presente y protegido por un grupo protector de amina un átomo de N, en presencia de un agente reductor adecuado, tratando el compuesto resultante de fórmula (IV):

25



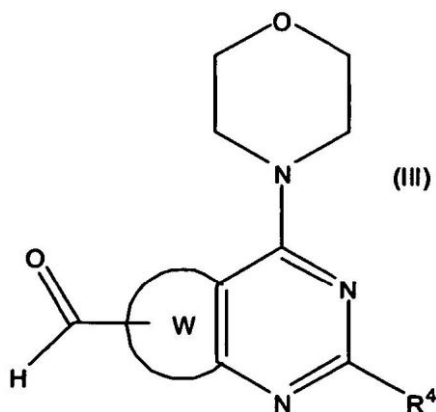
5 en la que W, R^{1a} y R^{2a} son tal como se ha definido anteriormente, con un ácido borónico o éster del mismo de fórmula R⁴ B(OR¹⁵)₂, en la que R⁴ se selecciona de entre un grupo R⁴ tal como se ha definido anteriormente y un grupo R⁴ tal como se ha definido anteriormente en el que el átomo de N del indol se encuentra protegido, y cada R¹⁵ es H o alquilo-C₁-C₆ o los dos grupos OR¹⁵ forman, conjuntamente con el átomo de boro al que se encuentran unidos, un grupo éster de pinacolato-boronato, en presencia de un catalizador de Pd, y, en el caso de que R⁴, R^{1a} y/o R^{2a} incluya un grupo protector de amina, eliminando el grupo protector. Puede utilizarse cualesquiera grupos protectores de amina adecuados en R^{1a} y/o R^{2a}, por ejemplo un grupo t-butoxicarbonilo (BOC). Puede utilizarse cualquier grupo adecuado para proteger el átomo de N del indol, por ejemplo un grupo t-butildimetilsililo.

10 También puede producirse un compuesto de fórmula (I) mediante un procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula (II):

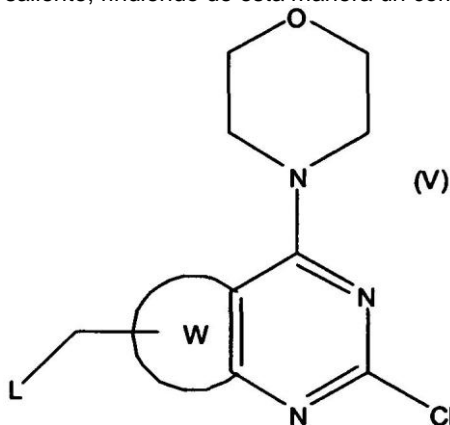


15 en la que W es tal como se ha definido anteriormente, con un ácido borónico o éster del mismo de fórmula R⁴B(OR¹⁵)₂, en la que R⁴ es tal como se ha definido

20 anteriormente y cada R¹⁵ es H o alquilo-C₁-C₆, o los dos grupos OR¹⁵ forman, conjuntamente con el átomo de boro al que se encuentran unidos, un grupo éster de pinacolato-boronato, en presencia de un catalizador de Pd, tratando el compuesto resultante de fórmula (III):

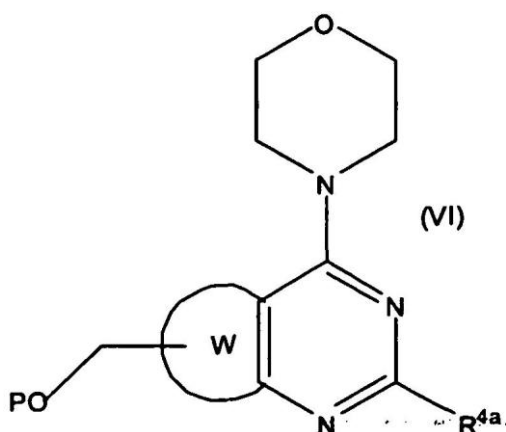


- 5 en la que W y R⁴ son tal como se ha definido anteriormente, con una amina de fórmula NHR^{1a}R^{2a}, en la que R^{1a} y R^{2a} son tal como se ha definido anteriormente, en presencia de un agente reductor adecuado y, en caso de que R^{1a} y/o R^{2a} incluya un grupo protector de amina, eliminando el grupo protector. En la presente realización del procedimiento, el átomo de N del grupo indol R⁵ puede, en caso necesario, protegerse antes de tratar el compuesto de fórmula (III) con la amina de fórmula NHR^{1a}R^{2a}. En este caso, se elimina el grupo protector de indol en una etapa posterior utilizando metodología convencional.
- 10 Tanto la etapa de aminación reductora como la etapa de acoplamiento cruzado mediado por Pd tienen lugar bajo condiciones convencionales. El catalizador de paladio puede ser cualquiera de entre los utilizados típicamente para los acoplamientos cruzados de tipo Suzuki, tal como PdCl₂(PPh₃)₂. El agente reductor en la etapa de aminación típicamente es un borohidruro, por ejemplo NaBH(OAc)₃, NaBH₄ o NaCNBH₃, en particular NaBH(OAc)₃.
- 15 Alternativamente, también puede producirse un compuesto de fórmula (I) mediante un procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula (II) tal como se ha definido anteriormente con un agente reductor, reduciendo la funcionalidad -CHO a -CH₂OH y después tratando el compuesto resultante con un agente que convierte la fracción OH en un grupo saliente, rindiendo de esta manera un compuesto de fórmula (V):



- 20 en la que L es un grupo saliente. Entre los ejemplos adecuados de grupos salientes se incluyen cloro, bromo y los grupos tosilato y mesilato. A continuación, el compuesto de fórmula (V) se trata con una amina de fórmula NHR^{1a}R^{2a}, en la que R^{1a} y R^{2a} son tal como se ha definido anteriormente, en presencia de una base, tal como carbonato potásico o carbonato de cesio en un solvente tal como DMF, rindiendo un compuesto de fórmula (I). Esta estrategia se ilustra en el Esquema 6, posteriormente.
- 25

- 30 Una variación de la estrategia sintética para producir una tienopirimidina de fórmula (I) implica unir el grupo R⁴ al núcleo tienopirimidina mediante acoplamiento de Suzuki y después proteger el átomo de N del indol del grupo R⁴. El procedimiento comprender tratar un compuesto de fórmula (VI):



en la que W es tal como se ha definido anteriormente, P es un grupo toluenosulfonilo y R^{4a} es un grupo R⁴ tal como se ha definido anteriormente en el que el átomo de N del indol se encuentra protegido por sulfonilo de tolueno, con un compuesto NHR^{1a}R^{2a} tal como se ha definido anteriormente bajo condiciones adecuadas. El átomo de N del indol se protege con cualquier grupo protector adecuado, por ejemplo un grupo sulfonilo de tolueno. A continuación, se eliminan todos los grupos protectores utilizando metodología convencional. Esta estrategia se ilustra en el Esquema 8, posteriormente.

Las tienopirimidinas de fórmula (I) pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables, y las sales pueden convertirse en el compuesto libre mediante métodos convencionales. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico, y sales de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido cítrico y ácido tartárico. En el caso de compuestos de la invención que portan un sustituyente carboxi libre, las sales incluyen tanto las sales de adición de ácido anteriormente indicadas y las sales de sodio, potasio, calcio y amonio. Las últimas se preparan mediante el tratamiento de la tienopirimidina libre de fórmula (I), o de una sal de adición de ácido de la misma, con la base metálica o amonio correspondiente.

Se ha encontrado en ensayos biológicos que los compuestos de la presente invención son inhibidores de la FI3 quinasa. Los compuestos son selectivos para la isoforma p110δ, que es FI3 quinasa de clase Ia, respecto a otras FI3 quinazas de clase Ia. De esta manera, son selectivas para la isoforma p110δ respecto a tanto la isoforma p110α como a la isoforma p110β. En particular, son selectivas para p110δ respecto a p110β. Los compuestos también son selectivos para la isoforma p110δ respecto a la p110γ, que es una quinasa de clase Ib. La selectividad mostrada por los compuestos de la invención para p110δ respecto a otras isoformas de la FI3 quinasa es de por lo menos 2 veces. Típicamente, la selectividad es de 5 veces, ó 10 veces, ó 20 veces, ó 50 veces, elevándose a 100 veces o más en muchos casos. De esta manera, los compuestos pueden presentar una selectividad de 2 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces ó 100 veces para p110δ o para p110β. También pueden presentar una selectividad de 2 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces ó 100 veces para p110α o para p110γ.

Puede utilizarse un compuesto de la presente invención como inhibidor de FI3 quinasa, en particular de una FI3 quinasa de clase Ia. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, puede utilizarse un compuesto de la presente invención para tratar una enfermedad o trastorno surgido del crecimiento celular, función o comportamiento anormal asociado a FI3 quinasa, en particular la isoforma p110δ de la FI3 quinasa. Se comentan ejemplos de dichas enfermedades y trastornos en Drees et al., Expert Opin. Ther. Patents 14(5):703-732, 2004. Entre ellos se incluyen trastornos proliferativos, tales como cáncer, trastornos inmunológicos, enfermedades cardiovasculares, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/endocrinos y trastornos neurológicos. Entre los ejemplos de trastornos del metabolismo/endocrinos se incluyen la diabetes y la obesidad. Entre los ejemplos de cánceres con los que pueden utilizarse los presentes compuestos se incluyen la leucemia, los tumores cerebrales, el cáncer renal, el cáncer gástrico y el cáncer de piel, vejiga, mama, útero, pulmón, colon, próstata, ovario y páncreas.

Puede utilizarse un compuesto de la presente invención como inhibidor de FI3 quinasa. Un paciente humano o animal que sufre una enfermedad o trastorno surgido del crecimiento, función o comportamiento celular anormal asociado a FI3 quinasa, en particular con la isoforma p110δ de la FI3 quinasa, tal como un trastorno inmunológico, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, un trastorno del metabolismo/endocrino o un trastorno neurológico, puede tratarse de esta manera mediante un método que comprende la administración en el mismo de un compuesto de la presente invención tal como se ha definido anteriormente. Un paciente humano o animal que sufre de cáncer también puede tratarse mediante un método que comprende la administración en el mismo de un

compuesto de la presente invención tal como se ha definido anteriormente. De esta manera, puede mejorarse o aliviarse la condición del paciente.

5 Puede administrarse un compuesto de la presente invención en una diversidad de formas de dosificación, por ejemplo oralmente, tal como en forma de tabletas, cápsulas, tabletas recubiertas de azúcar o con una película, soluciones líquidas o suspensiones, o parenteralmente, por ejemplo intramuscular, intravenosa o subcutáneamente. Por lo tanto, el compuesto puede administrarse mediante inyección o infusión.

10 La dosis depende de una diversidad de factores, incluyendo la edad, el peso y la condición del paciente y la vía de administración. La dosis diarias puede variar dentro de amplios límites y se ajustan a los requisitos individuales en cada caso particular. Sin embargo, típicamente la dosis adoptada para cada vía de administración al administrar un compuesto solo en seres humanos adultos es de entre 0,0001 y 50 mg/kg, más comúnmente de entre 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal, por ejemplo de entre 0,01 y 1 mg/kg. Dicha dosis puede administrarse, por ejemplo, entre 1 y 5 veces al día. Para la inyección intravenosa, una dosis diaria adecuada es de entre 0,0001 y 1 mg/kg de peso corporal, preferentemente de entre 0,0001 y 0,1 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria puede administrarse en forma de una sola dosis o según un programa de dosis divididas.

20 Un compuesto de la invención se formula para la utilización como composición farmacéutica o veterinaria que también comprende un portador o diluyente farmacéutica o veterinariamente aceptable. Las composiciones típicamente se preparan siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica o veterinariamente adecuada. El compuesto puede administrarse en cualquier forma convencional, por ejemplo de las maneras siguientes:

25 A) Oralmente, por ejemplo como tabletas, tabletas recubiertas, grageas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones líquidas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para la utilización oral pueden prepararse según cualquier método conocido de la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de entre el grupo que consiste de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de gusto agradable. Las tabletas contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que resultan adecuados para la preparación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz, almidón de patata, fosfato de calcio o fosfato sódico; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz, ácido alginico, alginatos o glicolato de almidón sódico; agentes ligantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia; agentes lubricantes, por ejemplo sílice, estearato de magnesio o calcio, ácido esteárico o talco; mezclas efervescentes; pigmentos, edulcorantes, agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbato o laurilsulfato. Las tabletas pueden encontrarse no recubiertas o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta manera una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede utilizarse un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Dichas preparaciones pueden fabricarse de una manera conocida, por ejemplo mediante procedimientos de mezcla, granulado, tableteado, recubrimiento con azúcar o recubrimiento con película.

40 Las formulaciones para la utilización oral también pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura, en las que el ingrediente activo se mezcla 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 encuentra presente sin modificación, o mezclado con agua o en un medio aceitoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

45 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfátidos de origen natural, 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 heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilén-sorbitán.

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

60 La suspensión aceitosa puede formularse mediante suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico.

5 Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los indicados anteriormente, y agentes saborizantes, con el fin de proporcionar una preparación oral comestible. Estas composiciones pueden conservarse mediante esta adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los ya indicados anteriormente. También pueden encontrarse presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden encontrarse en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de araquís, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilén-sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, sorbitol o sacarosa. En particular, un jarabe para pacientes diabéticos puede contener como portadores sólo productos, por ejemplo sorbitol, que no se metabolizan en glucosa o que sólo se metabolizan en una cantidad muy reducida en glucosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, y agentes saborizantes y colorantes.

20 B) Parenteralmente, subcutáneamente, o intravenosamente, o intramuscularmente, o intraesternalmente, o mediante técnicas de infusión, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han indicado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden utilizarse se encuentran el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se utilizan convencionalmente aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión. Con este fin puede utilizarse cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, resultan útiles en la preparación de inyectables ácidos grasos tales como el ácido oleico.

25 C) Mediante inhalación, en forma de aerosoles o soluciones para nebulizadores.

D) Rectalmente, en forma de supositorios preparados mediante la mezcla del fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ordinaria pero líquido a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se fundirá en el recto, liberando el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

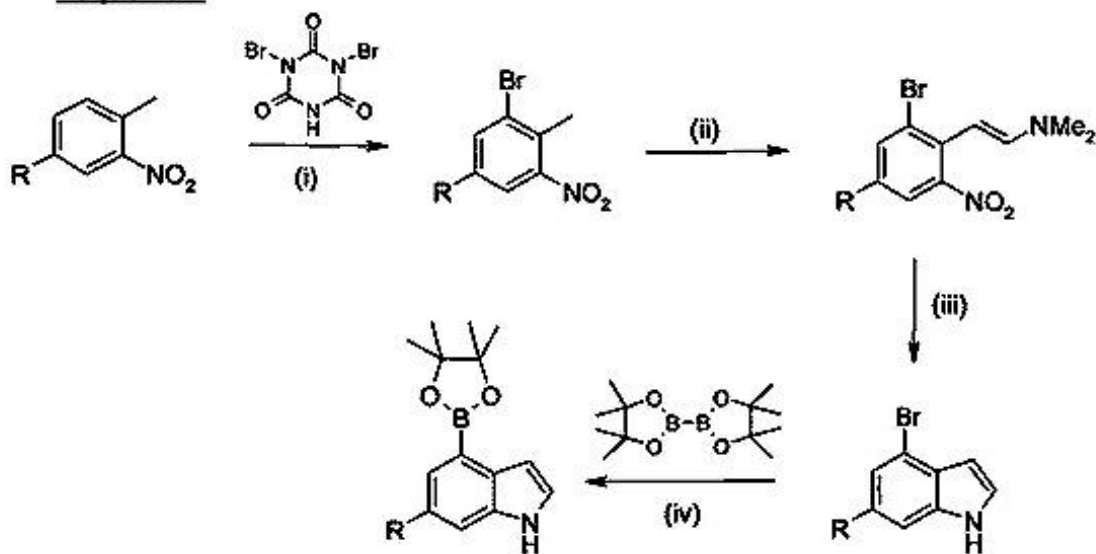
30 E) Tópicamente, en forma de cremas, pomadas, gelatinas, colirios, soluciones o suspensiones.

35 La invención se describe en mayor detalle en los Ejemplos, a continuación:

EJEMPLOS

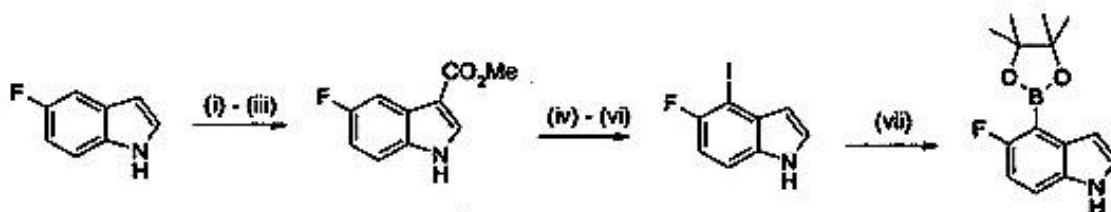
40 Procedimiento sintético general

Esquema 1



Condiciones: (i) H₂SO₄, 21 h. (ii) Dioxano, DMF-DMA, 80°C 24 h, 90°C, 16 h. (iii) MeOH-THF níquel de Raney®, NH₂NH₂·H₂O, TA, 40 min. (iv) DMSO, KOAc, Pd(dppf)₂Cl₂, 80°C.

Esquema 2

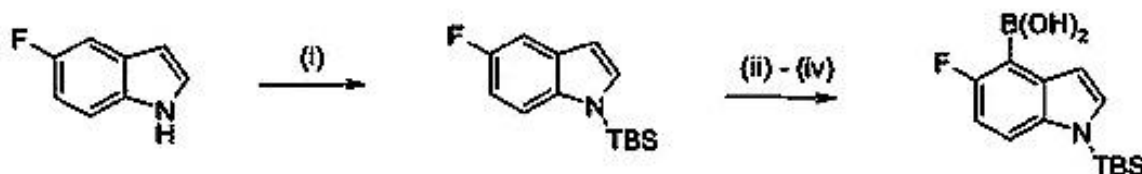


5

Condiciones: (i) DMF, TFAA, 0°C. (ii) NaOH aq. al 10%, 100°C, 1 h. (iii) MeOH, H₂SO₄, 65°C, 18 h. (iv) Ti(OCOCF₃)₃, TFA, TA, 2 h. (v) H₂O, KI, TA. (vi) MeOH, NaOH aq. al 40%, 65°C, 2 h. (vii) pinacolborano, Et₃N, dioxano, Pd(OAc)₂, bis(ciclohexil)fosfino-2-bifenilo, 80°C, 30 min.

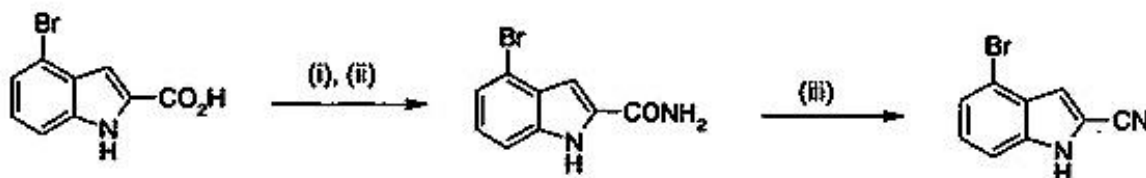
10

Esquema 3



Condiciones: (i) THF, NaH 0 °C seguido de TBSCl, TA, 25 h. (ii) sBuLi, TMEDA, THF, -78°C, 2 h. (i10 °C, 15 min. (iv) HCl 2,4 M. ii) B(OiPr)₃, THF, -78 °C→-10°C, 15 min. (iv) HCl 2,4

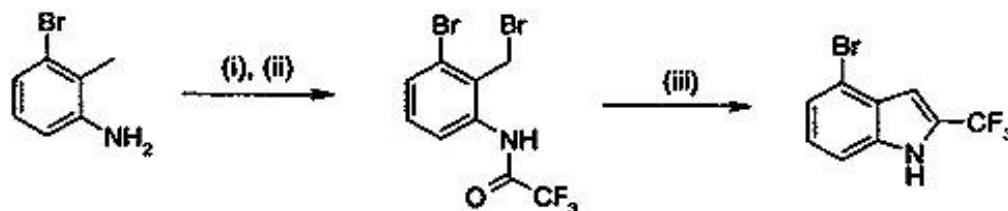
Esquema 4



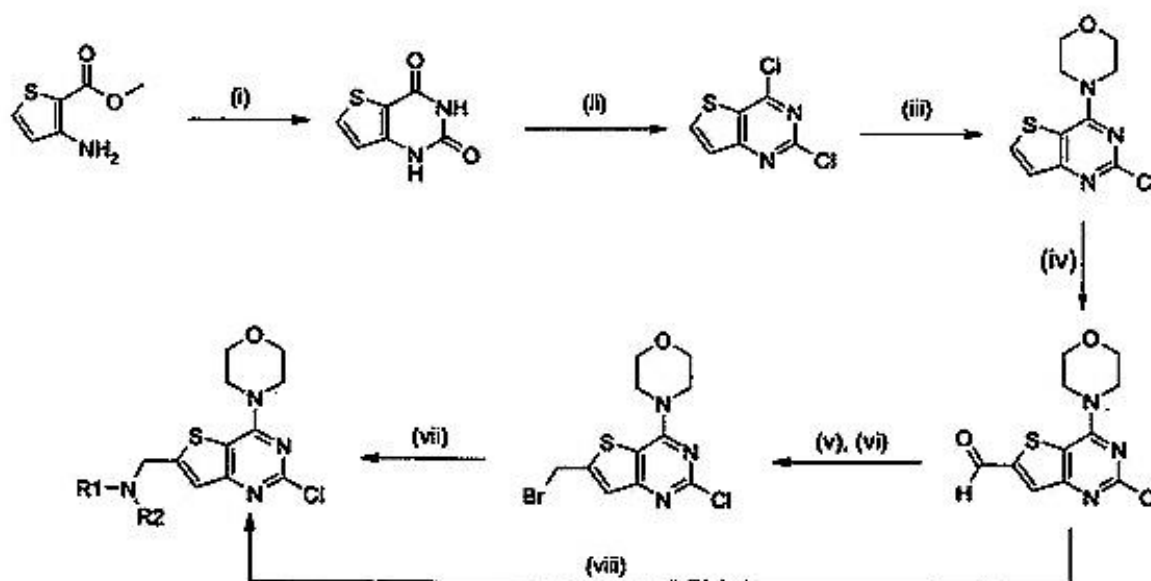
15 M.

Condiciones: (i) (COCl)₂, DCM, 2 h TA. (ii) NH₃-H₂O, 3 d, TA. (iii) POCl₃, ToluenO, 111°C, 45 min.

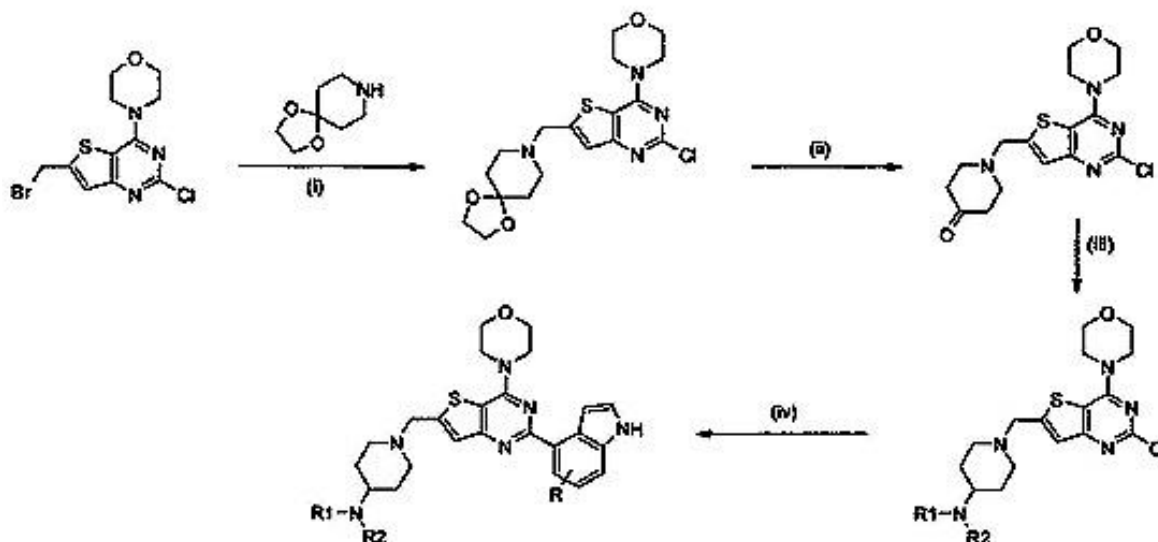
Esquema 5



20 Condiciones: (i) DCM-piridina, 0°C, TFAA, 2 h, TA. (ii) peróxido de benzoilo, CCl₄, 80°C, irradiación, Br₂, 16 h. (iii) Tolueno, PPh₃, 60 °C, 2 h seguido de DMF, 16 h, reflujo.

Esquema 6

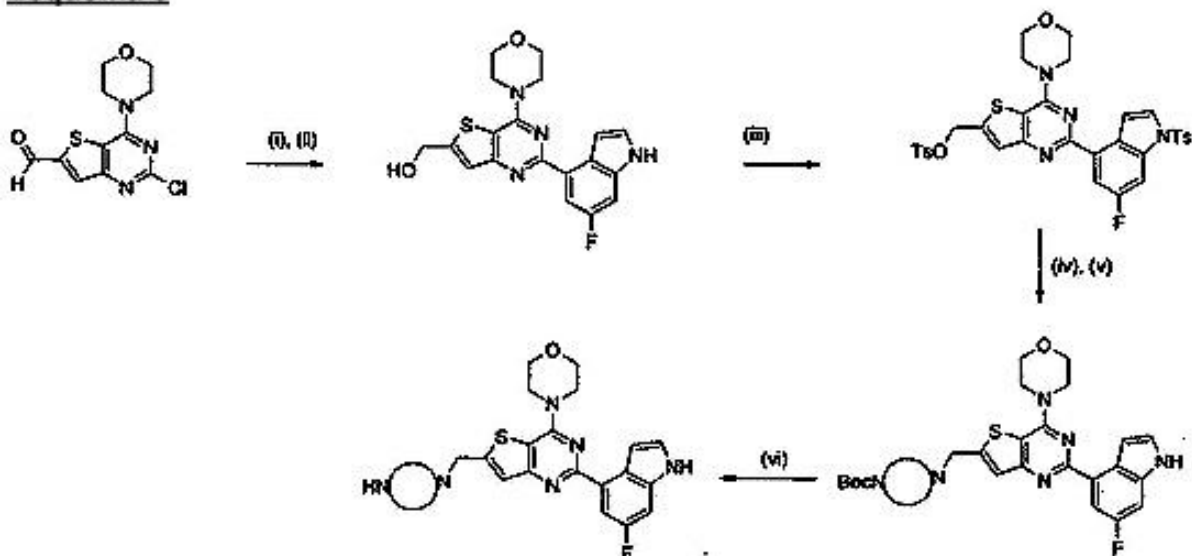
Condiciones: (i) urea, 190°C, 2 h; (ii) POCl₃, 100°C, 24 h; (iii) morfolina, TA, 1 h; (iv) n-BuLi, -78°C, TMEDA, THF, 1 h seguido de DMF -78°C→TA; (v) NaBH₄, THF-IMS, TA, 2 h. (vi) DCM, PPh₃, CBr₄, TA, 5 h. (vii) R¹R²NH, K₂CO₃ ó Cs₂CO₃, DMF, RT (viii) Na(OAc)₃BH, 1,2-dicloroetano, R¹R²NH, HOAc, TA.

Esquema 7

Condiciones: (i) DMF, Cs₂CO₃, TA. (ii) dioxano-HCl, TA. (iii) Na(OAc)₃BH, 1,2-dicloroetano, R¹R²NH. (iv) acoplamiento de Suzuki.

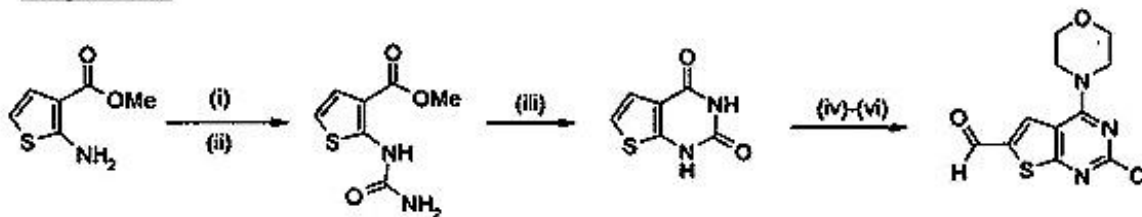
10

Esquema 8



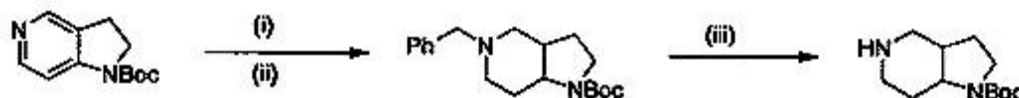
5 Condiciones: (i) NaBH₄, THF-IMS, TA, 2 h. (ii) éster de 4-indolboronato, CH₃CN-H₂O, Na₂CO₃, PdCl₂(PPh₃)₂, microondas a 140°C, (iii) THF-DCM, NaH, TA, 10 min seguido de TsCl, 40°C, 3 h. (iv) amina cíclica, DMF, K₂CO₃, 2 h, TA. (v) Dioxano - IMS, NaOH, H₂O, TA, 3 h. (vi) TFA-CH₂Cl₂, TA.

Esquema 9



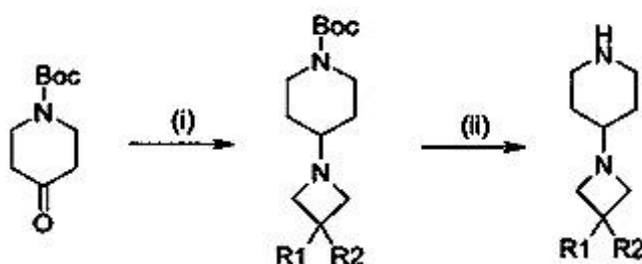
10 Condiciones: (i) ClSO₂NCO, CH₂Cl₂, -78°C→TA. (ii) HCl 6 N, 100 °C. (iii) iPrOH-H₂O, NaOH, 80°C, 3,5 h. (iv) POCl₃, 100°C, 24 h; (v) morfolina, TA, 1 h, (vi) n-BuLi, -78°C, TMEDA, THF 1 h seguido de DMF -78°C→TA.

Esquema 10

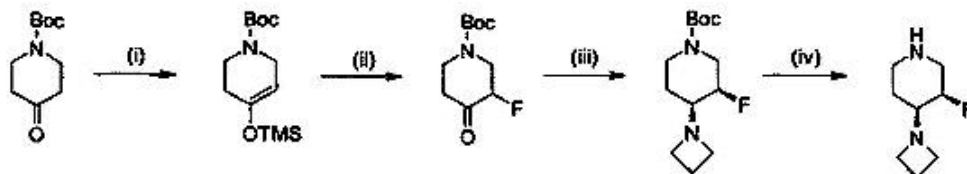


15 Condiciones: (i) CH₃CN, PhCH₂Br, Δ, 2,5 h. (ii) NaBH₄, Δ, 2,5 h. (iii) IMS, Pd(OH)₂-C, H₂, TA, 10 h.

Esquema 11



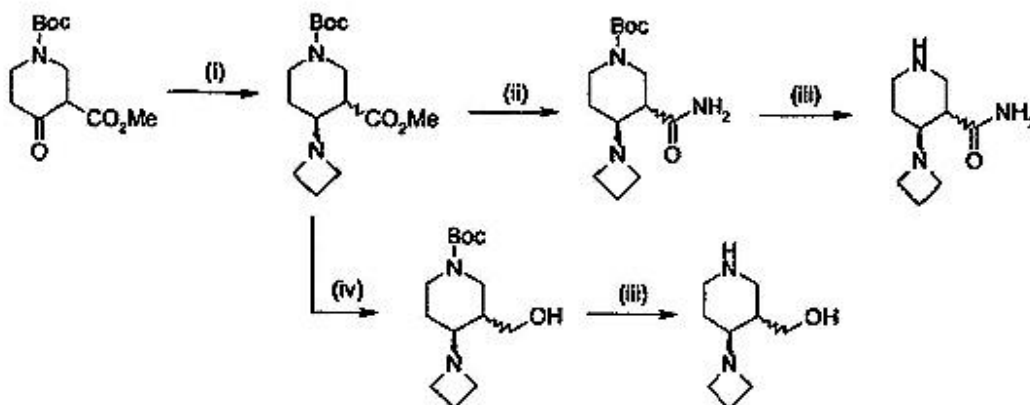
(i) DCE, azetidina o azetidina sustituida, Na(OAc)₃BH, 18 h (ii) CH₂Cl₂-TFA, TA.

Esquema 12

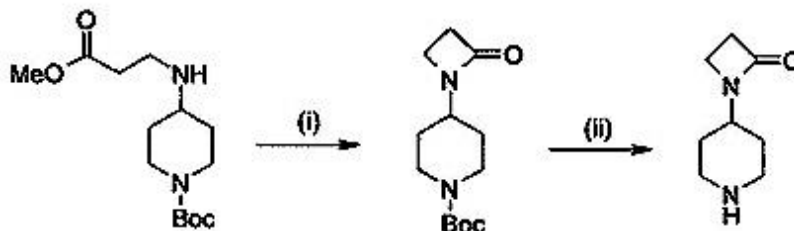
Condiciones:

(i) DMF, TMSCl, 17 h, 80°C. (ii) CH₃CN, SelectFluor™, 2 h, TA. (iii), Na(OAc)₃BH, DCE, azetidina. (iv) CH₂Cl₂, TFA, TA.

5

Esquema 13Condiciones: (i) DCE, azetidina, Na(OAc)₃BH, 2 h, TA. (ii) DMF, NH₂CHO, NaOMe, 100°C. (iii) CH₂Cl₂, TFA, TA, 1 h. (iv) CH₂Cl₂, DIBAL, -70 °C→TA, 1,5 h.

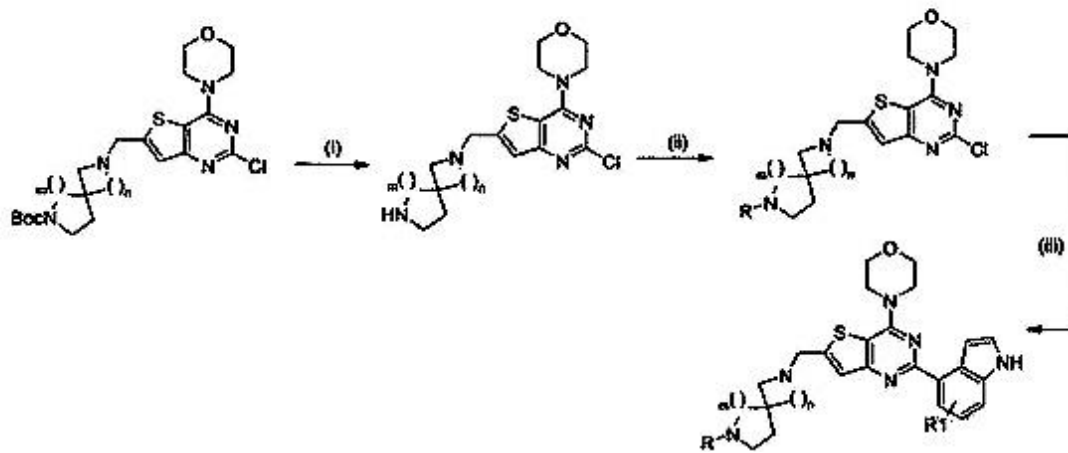
10

Esquema 14

Condiciones:

(i) THF, MeMgBr, 0°C, 3 h, seguido de TA, 72 h. (ii) CH₂Cl₂-TFA.

Esquema 15

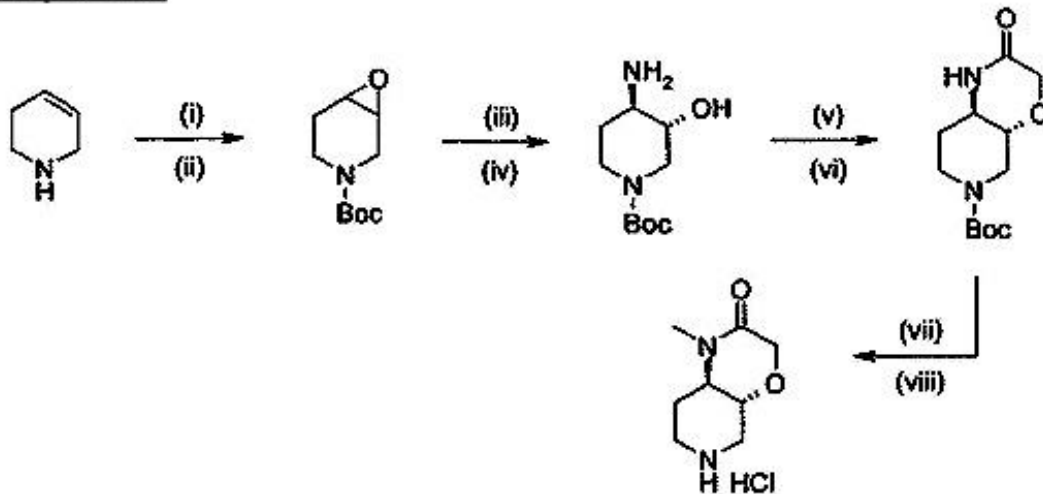


n=1 y m=2 ó n=2 y m=1

Condiciones:

- 5 (i) CH₂Cl₂-TFA. (ii) CH₂Cl₂, Et₃N, 18 h, TA, MeSO₂Cl ó Me₂NC(O)Cl ó MeOC(O)Cl ó TMS-CNO. (iii) condiciones de acoplamiento de Suzuki.

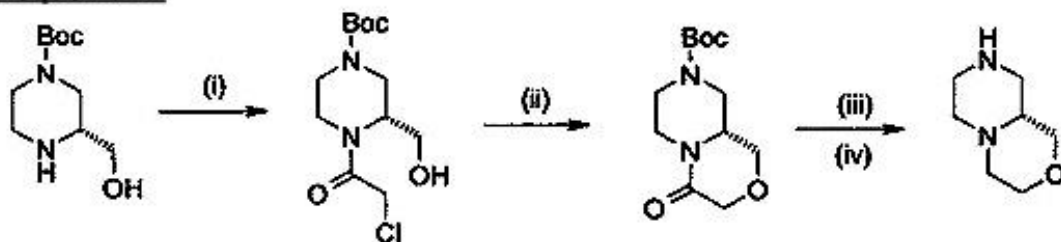
Esquema 16



10 Condiciones:

- (i) CH₂Cl₂, (Boc)₂O, Et₃N, TA. (ii) CH₂Cl₂, mCPBA, 0 °C→TA, 4 h. (iii) EtOH, NaN₃, NH₄Cl, 78 °C, 10 h. (iv) EtOH, Pd-C, H₂. (v) CH₂Cl₂, Et₃N, 0 °C seguido de cloruro de cloroacetilo, 0 °C→TA, 10 h. (vi) THF, NaH, 0 °C→TA, 6 h (vii) NaH, DMF, 0 °C seguido de MeI, 0 °C→TA, 10 h. (viii) HCl 2,0 M-éter dietílico, CH₂Cl₂.

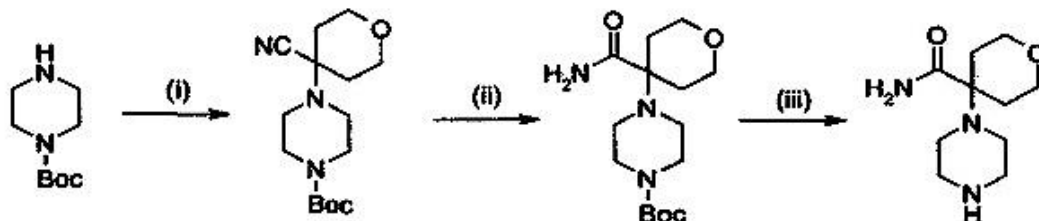
Esquema 17



15

Condiciones:

(i) CH_2Cl_2 , Et_3N , cloruro de cloroacetilo, $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{TA}$. (ii) THF, $^t\text{BuOK}$, 0°C . (iii) CH_2Cl_2 -TFA, RT, 2 h. (iv) dioxanO, LiAlH_4 , 80°C , 2,5 h.

Esquema 18

5

Condiciones:

(i) $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, KCN, tetrahidropiranona, TA. (ii) $\text{MeOH-H}_2\text{O}$, NaOH, H_2O_2 , TA. (iii) HCl 2,0 M en Et_2O , CH_2Cl_2 .

10 Datos experimentales generales:

Espectroscopía de RMN

Se obtuvieron los espectros de RMN en un espectrómetro Varian Unity Inova 400 con una sonda de detección inversa de triple resonancia de 5 mm funcionando a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 con una sonda de detección inversa de triple resonancia TXI de 5 mm funcionando a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DPX 300 con una sonda de frecuencia dual de 5 mm estándar funcionando a 300 MHz. Los desplazamientos se proporcionan en ppm respecto al tetrametilsilano.

20 Purificación mediante cromatografía de columna:

Los compuestos purificados mediante cromatografía de columna se purificaron utilizando gel de sílice o un cartucho Isolate[®] o un cartucho Redisep[®], eluyendo con gradientes de 100-0% a 0-100% de ciclohexano/EtOAc, o de 100-0% a 0-100% de pentano/EtOAc o de 100-0% a 70-30% de DCM/MeOH (con o sin adición de NH_3 al 0,1%). La expresión "gel de sílice" se refiere a gel de sílice para cromatografía, 0,035 a 0,070 mm (malla de 220 a 440) (por ejemplo gel de sílice Fluka 60) y una presión aplicada de nitrógeno de hasta 10 psi. En el caso de que se haya utilizado cromatografía de capa fina (CCF), se refiere a gel de sílice CCF con placas, típicamente gel de sílice de 3x6 cm en placas de hoja de aluminio con un indicador fluorescente (254 nm) (por ejemplo Fluka 60778).

30 Purificación mediante HPLC preparativa:

Los compuestos purificados mediante HPLC preparativa se purificaron utilizando una columna C18 de fase inversa (100x22,5 mm d.i., columna Genesis con 7 mm de tamaño de partícula; detección de UV a 230 ó 254 nm, caudal: 5 a 15 ml/min) o una columna de fenilo-hexilo (250x212 mm d.i., columna Gemini con 5 mm de tamaño de partícula; detección de UV a 230 ó 254 nm, caudal: 5 a 20 ml/min), eluyendo con gradientes de 100-0% a 0-100% de agua/acetonitrilo o agua/MeOH que contenía TFA al 0,1% o agua/acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1%. La base libre se liberó dividiendo entre EtOAc y una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. Alternativamente, la base libre se liberó mediante pase por un cartucho Isolute[®] SCX-2, eluyendo con NH_3 y metanol.

40

Reacciones asistidas por microondas:

Se llevaron a cabo experimentos con microondas utilizando un sintetizador Smith o un Biotage InitiatorTM, que utiliza un resonador unimodal y ajuste de campo dinámico, los cuales proporcionan reproducibilidad y control. Pueden alcanzarse temperaturas de entre 40°C y 250°C y presiones de hasta 20 bar.

Se utilizaron todos los solventes y reactivos comerciales sin modificación. Se prepararon reactivos/reactantes no disponibles comercialmente según procedimientos descritos en la literatura.

50 Abreviaturas utilizadas en la sección experimental:

aq. = acuoso

BOC = t-Butoxicarbonilo

bs = singlete ancho (RMN)

55 Cs_2CO_3 = carbonato de cesio

- d = doblete (RMN)
 DCE = 1,2-dicloroetano
 DCM = diclorometano
 DIPEA = diisopropiletilamina
 5 DMA = dimetilacetamida
 DMAP = dimetilaminopiridina
 DMF = dimetilformamida
 DMSO = dimetilsulfóxido eq. = equivalentes
 EtOAc = acetato de etilo
 10 EtOH = etanol h = hora(s)
 HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
 HCl = ácido clorhídrico
 H₂O = agua
 HPLC = cromatografía líquida de alta presión
 15 IPA = isopropanol
 IMS = alcohol metilado industrial
 iPrOH = isopropanol
 CL-EM = cromatografía líquida-espectrometría de masas
 M = molar
 20 m = multiplete (RMN)
 MeOH = metanol mg = miligramo
 MgSO₄ = sulfato de magnesio
 min = minuto(s)
 ml = mililitro
 25 Na₂CO₃ = carbonato sódico
 NaHCO₃ = hidrogenocarbonato sódico
 NaOH = hidróxido sódico
 Na₂SO₄ = sulfato sódico
 NH₄OH = solución de hidróxido amónico
 30 RMN = resonancia magnética nuclear q = cuarteto (RMN)
 Rt = tiempo de retención
 TA = temperatura ambiente t = triplete (RMN)
 TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio
 TBDMS = terc-butildimetilsililo
 35 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano
 CCF = cromatografía de capa fina

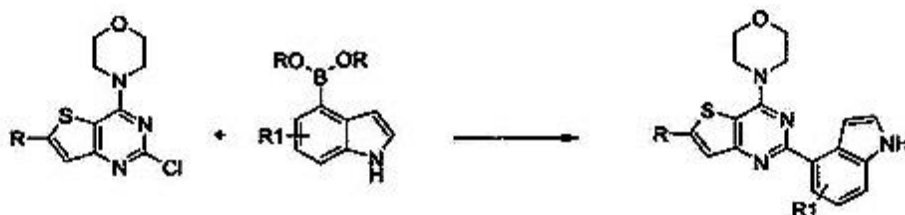
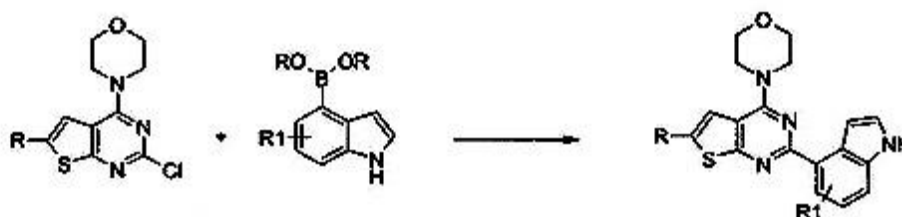
40 Estrategias de síntesis generales

Ejemplo de referencia 1 Formación de ésteres de boronato

45 El éster de boronato formado en el Esquema 1 se preparó de la manera siguiente. A una solución de haluro (1 eq.) y bis(pinacolato) diboro (1,3 eq.) en DMSO se añadieron KOAc (3 eq.) y [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (0,05 eq.). La mezcla se calentó a 90°C hasta completarse la reacción. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna.

50 Ejemplo de referencia 2 Acoplamiento de Suzuki

Las reacciones de acoplamiento de Suzuki ilustradas de manera general en los Esquemas 19 y 20, posteriormente, se llevaron a cabo utilizando uno de los métodos indicados posteriormente. En el caso de que R1=H en estos métodos, se utilizó como reactivo ácido indolborónico.

Esquema 19**Esquema 20**Método A

5 Una mezcla de la 2-cloro-tienopirimidina (1 eq.) apropiada, CsCO₃ (1,5 a 2 eq.), éster de indolboronato (1,2 a 1,5 eq.) o ácido indolborónico (1,2 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,05 a 0,1 eq.) en dioxano/agua (3: 1 ó 2:1) se calentó a 125°C-140°C durante 10 a 50 minutos en un reactor de microondas (sintetizador Smith o CEM Discover). La mezcla resultante se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, la mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolate[®] SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

Método B

15 Una mezcla de la 2-cloro-tienopirimidina (1 eq.) apropiada, Na₂CO₃ (2 eq.), éster de indolboronato o ácido indolborónico (1,5 eq.) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq.) en acetonitrilo/agua (2:1) se calentó a 140°C durante 20 a 50 minutos en un reactor de microondas (sintetizador Smith o CEM Discover). La mezcla resultante se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, la mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolate[®] SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

Método C

25 Una mezcla de la 2-cloro-tienopirimidina (1 eq.) apropiada, Na₂CO₃ (1,5 eq.), éster de indolboronato o ácido indolborónico (1,2 eq.) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0,1 eq.) en acetonitrilo/agua (2:1) se calentó a 140°C durante 10 a 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla resultante se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, la mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolate[®] SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

Método D

40 Una mezcla de la 2-cloro-tienopirimidina (0,1 a 0,2 mmoles) apropiada, K₃PO₄ (0,5 ml de una solución acuosa 1,27 M), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio (II) (0,05 eq.) y éster de indolboronato (1,3 a 1,5 eq.) en dioxano (1 ml) se calentó a 125°C durante 20 a 50 minutos en un reactor de microondas (sintetizador Smith o CEM Discover). La mezcla resultante se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos agrupados

se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron, y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, la mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolate[®] SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

Ejemplo de referencia 3 Método general de desprotección de BOC

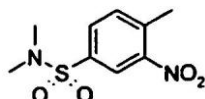
A una solución en DCM de la aminotienopirimidina relevante protegida con BOC se añadió TFA y la solución resultante se agitó a TA durante 30 a 180 min. La mezcla resultante se diluyó con agua y después se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (MgSO_4 o Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío, y después se purificaron mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado. Alternativamente, la mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolate[®] SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH_3 2 M en MeOH. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

Ejemplo de referencia 4 Método general de desprotección de TBDMS

A una solución en THF de la 5-fluoro-1H-indol-4-il-tienopirimidina relevante protegida con TBDMS se añadió TBAF y la solución resultante se agitó a TA durante 30 minutos y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía de columna, proporcionando el producto deseado.

Preparación de intermediarios

Ejemplo de referencia 5



4-N,N-Trimetil-3-nitro-bencenosulfonamida

A una solución de dimetilamina en H_2O (al 40% p/p, 15,0 ml, 120 mmoles) a 0°C se añadió una solución de cloruro de 4-metil-3-nitro-bencenosulfonilo (9,42 g, 40 mmoles) en DCM (60 ml) durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de dejar que se calentase hasta la TA y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 ml) y DCM (40 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, HCl (aq., 0,1 M) y solución hipersalina antes de secarla sobre Na_2SO_4 y evaporarla a sequedad, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (9,13 g, 94%). $[\text{M} + \text{H}]^+$ 244,9

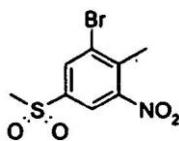
Ejemplo de referencia 6



3-Bromo-4,N,N-trimetil-5-nitro-bencenosulfonamida

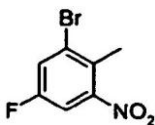
A una solución de 4-N,N-trimetil-3-nitro-bencenosulfonamida (8,57 g, 34,7 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (80 ml) se añadió 1,3-dibromo-[1,3,5]triazinán-2,4,6-triona (5,97 g, 20,8 mmoles) y la mezcla de reacción naranja se agitó a TA durante 16 h. Se añadieron 2 g adicionales de 1,3-dibromo-[1,3,5]triazinán-2,4,6-triona y se continuó la agitación durante 5 h. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y agua y se agitó durante 15 min. El sólido lechoso/blanco resultante se filtró y se lavó con H_2O antes de disolverlo en EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10,41 g, 93%). $[\text{M} + \text{H}]^+$ 323,1 (^{79}Br) 325,0 (^{81}Br)

Ejemplo de referencia 7



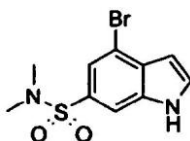
1-Bromo-5-metanosulfonil-2-metil-3-nitrobenceno

- 5 Preparado según el método utilizado en la preparación de 3-bromo-4-N,N-trimetil-5-nitro-bencenosulfonamida utilizando 4-metanosulfonil-1-metil-2-nitrobenceno en lugar de 4-N,N-trimetil-3-nitrobencenosulfonamida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (17,0 g, 85%).
 $[M + H]^+$ 294,1 (^{79}Br) 296,0 (^{81}Br)

10 Ejemplo de referencia 8

1-Bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno

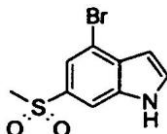
- 15 Preparado según el método utilizado en la preparación de 3-bromo-4-N,N-trimetil-5-nitro-bencenosulfonamida utilizando 4-fluoro-1-metil-2-nitrobenceno en lugar de 4-N,N-trimetil-3-nitrobencenosulfonamida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (68,0 g, 79%).
- 20 RMN δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 2,59 (s, 3H), 7,50 (dd, $J = 2,8, 7,6$, 1H) y 7,58 (dd, $J = 2,9, 7,4$, 1H).

Ejemplo de referencia 9

- 25 Dimetilamida de ácido 4-bromo-1H-indol-6-sulfónico

A una solución de 3-bromo-4-N,N-trimetil-5-nitrobencenosulfonamida (9,15 g, 28,3 mmoles) en dioxano (60 ml) se añadió DMF-DMA (11,3 ml, 84,9 mmoles). La mezcla de reacción rojo profundo se calentó a 80°C durante 24 h, seguido de calentamiento a 90°C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta la TA y se concentró hasta el 50% del volumen, se vertió en H_2O y se extrajo en EtOAc. Se aisló la capa orgánica y se lavó con H_2O , después con solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad, proporcionando 3-bromo-4-(2-dimetilamino-vinil)-N,N-dimetil-5-nitrobencenosulfonamida en forma de un sólido rojo (10,4 g, 91%). A una suspensión de la amida (10,4 g, 25,7 mmoles) y níquel de Raney[®] (suspensión en H_2O , 20 ml) en MeOH:THF (1:1, 200 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (1,9 ml, 38,6 mmoles) a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 40 min.

A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó con EtOAc y H_2O . Se aisló la capa acuosa y después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con H_2O , seguido de solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 y después se evaporaron a sequedad. El sólido rosa resultante se purificó mediante cromatografía de columna y posteriormente se recristalizó a partir de iPrOH y EtOH, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,5 g, 41%). RMN δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 2,72 (s, 6H), 6,70 (m, 1H), 7,49 (t aparente, $J = 2,7$, 1H), 7,68 (d, $J = 1,1, 1,1$, 1H), 7,94 (m, 1H) y 9,04 (bs, 1H).

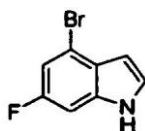
Ejemplo de referencia 10

- 45 4-Bromo-6-metanosulfonil-1H-indol

Preparado según el método utilizado en la preparación de dimetilamida de ácido 4-bromo-1H-indol-6-sulfónico utilizando 1-bromo-5-metanosulfonyl-2-metil-3-nitrobenzene en lugar de 3-bromo-4-N,N-trimetil-5-nitrobenzenosulfonamida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,8 g, 76 %).

5 RMN δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 3,11 (s, 3H), 6,70 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 2,5, 3,0, 1H), 7,81 (d, J = 1,5, 1H), 8,10 (dd, J = 1,0, 2,5 1,5, 1H) y 9,34 (bs, 1H).

Ejemplo de referencia 11

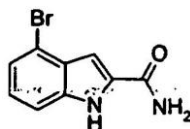


10 4-Bromo-6-fluoro-1H-indol

Preparado según el método utilizado en la preparación de dimetilamida de ácido 4-bromo-1H-indol-6-sulfónico utilizando 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzene en lugar de 3-bromo-4-N,N-trimetil-5-nitrobenzenosulfonamida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,06 g, 33 %).

15 RMN δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 6,57 (t aparente, J = 2,7, 1H), 7,04 (dd, J = 2,1, 9,1, 1H), 7,12 (dd, J = 2,1, 9,1, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H) y 8,25 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 12



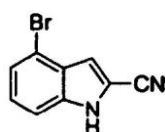
20

Amida de ácido 4-bromo-1H-indol-2-carboxílico

25 Se añadió cloruro de oxalilo (0,9 ml, 10 mmoles) a una suspensión de ácido 4-bromo-1H-indol-2-carboxílico (2,1 g, 8,8 mmoles) en DCM y la mezcla se agitó durante 2 h. La solución formada se añadió gota a gota a una mezcla bajo agitación de amonio (al 37%, 50 ml) y hielo (50 ml). La mezcla resultante se dejó reposar durante 3 días. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc. El sólido de la filtración se disolvió en EtOAc y se agruparon las soluciones orgánicas, se secaron ($MgSO_4$) y después se evaporaron, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (2,1 g, 100%).

30 RMN, δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7,11 (dd, J = 7,5, 8,3, 1H), 7,16 (d, J = 0,9, 1H), 7,25 (dd, J = 0,78, 7,54, 1H) y 7,43 (d, J = 8,3, 1H).

Ejemplo de referencia 13



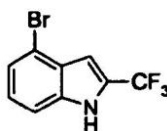
35

4-Bromo-1H-indol-2-carbonitrilo

40 Se añadió oxicloruro de fósforo (1,9 ml, 20 mmoles) a una suspensión de amida de ácido 4-bromo-1H-indol-2-carboxílico (1,32 g, 5,5 mmoles) en tolueno (10 ml) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 45 minutos. Tras el enfriamiento, la mezcla se vertió en una solución acuosa de Na_2CO_3 (sat., 50 ml) y la mezcla se agitó hasta desaparecer la efervescencia. Se separaron las capas, se extrajo la fase acuosa con EtOAc y las capas orgánicas agrupadas se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a sequedad. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título (1,00 g, 82%) en forma de un sólido.

45 RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,22-7,28 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 2H) y 8,79 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 14



31

4-Bromo-2-trifluorometil-1H-indol

5 Una solución de 2-metil-3-bromoanilina (6,05 g, 37 mmoles) en piridina (8 ml) y DCM (150 ml) se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con anhídrido trifluoroacético (11,5 ml, 81,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, después se refrescó con una solución acuosa de cloruro amónico. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad, proporcionando N-(3-bromo-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido blanquecino, que se utilizó sin purificación adicional (10 g).

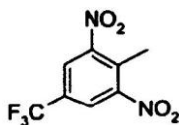
10 NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2,38 (s, 3H), 7,14 (t aparente, J = 8,0, 1H), 7,53 (d, J = 8,0, 1H), 7,66 (d, J = 8,0, 1H) y 7,75 (bs, 1H).

15 Una solución de N-(3-bromo-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (2,1 g, 7,4 mmoles) y peróxido de benzoilo (100 mg) en tetracloruro de carbono (50 ml) se calentó a reflujo bajo irradiación (lámpara de tungsteno de 150 W). A continuación, se añadió gota a gota una solución bromo (0,55 ml, 10,4 mmoles) en tetracloruro de carbono (3 ml) a la solución bajo reflujo y se continuó el calentamiento durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la TA y se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con tiosulfato sódico y se evaporó a sequedad, proporcionando N-(3-bromo-2-bromometilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un residuo marrón que se utilizó sin purificación adicional (2,9 g).

20 NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 4,71 (s, 2H), 7,30 (t aparente, J = 8,0, 1H), 7,55 (d, J = 8,0, 1H), 7,82 (d, J = 8,0, 1H) y 8,79 (bs, 1H).

25 Una solución de N-(3-bromo-2-bromometil-fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (2,9 g) en tolueno (40 ml) se trató con trifetilfosfina (2,3 g, 8,7 mmoles). La solución se agitó a 60°C durante 2 h y después se enfrió a 0°C. El sólido beige que precipitó se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico y después se disolvió en DMF (60 ml) y se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se dividió entre EtOAc y una solución sat. de carbonato sódico. Se aisló la capa orgánica, se secó (MgSO₄) y se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,55 g, 84%).

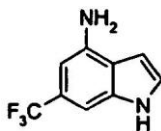
NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,00 (s, 1H), 7,19 (t aparente, J = 7,9, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H) y 8,53 (bs, 1H).

30 Ejemplo de referencia 15

35 2-Metil-1,3-dinitro-5-trifluorometilbenceno

A una solución de 4-metilbenzotrifluoruro (9,51 g, 59,4 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (120 ml) se añadió nitrato potásico (15,0 g, 0,149 moles) y la mezcla resultante se agitó a la TA durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y agua y después se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (13,84 g, 93%).

40 NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2,67 (s, 3H) y 8,27 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 16

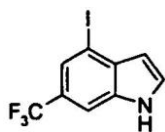
45

6-Trifluorometil-1H-indol-4-ilamina

50 Preparado según el método utilizado en la preparación de dimetilamida de ácido 4-bromo-1H-indol-6-sulfónico utilizando 2-metil-1,3-dinitro-5-trifluorometilbenceno en lugar de 3-bromo-4-N,N-trimetil-5-nitrobenzenosulfonamida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10,7 g, 99 %).

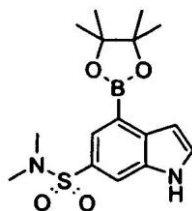
[M + H]⁺ 201,1

55 Ejemplo de referencia 17



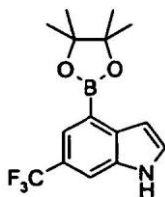
4-Yodo-6-trifluorometil-1H-indol

- 5 A una suspensión de 6-trifluorometil-1H-indol-4-ilamina (10,7 g, 53,4 mmoles) en HCl (aq., al 15%, 240 ml) se añadió una solución de nitrito sódico (5,52 g, 80,1 mmoles) en H₂O (10 ml) lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h antes de añadir una solución de tetrafluoroborato sódico (23,5 g, 0,214 moles) en H₂O (30 ml). Tras agitar durante 15 min., el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con una solución de tetrafluoroborato sódico (aq., sat.) antes de disolver en acetonitrilo (100 ml). Esta solución se añadió lentamente a una suspensión de yoduro sódico (24,0 g, 0,160 moles) en acetonitrilo (100 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró hasta 30% del volumen y se dividió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se aisló y después se lavó sucesivamente con tiosulfato sódico, H₂O y solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El aceite marrón resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título (9,77 g, 59%).
- 10
- 15 [M-H]⁻ =310,1

Ejemplo de referencia 18

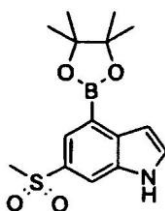
- 20 Dimetilamida de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-1H-indol-6-sulfónico

- Preparado mediante la utilización del método general (Esquema 1). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,85 g, 46 %).
- 25 [M + H]⁺ 350,2 (¹⁰B) 351,2 (¹¹B)

Ejemplo de referencia 19

- 30 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-6-trifluorometil-1H-indol

- Preparado mediante la utilización del método general (Esquema 1). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1,37 g, 92%).
- 35 [M + H]⁺ 311,2 (¹⁰B) 312,2 (¹¹B)

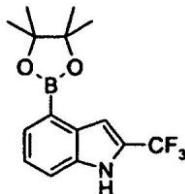
Ejemplo de referencia 20

- 40

6-Metanosulfonil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-1H-indol

Preparado mediante la utilización del método general (Esquema 1). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (2,4 g, 51%).

- 5 RMN δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,36 (s, 12H), 3,18 (s, 3H), 6,87 (m, 1H), 7,73 (t aparente, J = 2,5, 1H), 7,85 (d, J = 1,5, 1H), 8,07 (dd, J = 1,0, 1,5, 1H) y 11,73 (bs, 1H).

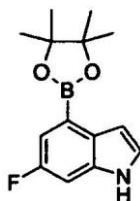
Ejemplo de referencia 21

10

4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-2-trifluorometil-1H-indol

Preparado mediante la utilización del método general (Esquema 1). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,5 g, 55 %).

- 15 RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,40 (s, 12H), 7,33 (dd, J = 7,0, 8,3, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,3, 1H), 7,70 (d, J = 7,0, 1H) and 8,37 (bs, 1H).

Ejemplo de referencia 22

20

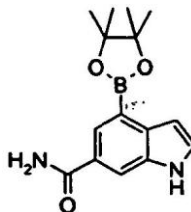
6-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-1H-indol

Preparado mediante la utilización del método general (Esquema 1). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,6 g, 61 %).

- 25 RMN δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 1,39 (s, 12H), 7,02 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 2,4, 9,9, 1H) y 8,16 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 23

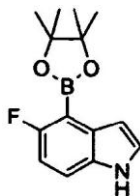
30



Amida de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-1H-indol-6-carboxílico

- 35 Una solución de 4-bromo-1H-indol-6-carbonitrilo (1 g, 4,50 mmoles) en metanol (10 ml) se trató con peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (2,7 ml, 4,95 mmoles) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (5 ml) y después se calentó a 40°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío, obteniendo amida de ácido 4-bromo-1H-indol-6-carboxílico (1,05 g, 97%), que se transformó en el éster borónico del título mediante el método general (Esquema 1) (0,80 g, 67%).
- 40

RMN δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,35 (s, 12H), 6,78 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,94-7,97 (m, 2H), 8,06 (s, 1H) y 11,40 (bs, 1H).

Ejemplo de referencia 24

5

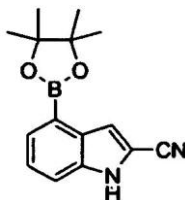
5-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-1H-indol

Una solución de 5-fluoroindol (5 g, 37,0 mmoles) en DMF (40 ml) se trató a 0°C con anhídrido trifluoroacético (6,1 ml, 42,6 mmoles). Tras 30 min., la reacción se vertió en agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y después se secó al vacío. A continuación, el sólido se disolvió en solución acuosa al 10% de NaOH (200 ml) y se calentó bajo reflujo durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se lavó con diclorometano y se acidificó con HCl acuoso. El precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, se introdujo en diclorometano, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. El material resultante (5 g, 75%) se disolvió en metanol (80 ml) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (2 ml) y después se calentó bajo reflujo durante la noche. La reacción se enfrió y se recogió el precipitado resultante, se lavó con agua y se evaporó al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 5-fluoro-1H-indol-3-carboxílico en forma de un sólido de color melocotón (4,5 g, 83%).

Se añadió una solución de tris(trifluoroacetato) de talio (8,45 g, 15,6 mmoles) en TFA (35 ml) a una solución de metil-éster de 5-fluoro-1H-indol-3-carboxílico (2 g, 10,4 mmoles) en TFA (10 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo resultante se suspendió en agua (25 ml) antes de tratarse con una solución de yoduro potásico (5,2 g, 31,3 mmoles) en agua (50 ml). La mezcla de reacción se trató con diclorometano (100 ml) y metanol (5 ml) y el precipitado resultante se separó mediante filtración a través de Celite.

Se separó la capa orgánica, se lavó sucesivamente con solución de tiosulfato sódico y solución hipersalina, se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. El material resultante se disolvió en metanol (60 ml) y se trató con solución acuosa al 40% de NaOH (60 ml) y después se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con DCM/MeOH (proporción 95:5), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando un sólido en bruto. La purificación mediante cromatografía de columna proporcionó 5-fluoro-4-yodo-1H-indol en forma de un sólido marrón pálido (1,05 g, 39%). RMN δ_H (300 MHz, CDCl₃) 6,49-6,52 (m, 1H), 6,95 (dt aparente, J = 0,4, 8,6, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H) y 8,35 (s, 1H).

Una solución de 5-fluoro-4-yodo-1H-indol (261 mg, 1,0 mmol) en dioxano (1 ml) se trató con trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmoles), acetato de paladio (4,5 mg, 0,02 mmoles) y bis(ciclohexil)fosfino-2-bifenilo (28 mg, 0,08 mmoles) y después se calentó a 80°C. Se añadió con una jeringa una solución de pinacolborano (1 M en THF, 2,66 ml, 2,66 mmoles). Tras 30 minutos, se enfrió la mezcla de reacción y después se diluyó con agua (10 ml) y DCM (10 ml). La mezcla resultante se pasó por un cartucho de separación de fases y la capa de diclorometano se evaporó al vacío, obteniendo el compuesto del título, que se utilizó sin purificación posterior.

Ejemplo de referencia 25

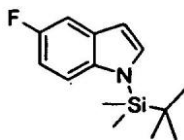
Se añadió gota a gota 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (2,1 ml, 14,5 mmoles) a una mezcla de 4-bromo-1H-indol-2-carbonitrilo (1,27 g, 5,8 mmoles), acetato de paladio (33 mg, 0,145 mmoles), trietilamina (1,21 ml, 8,7 mmoles) y 2-(diclohexilfosfino)bifenilo (203 mg, 0,58 mmoles) en dioxano a 80°C. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h y después se dejó en reposo a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua; después, se aisló la capa orgánica, se secó (MgSO₄) y seguidamente se concentró al vacío. El

material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (1,02 g, 66%).

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,40 (s, 12H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,51 (dt aparente, J = 1,0, 8,3, 1H), 7,67-7,74 (m, 2H) y 8,51 (s, 1H).

5

Ejemplo de referencia 26

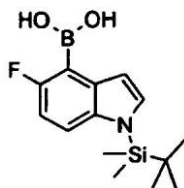


10 1-(terc-Butil-dimetil-silanil)-5-fluoro-1H-indol

A una solución de 5-fluoro-1H-indol (30,0 g, 0,222 mmoles) en THF anhidro (250 ml) se añadió hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral, 10,22 g, 0,255 moles) en partes y se mantuvo la solución a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min., después se añadió una solución de terc-butil-cloro-dimetilsilano (40,15 g, 0,266 moles) en THF anhidro (20 ml) y la solución se agitó a TA durante 25 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas agrupadas se secaron (MgSO₄) y después se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, ciclohexano:DCM 100% hasta 50:50), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (41,2 g, 74%).

20 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,60 (s, 6 H), 0,94 (s, 9 H), 6,58 (dd, J = 3,2, 1,0 Hz, 1 H), 6,87-6,93 (m, 1 H), 7,23 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,24-7,29 (m, 1 H) y 7,41 (m, 1 H).

Ejemplo de referencia 27



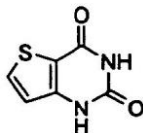
25

Ácido 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-5-fluoro-1H-indol-4-il]borónico

A una solución de 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-5-fluoro-1H-indol (30,0 g, 0,12 moles) en THF anhidro (1.000 ml) se añadieron N,N,N,N'-tetrametiletilendiamina (36,6 ml, 0,241 moles) y una solución de s-butil-litio (1,4 M en ciclohexano, 172 ml, 0,241 mmoles) a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 h y después se añadió gota a gota borato de triisopropilo (37,5 ml, 162,7 mmoles). La solución resultante se agitó a -78°C durante 40 min., y después se dejó que se calentase hasta -20°C. Se añadió una solución acuosa de HCl (2,4 M, 250 ml) y la mezcla resultante se vertió en H₂O. Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. A continuación, el sólido amarillo resultante se cristalizó a partir de DCM y ciclohexano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (25,0 g, 71%).

35 RMN 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 0,62 (s, 6 H), 0,92 (s, 9 H), 6,51 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,79-6,90 (m, 1 H), 7,30-7,36 (m, 1 H) y 7,54 (dd, J = 9,0, 4,6 Hz, 1 H)

40 Ejemplo de referencia 28



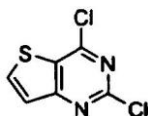
1H-Tieno[3,3-d]pirimidín-2,4-diona

45 Una mezcla de 3-amino-2-tiofencarboxilato de metilo (13,48 g, 85,85 mmoles) y urea (29,75 g, 5 equivalentes) se calentó a 190°C durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción caliente se vertió en solución de hidróxido sódico (2 N, 300 ml) y se eliminó cualquier material insoluble mediante filtración. Seguidamente la mezcla se acidificó hasta pH 6 mediante la adición de HCl concentrado bajo enfriamiento. El precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración y se secó al aire (9,49 g, 66%).

δ H (400 MHz, d_6 DMSO) 11,60-11,10 (2H, br, s), 8,10 (1H, d, J 5,2), 6,90 (1H, d, J 5,2).

Ejemplo de referencia 29

5



2,4-Dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina

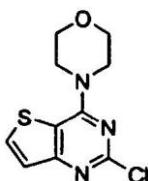
10

A una suspensión de 1H-tieno[3,2-d]pirimidín-2,4-diona (10,0 g, 59,52 mmoles) en acetonitrilo (50 ml) se añadió oxiclورو de fósforo (300 mmoles, 5 equivalentes, 28 ml) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 24 horas en un matraz dotado de un agitador mecánico. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción y se vertió cuidadosamente en hielo-agua (250 ml), manteniendo una temperatura inferior a 20°C. La mezcla se filtró, rindiendo 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina en forma de un sólido blanquecino (9,15 g, 75%).

δ H (400 MHz, $CDCl_3$) 8,13 (1H, d, J 5,5), 7,56 (1H, d, J 5,5).

15

Ejemplo de referencia 30

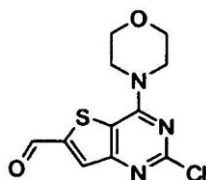


20 2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Una mezcla de 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina (8,68 g, 42,34 mmoles), morfolina (8,11 ml, 2,2 equivalentes) y metanol (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se filtró la mezcla de reacción y se lavó con agua, rindiendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (11,04 g, 100%).

25 δ H (400 MHz, d_6 DMSO) 8,30 (1H, d, J 5,6), 7,40 (1H, d, J 5,6), 3,90 (4H, t, J 4,9), 3,74 (4H, t, J 4,9).

Ejemplo de referencia 31



30

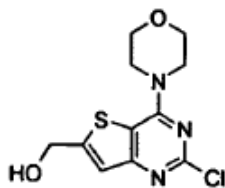
2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-carbaldehído

A una solución de 2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (1,0 g, 3,91 mmoles) en THF anhidro (50 ml) se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (0,68 ml, 4,53 mmoles) y la mezcla resultante se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 1,9 ml, 4,75 mmoles) y la suspensión resultante se dejó que se calentase hasta -30°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se trató con DMF (0,7 ml, 9,04 mmoles) y después se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C antes de añadir una solución acuosa de HCl (0,5 M) y la mezcla se agitó durante 30 min. adicionales. El precipitado que se formó se recogió mediante filtración, se lavó dos veces con agua y después se secó al vacío a 70°C durante 3 h. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1,0 g, 90%).

40

RMN δ H (300 MHz, $DMSO-d_6$) 3,77 (m, 4 H), 3,95 (m, 4 H), 8,29 (s, 1 H) y 10,21 (s, 1 H).

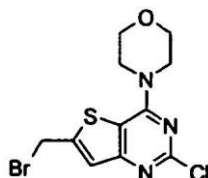
Ejemplo de referencia 32



(2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-il)-metanol

5 A una suspensión de 2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-carbaldehído (3,2 g, 11,31 mmoles) en THF anhidro (100 ml) e IMS (70 ml) se añadió borohidruro sódico (0,47 g, 12,42 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió entre DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se aisló, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con agua, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,9 g, 91%). RMN δH (300 MHz, DMSO-d₆) 3,75 (m, 4 H), 3,89 (m, 4 H), 4,81 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 5,96 (t, J = 5,0 Hz, 1 H) y 7,22 (s, 1 H).

10

Ejemplo de referencia 33

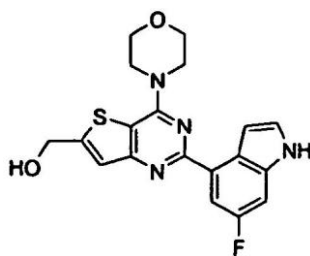
15 6-Bromometil-2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

20 A una solución de (2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-il)-metanol (1,46 g, 5,11 mmoles) en DCM anhidro (30 ml) a 0°C se añadieron trifetilfosfina (1,74 g, 6,64 mmoles) y tetrabromuro de carbono (2,03 g, 6,13 mmoles). La solución marrón resultante se agitó a la TA durante 5 h, antes de añadir cantidades adicionales de trifetilfosfina y tetrabromuro de carbono (0,4 g y 0,34 g, respectivamente) y se continuó la agitación a la TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadieron DCM y EtOAc. El precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración y se secó al aire, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,82 g, 46%).

20

[M + H]⁺ 348,1 (⁷⁹Br) 350,1 (⁸¹Br)

25

Ejemplo de referencia 34

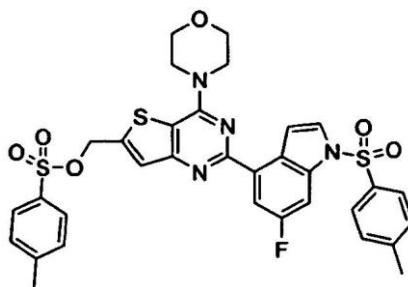
30

[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-il)-metanol

Preparado mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A del Ejemplo de referencia 2. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (1,2 g, 40%). RMN δH (300 MHz, DMSO-d₆) 3,83 (m, 4 H), 4,00 (m, 4 H), 4,85 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 5,92 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 2,7, 9,5 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,41-7,47 (m, 2 H), 7,90 (dd, J = 2,7, 11,5 Hz, 1 H) y 11,30 (bs, 1 H).

35

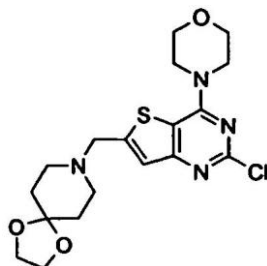
Ejemplo de referencia 35



2-[6-Fluoro-1-(toluén-4-sulfonil)-1H-indol-4-il]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil-éster de ácido toluén-4-sulfónico

5 A una suspensión de [2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-il]-metanol (0,54 g, 1,41 mmoles) en THF anhidro (20 ml) y DMF (5 ml) se añadieron hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral, 0,34 g, 8,5 mmoles). La mezcla resultante se agitó a TA durante 10 minutos, después se añadió cloruro de p-
 10 toluenosulfonilo (1,08 g, 5,66 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 3 h. La solución resultante se dividió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La capa orgánica se aisló, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,60 g, 62%).
 15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 2,35 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,89 (m, 4 H), 4,01 (m, 4 H), 5,33 (s, 2 H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,34 (m, 3 H), 7,63 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,81-7,86 (m, 3 H) y 7,98 (dd, J = 10,6, 2,5 Hz, 1 H).

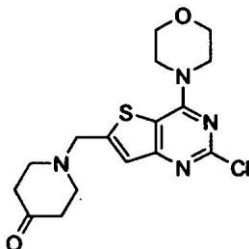
Ejemplo de referencia 36



8-(2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decano

25 A una solución de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (1,00 g, 2,87 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decano (1,06 ml, 8,62 mmoles) y carbonato de cesio (1,8 g, 5,75 mmoles). La mezcla resultante se agitó a TA durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido naranja (0,97 g, 82%).
 [M+H]⁺ 411,2

Ejemplo de referencia 37



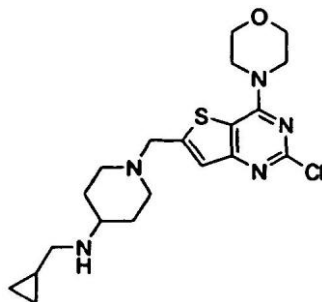
1-(2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-4-ona

35 A una solución de 8-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decano (0,97 g, 2,36 mmoles) en 1,4-dioxano (16 ml) se añadió lentamente HCl concentrado (24 ml) y la solución resultante se agitó

a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se ajustó el pH a 12 mediante adición cuidadosa de una solución acuosa de NaOH (al 50% p/v). Se añadió EtOAc, se separaron las capas y se extrajo adicionalmente la capa acuosa con EtOAc. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (Na₂SO₄) y después se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,9 g, 100%).

5 [M + H]⁺ 367,3

Ejemplo de referencia 38



10

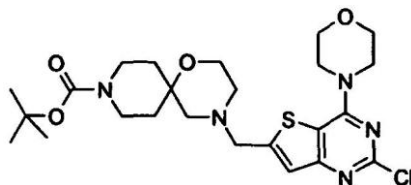
[1-(2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-4-il]-ciclopropilmetil-amina

A una solución de 1-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-4-ona (0,2 g, 0,545 mmoles) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se añadió ciclopropanometilamina (71 ml, 0,812 mmoles) y triacetoxiborohidruro sódico (0,15 g, 0,71 mmoles). La suspensión resultante se agitó a TA durante 17 h y después se diluyó con agua y DCM. Se separó la capa acuosa y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos agrupados se secaron (Na₂SO₄) y después se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,10 g, 44%).

15

[M]⁺ 422,3

20 Ejemplo de referencia 39



25 terc-Butil-éster de ácido 4-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5,5]undecán-9-carboxílico

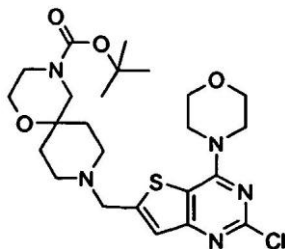
A una suspensión de 2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-carbaldehído (100 mg, 0,352 mmoles) en dicloroetano (10 ml) se añadieron terc-butil-éster de ácido 1-oxa-4,9-diaza-spiro[5,5]undecán-9-carboxílico (110 mg, 0,376 mmoles) y triacetoxiborohidruro sódico (113 mg, 0,533 mmoles) y la solución resultante se agitó a TA durante 3 h. La reacción se refrescó con agua y se cargó en un cartucho Isolute[®] SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (98 mg, 53%).

30

[M + H]⁺ 524,3

35

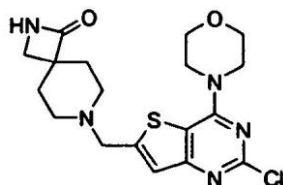
Ejemplo de referencia 40



terc-Butil-éster de ácido 9-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5,5]undecán-4-carboxílico

- 5 Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 4-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5,5]undecán-9-carboxílico utilizando terc-butil-éster de ácido 1-oxa-4,9-diaza-spiro[5,5]undecán-4-carboxílico en lugar de terc-butil-éster de ácido 4-etoxi-4-metilaminometil-piperidín-1-carboxílico. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (110 mg, 60 %).
[M + H]⁺ 524,3

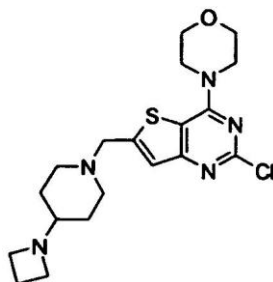
10 Ejemplo de referencia 41



15 7-(2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-2,7-diaza-spiro[3,5]nonán-1-ona

- 20 A una solución de terc-butil-éster de ácido 1-oxo-2,7-diaza-spiro[3,5]nonán-7-carboxílico (150 mg, 0,624 mmoles) en DCM (6 ml) se añadió TFA (3 ml) y la solución resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción en bruto se cargó en un cartucho Isolute[®] SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH, proporcionando 2,7-diaza-spiro[3,5]nonán-1-ona en forma de un aceite incoloro. A una suspensión de 2,7-diaza-spiro[3,5]nonán-1-ona (0,624 mmoles) en dicloroetano (13 ml) se añadieron 2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-carbaldehído (130 mg, 0,458 mmoles) y triacetoxiborohidruro sódico (146 mg, 0,689 mmoles) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 18 h. La reacción se refrescó con agua y se cargó en un cartucho Isolute[®] SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (93 mg, 50%).
[M + H]⁺ 408,2

30 Ejemplo de referencia 42



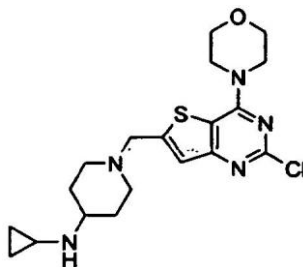
6-(4-Azetidín-1-il-piperidín-1-ilmetil)-2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

35 Método A:

- 40 Preparado según el método utilizado en la preparación de [1-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-4-il]-ciclopropilmetilamina utilizando hidrocloreuro de azetidina en lugar de ciclopropanometilamina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido naranja (102 mg, 57%).
[M + H]⁺ 408,2

Método B:

- 45 Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 4-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5,5]undecán-9-carboxílico utilizando 4-azetidín-1-il-piperidina en lugar de terc-butil-éster de ácido 4-etoxi-4-metilaminometil-piperidín-1-carboxílico. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (219 mg, 48%).
[M + H]⁺ 408,2

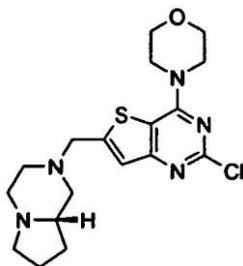
Ejemplo de referencia 43

5

1-(2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-4-il]-ciclopropilamina

Preparado según el método utilizado en la preparación de [1-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-4-il]-ciclopropilmetilamina utilizando ciclopropilamina en lugar de ciclopropanometilamina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (38 mg, 17 %).
 [M + H]⁺ 408,2

10

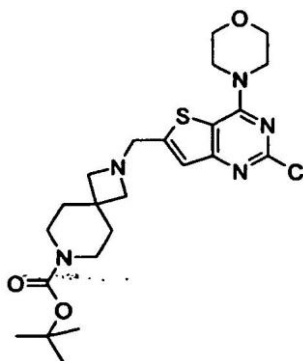
Ejemplo de referencia 44

15

2-Cloro-6-[(S)-1-(hexahidro-pirroló[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

A una solución de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (150 mg, 0,43 mmoles) en DMF (4 ml) se añadieron (S)-octahidro-pirroló[1,2-a]pirazina (81 mg, 0,642 mmoles) y carbonato potásico (117 mg, 0,847 mmoles). La mezcla resultante se agitó a TA durante 17 h y después se concentró al vacío. El residuo resultante se trituró con agua, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (130 mg, 77%).
 [M + H]⁺ 394,3

20

25 Ejemplo de referencia 45

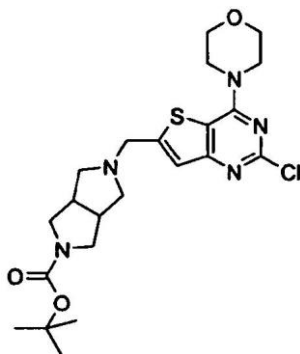
30

terc-Butiléster de ácido 2-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-2,7-diaza-spiro[3.5]nonán-7-carboxílico

Preparado según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-6-[(S)-1-(hexahidro-pirroló[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando hidrocloreuro de terc-butil-éster de ácido 2,7-diaza-spiro[3.5]nonán-7-

carboxílico en lugar de (S)-octahidro-pirroló[1,2-a]pirazina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (209 mg, 84%).
 $[M + H]^+$ 494,3

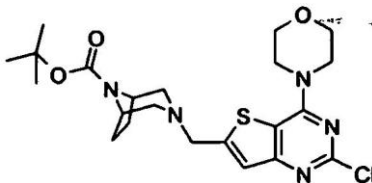
5 Ejemplo de referencia 46



10 terc-Butil-éster de ácido 5-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-carboxílico

15 A una solución de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (175 mg, 0,50 mmoles) en DMF (5 ml) se añadieron terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (160 mg, 0,754 mmoles) y carbonato potásico (136 mg, 0,984 mmoles). La suspensión resultante se agitó a TA durante 2 h y después se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se aisló, después se lavó con solución hipersalina, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (218 mg, 90%).
 $[M + H]^+$ 480,3

20 Ejemplo de referencia 47



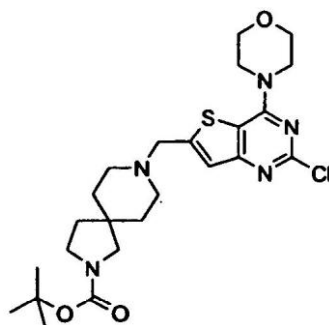
25 terc-Butil-éster de ácido 3-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octán-8-carboxílico

Método A:

30 Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 5-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-carboxílico utilizando terc-butil-éster de ácido 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octán-8-carboxílico en lugar de terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (103 mg, 74 %).
 $[M + H]^+$ 480,3

35 Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 4-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]undecán-9-carboxílico utilizando terc-butil-éster de ácido 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octán-8-carboxílico en lugar de terc-butil-éster de ácido 4-etoxi-4-metilaminometil-piperidín-1-carboxílico. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (245 mg, 58%).
 $[M + H]^+$ 480,3

40 Ejemplo de referencia 48

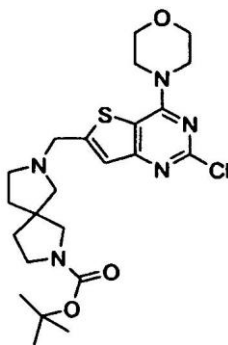


5 tert-Butil-éster de ácido 8-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-2,8-diaza-spiro[4.5]decán-2-carboxílico

Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 5-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico utilizando hidrocloreto de terc-butil-éster de ácido 2,8-diaza-spiro[4.5]decán-2-carboxílico en lugar de terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (104 mg, 71 %).

10 $[M + H]^+$ 508,3

Ejemplo de referencia 49

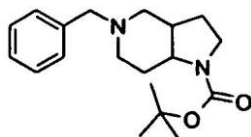


15 tert-Butil-éster de ácido 7-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-2,7-diaza-spiro[4.4]nonán-2-carboxílico

20 Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 5-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico utilizando hidrocloreto de terc-butil-éster de ácido 2,7-diaza-spiro[4.4]nonán-2-carboxílico en lugar de terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (96 mg, 67%).

$[M + H]^+$ 494,3

25 Ejemplo de referencia 50



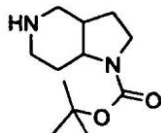
terc-Butil-éster de ácido 5-bencil-octahidro-pirrol[3,2-c]piridín-1-carboxílico

30 A una solución de terc-butil-éster de ácido 2,3-dihidro-pirrol[3,2-c]piridín-1-carboxílico (1,0 g, 4,2 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) se añadió bromuro de bencilo y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el aceite negro resultante se disolvió en MeOH (50 ml). A esta solución se añadió lentamente borohidruro sódico (1,2 g, 32,0 mmoles) durante 10 min y después la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2,5 h. Tras enfriar hasta la TA, la mezcla de reacción se concentró al vacío antes de añadir EtOAc y una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se aisló la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (0,78 g, 59%).

[M + H]⁺ 317,2

Ejemplo de referencia 51

5

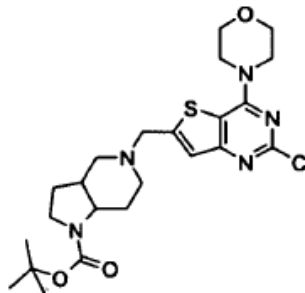


terc-Butil-éster de ácido octahidro-pirrolo[3,2-c]piridín-1-carboxílico

10 A una solución de terc-butil-éster de ácido (5-bencil-octahidro-pirrolo[3,2-c]piridín-1-carboxílico) (777 mg, 2,46 mmoles) en IMS (20 ml) se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (al 5%, 50 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a TA durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color pajizo (550 mg, 99%).
[M + H]⁺ 227,3

15

Ejemplo de referencia 52



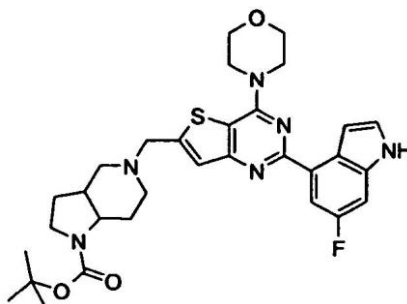
20 terc-Butil-éster de ácido 5-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-octahidro-pirrolo[3,2-c]piridín-1-carboxílico

Preparado según el método utilizado en la preparación de 8-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decano utilizando terc-butil-éster de ácido octahidro-pirrolo[3,2-c]piridín-1-carboxílico en lugar de 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decano. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (153 mg, 90%).
[M + H]⁺ 494,1

25

Ejemplo de referencia 53

30



terc-Butil-éster de ácido 5-[2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-octahidro-pirrolo[3,2-c]piridín-1-carboxílico

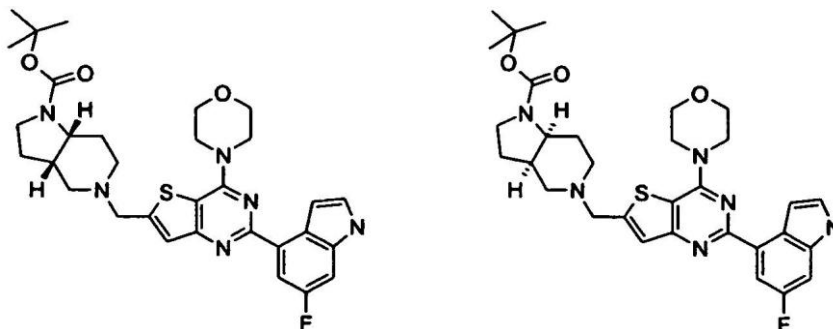
35

Preparado mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A del Ejemplo de referencia 2, anteriormente. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (105 mg, 51%).

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,46 (s, 9 H), 1,71-1,85 (m, 2 H), 1,96-2,19 (m, 3 H), 2,21-2,31 (m, 2 H), 2,40-2,50 (m, 1 H), 2,71-2,92 (m, 2 H), 3,32-3,41 (m, 1 H), 3,45-3,58 (m, 1 H), 3,80 (d, $J = 9,80$ Hz, 2 H), 3,92 (t, $J = 4,7$ Hz, 4 H), 4,08 (t, $J = 4,7$ Hz, 4 H), 7,13-7,18 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,96 (dd, $J = 11,2, 2,3$ Hz, 1 H) y 8,32 (bs, 1 H).

5

Ejemplo de referencia 54



10 terc-Butil-éster de ácido (3aS,7aR)-5-[2-(6-fluoro-1H-indol-4-yl)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-octahidro-pirrol[3,2-c]piridín-1-carboxílico y

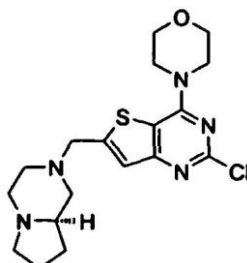
terc-butil-éster de ácido (3aR,7aS)-5-[2-(6-fluoro-1H-indol-4-yl)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-octahidro-pirrol[3,2-c]piridín-1-carboxílico

15

Tras el acoplamiento de Suzuki, se separaron los dos enantiómeros mediante HPLC quiral utilizando una columna Chiralpak[®] IA (250x20 mm d.i., columna con 5 mm de tamaño de partícula, detección de UV a 254 nm, caudal: 9 ml/min), eluyendo con 100% de EtOH que contenía dietilamina al 0,1%. 100 mg disueltos en 4 ml de solvente de elución (volumen de inyección: 1.500 μ l, sensibilidad: 0,04) proporcionaron los compuestos del título en forma de dos enantiómeros diferentes. Ambos enantiómeros presentan datos analíticos idénticos a los obtenidos para la mezcla racémica

20

Ejemplo de referencia 55



25

2-Cloro-6-[(R)-1-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

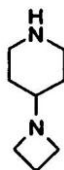
Preparado según el método utilizado en la preparación de terc-butil-éster de ácido 5-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico utilizando terc-butil-éster de ácido (R)-octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina en lugar de terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (90 mg, 61 %).

30

$[M + H]^+$ 394,0

Ejemplo de referencia 56

35

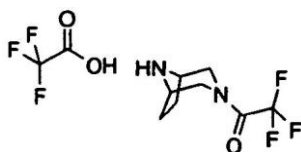


4-Azetidín-1-il-piperidina

5 A una solución de terc-butil-éster de ácido 4-oxo-piperidín-1-carboxílico (1,75 g, 8,88 mmoles) en dicloroetano (80 ml) se añadió azetidina (0,6 g, 10,53 mmoles) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió traicetoxiborohidruro sódico (3,9 g, 18,44 mmoles) y la solución resultante se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se dividió entre agua y DCM y se separaron las capas. La capa orgánica se extrajo con DCM y las capas acuosas agrupadas se concentraron al vacío. El semisólido blanco resultante se suspendió en DCM y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas se mezclaron por completo, se aisló la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío, proporcionando terc-butil-éster de ácido 4-azetidín-1-il-piperidín-1-carboxílico en forma de un sólido blanco (2,0 g, 95%). La desprotección de BOC del terc-butil-éster de ácido 4-azetidín-1-il-piperidín-1-carboxílico (400 mg, 1,67 mmoles) utilizando TFA:DCM (1:4) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (185 mg, 79%).

10 RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,04-1,16 (m, 2 H), 1,68 (d, J = 12,8 Hz, 2 H), 1,98-2,08 (m, 3 H), 2,55 (td, J = 12,1,2,6 Hz, 2 H), 3,06 (dt, J = 12,8,3,6 Hz, 2 H) y 3,15 (t, J = 6,9 Hz, 4 H).

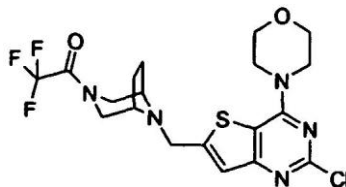
15 Ejemplo de referencia 57



20 A una solución de terc-butil-éster de ácido 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octán-8-carboxílico (212 mg, 1,0 mmol) en DCM (4 ml) se añadió trietilamina (208 ml, 1,5 mmoles) y anhídrido trifluoroacético (169 ml, 1,2 mmoles) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando terc-butil-éster de ácido 3-(2,2,2-trifluoroacetyl)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octán-8-carboxílico en forma de un aceite incoloro. A una solución de terc-butil-éster de ácido 3-(2,2,2-trifluoroacetyl)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octán-8-carboxílico en DCM (4 ml) se añadió TFA (1 ml) y la solución se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (212 mg, 66%).

25 RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,92-2,04 (m, 2 H), 2,27 (m, 2 H), 3,40 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 3,83 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 3,93 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 4,22 (m, 2 H), 4,47 (d, J = 14,6 Hz, 1 H); 8,68 (bs, 1 H) y 8,90 (bs, 1 H).

30 Ejemplo de referencia 58

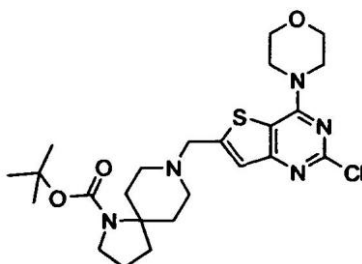


35 1-[8-(2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octán-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona

A una solución de sal de 1-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona ácido trifluoroacético (106 mg, 0,33 mmoles) en THF (5 ml) se añadieron trietilamina (161 ml, 1,16 mmoles) y 6-bromometil-2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg, 0,29 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 17 h y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (98 mg, 71 %).

40 RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,67-1,73 (m, 2 H), 1,98-2,06 (m, 2 H), 3,11 (d, J = 12,6 Hz, 1 H), 3,28 (bs, 1 H), 3,34 (bs, 1 H), 3,48 (d, J = 12,6 Hz, 1 H), 3,65 (d, J = 12,6 Hz, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,80-3,85 (m, 4 H), 3,95-4,00 (m, 4 H), 4,16 (d, J = 12,8 Hz, 1 H) y 7,13 (s, 1 H).

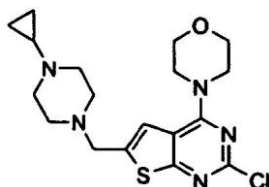
45 Ejemplo de referencia 59



5 terc-Butil-éster de ácido 8-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-1,8-diaza-spiro[4.5]decán-1-carboxílico

Preparado según el método utilizado en la preparación de [1-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-4-il]-ciclopropilmetilamina utilizando terc-butil-éster de ácido 1,8-diaza-spiro[4.5]decán-1-carboxílico en lugar de ciclopropanometilamina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (184 mg, 45 %).
 10 RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,22-1,31 (m, 2 H), 1,51 (m, 9 H), 1,72 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H), 2,18 (m, 2 H), 2,68 (m, 1 H), 2,90 (m, 3 H), 3,42 (m, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 3,84 (s, 4 H), 3,98 (m, 4 H) y 7,11 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 60

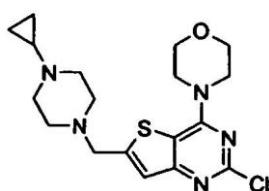


15 2-Cloro-6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina

Una mezcla de 2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[2,3-d]pirimidín-6-carbaldehído (254 mg), di-HCl de 1-ciclopropil-piperazina (264 mg), triacetoxiborohidruro sódico (619 mg) y ortoformato de trimetilo (968 ml) se agitó en 1,2-dicloroetano anhidro (25 ml) durante 12 horas a temperatura ambiente y después se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con solución al 50% de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se eliminaron los solventes al vacío, proporcionando un residuo que se purificó utilizando cromatografía flash de sílice, rindiendo el compuesto del título (217 mg) en forma de sólido "buff".

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0,37 (m, 4H); 1,51 (m, 1H); 2,59 (m, 8H); 3,63 (s, 2H); 3,77 (m, 4H); 3,85 (m, 4H); 7,02 (s, 1H).

25 Ejemplo de referencia 61

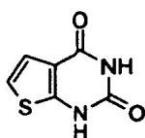


30 2-Cloro-6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Una mezcla de 2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-carbaldehído (254 mg) y diHCl de 1-ciclopropil-piperazina (352 mg) se hizo reaccionar bajo condiciones de aminación reductora descritas para 2-cloro-6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina, proporcionando el compuesto del título (279 mg) en forma de un sólido blanco.

35 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0,40 (m, 4H); 1,65 (m, 4H); 2,63 (m, 8H); 3,81 (s, 2H); 3,86 (m, 4H); 4,01 (m, 4H); 7,18 (s, 1H).

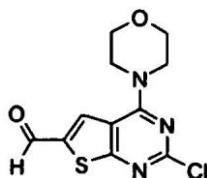
Ejemplo de referencia 62



1H-Tieno[2,3-d]pirimidín-2,4-diona

5 A una solución bajo agitación de metil-2-aminotiofén-3-carboxilato (10,0 g, 63,7 mmoles) en diclorometano anhidro (270 ml) enfriada a -78°C se añadió gota a gota isocianato de clorosulfonilo (7,6 ml, 87,2 mmoles) durante 25 minutos. La temperatura se incrementó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 40 minutos. Se redujo el volumen de la mezcla de reacción mediante evaporación. El sólido en bruto resultante se trató con ácido clorhídrico 6 M (250 ml) y se calentó a 100°C durante 35 minutos. La mezcla de reacción fría se neutralizó a pH 3 con carbonato sódico sólido. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, proporcionando metil-éster de ácido 3-ureido-tiofén-2-carboxílico (13,5 g).

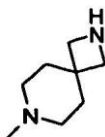
15 A una suspensión bajo agitación de metil-éster de ácido 3-ureido-tiofén-2-carboxílico (13,5 g, 67,5 mmoles) en 2-propanol (100 ml) se añadió hidróxido sódico (5,5 g, 137,5 mmoles) en agua (40 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción fría se vertió sobre solución 2 M de hidróxido sódico (100 ml) y se acidificó a pH 3 con la adición cuidadosa de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se filtró bajo vacío, se lavó con agua y se secó, proporcionando 1H-tieno[2,3-d]pirimidín-2,4-diona (8,83 g).

Ejemplo de referencia 63

20

2-Cloro-4-morfólin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidín-6-carbaldehído

25 Preparado a partir de 1H-tieno[2,3-d]pirimidín-2,4-diona utilizando los mismos procedimientos descritos para 1H-tieno[3,2-d]pirimidín-2,4-diona.

Ejemplo de referencia 64

30

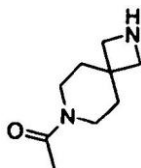
7-Metil-2,7-diaza-spiro[3.5]nonano

35 A una solución de hidrocloreto de terc-butil-éster de ácido 2,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-carboxílico (100 mg, 0,381 mmoles) en DCE (10 ml) se añadió una solución acuosa de formaldehído (al 37% p/p, 40 ml, 0,537 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 10 minutos, después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (121 mg, 0,571 mmoles) y se continuó la agitación durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción antes de cargarla en un cartucho Isolute® SCX-2. Se lavó el cartucho con MeOH, después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH, proporcionando terc-butil-éster de ácido 7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-carboxílico. A una solución de terc-butil-éster de ácido 7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-carboxílico (5 ml) se añadió TFA (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (45 mg, 84%).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,81 (m, 4 H), 2,22 (s, 3 H), 2,28 (m, 2 H), 3,22 (bs, 4 H) y 3,38 (bs, 2 H).

40

Ejemplo de referencia 65

45

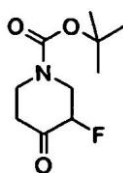


1-(2,7-Diaza-spiro[3.5]non-7-il)-etanona

5 A una solución de terc-butil-éster de ácido 2,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-carboxílico (70 mg, 0,309 mmoles) en DCM (3 ml) se añadió cloruro de acetilo (32 ml, 0,450 mmoles) y trietilamina (54 ml, 0,526 mmoles). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 y se lavó con MeOH, después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH, proporcionando terc-butil-éster de ácido 7-acetil-2,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-carboxílico. A una solución de terc-butil-éster de ácido 7-acetil-2,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-carboxílico en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (41 mg, 79%).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,69-1,79 (m, 2 H), 1,78-1,83 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 3,32-3,37 (m, 2 H), 3,39-3,45 (m, 2 H) y 3,37-3,57 (m, 4 H).

Ejemplo de referencia 66

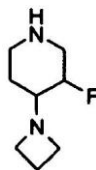


15 tert-Butil-éster de ácido 3-fluoro-4-oxo-piperidín-1-carboxílico

20 A una solución de terc-butil-éster de ácido 4-oxo-piperidín-1-carboxílico (2,5 g, 12,55 mmoles) en DMF anhidro (5 ml) se añadió clorotrimetilsilano (1,95 ml, 15,37 mmoles) y trietilamina (4,18 ml, 30,0 mmoles). La mezcla lechosa resultante se calentó a 80°C durante 17 h y después se enfrió hasta la TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando terc-butil-éster de ácido 4-trimetilsilaniloxi-3,6-dihidro-2H-piridín-1-carboxílico en forma de un aceite amarillo pálido (1,86 g, 55%). A una solución de terc-butil-éster de ácido 4-trimetilsilaniloxi-3,6-dihidro-2H-piridín-1-carboxílico (1,86 g, 6,852 mmoles) en acetonitrilo (80 ml) se añadió Selectfluor™ (2,7 g, 7,622 mmoles) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,13 g, 76%).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,46-1,54 (s, 9 H), 2,42-2,65 (m, 3 H), 3,19-3,33 (m, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 4,45 (m, 1 H) and 4,83 (dt, J = 47,8, 7,8 Hz, 1 H).

Ejemplo de referencia 67

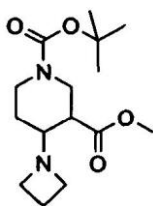


35 (±)-(cis)-4-Azetidín-1-il-3-fluoro-piperidina

40 Preparada según el método utilizado en la preparación de 7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]nonano utilizando terc-butil-éster de ácido 3-fluoro-4-oxo-piperidín-1-carboxílico en lugar de formaldehído y azetidina en lugar de hidrocloreto de terc-butil-éster de ácido 2,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-carboxílico. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (205 mg, 56%).

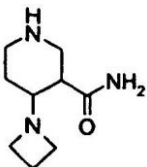
45 Al producto en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (205 mg, 56%).

Ejemplo de referencia 68

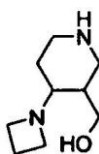


3-metil-éster de 1-terc-butil-éster de ácido (±)-4-azetidín-1-il-piperidín-1,3-dicarboxílico

- 5 A una solución de 3-metil-éster de terc-butil-éster de ácido 4-oxo-piperidín-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,389 mmoles) en DCE (11 ml) se añadió azetidina (33 mg, 0,578 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 10 min., después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (132 mg, 0,623 mmoles) y se continuó la agitación durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción antes de cargarla en un cartucho Isolute® SCX-2. El cartucho se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (102 mg, 88%).
- 10 [M + H]⁺ 299,2

Ejemplo de referencia 69

- 15 Amida de ácido (±)-(cis)-4-azetidín-1-il-piperidín-3-carboxílico y
amida de ácido (±)-(trans)-4-azetidín-1-il-piperidín-3-carboxílico
- 20 A una solución de 3-metil-éster de terc-butil-éster de ácido 4-azetidín-1-il-piperidín-1,3-dicarboxílico (0,66 g, 2,21 mmoles) en DMF (13 ml) se añadió formamida (370 ml, 9,32 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C y se añadió una solución de metóxido sódico en MeOH (al 25% p/p, 330 ml, 1,44 mmoles) bajo calentamiento durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a la TA y después se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2. Se lavó el cartucho con MeOH, después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH, proporcionando terc-butil-éster de ácido 4-azetidín-1-il-3-carbamoil-piperidín-1-carboxílico. A una solución de terc-butil-éster de ácido 4-azetidín-1-il-3-carbamoil-piperidín-1-carboxílico en DCM (40 ml) se añadió TFA (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH, proporcionando una mezcla 1:1 cis:trans del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (280 mg, 69%).
- 25 [M + H]⁺ 184,3
- 30

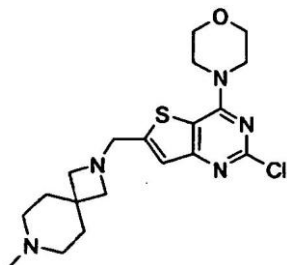
Ejemplo de referencia 70

- 35 (±)-(cis)-(4-Azetidín-1-il-piperidín-3-il)-metanol y
(±)-(trans)-(4-azetidín-1-il-piperidín-3-il)-metanol
- 40 A una solución de 3-metil-éster de terc-butil-éster de ácido 4-azetidín-1-il-piperidín-1,3-dicarboxílico (373 mg, 1,25 mmoles) en DCM anhidro (10 ml) se añadió lentamente una solución de hidruro de diisobutil-aluminio en hexanos (1 M, 3,8 ml, 3,8 mmoles) a -70°C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta -10°C durante 90 min., y después se agitó a la TA durante 15 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción antes de cargarla en un cartucho Isolute® SCX-S. Se lavó el cartucho con MeOH, después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH, proporcionando terc-butil-éster de ácido 4-azetidín-1-il-3-hidroximetil-piperidín-1-carboxílico. A una solución de terc-butil-éster de ácido 4-azetidín-1-il-3-hidroximetil-piperidín-1-carboxílico en DCM (10 ml) se añadió TFA (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2, se lavó con MeOH y
- 45

después se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, proporcionando una mezcla 1:1 cis:trans del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (188 mg, 88%).

$[\text{M} + \text{H}]^+$ 171,1

5 Ejemplo de referencia 71

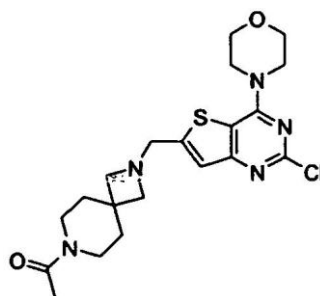


2-Cloro-6-(7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

- 10 A una solución de 2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-carbaldehído (72 mg, 0,254 mmoles) en DCE (7 ml) se añadió 7-metil-2,7-diaza-spiro[3,5]nonano (45 mg, 0,321 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 10 min., después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (81 mg, 0,382 mmoles) y se continuó la agitación durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la solución resultante se cargó en un cartucho Isolute[®] SCX-2. El cartucho se lavó con MeOH y el producto deseado se eluyó con NH_3 2 M en MeOH y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (31 mg, 30%).

$[\text{M} + \text{H}]^+$ 408,2

20 Ejemplo de referencia 72

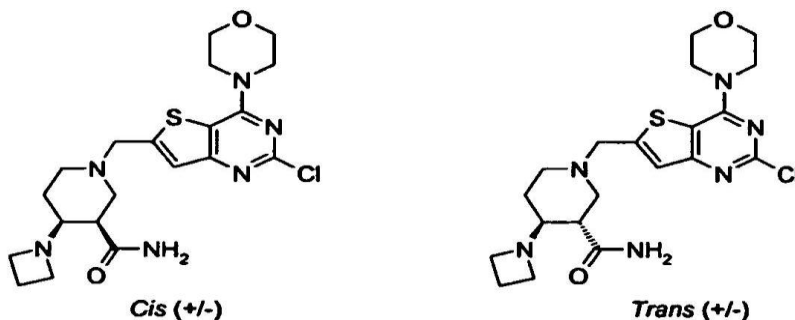


1-[2-(2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-2,7-diaza-spiro[3,5]non-7-il]etanona

- 25 Preparado según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-6-(7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando 1-(2,7-diaza-spiro[3.5]non-7-il)-etanona en lugar de 7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]nonano. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (47 mg, 61%).

$[\text{M} + \text{H}]^+$ 436,5

30 Ejemplo de referencia 73



Amida de ácido (±)-(cis)-4-azetidín-1-il-1-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-3-carboxílico y

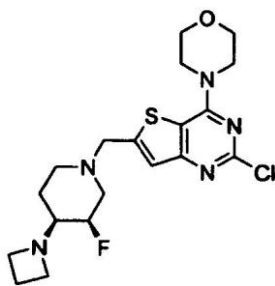
5 amida de ácido (±)-(trans)-4-azetidín-1-il-1-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-3-carboxílico

Preparado según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-6-(7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando amida de ácido 4-azetidín-1-il-piperidín-3-carboxílico en lugar de 7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]nonano. Se separaron los compuestos del título mediante cromatografía de columna. Amida de ácido (±)-(cis)-4-azetidín-1-il-1-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-3-carboxílico: sólido pardo (62 mg, 10%).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,51-1,73 (m, 2 H), 2,00-2,12 (m, 3 H), 2,15 (dd, J = 11,4, 3,1 Hz, 1 H), 2,22-2,30 (m, 1 H), 2,47 (m, 1 H), 2,93 (bd, J = 11,4 Hz, 1 H), 3,16-3,28 (m, 4 H), 3,56 (dt, J = 11,3, 2,3 Hz, 1 H), 3,76-3,88 (m, 6H), . 93-3,98 (m, 4 H), 5,46-5,51 (m, 1 H), 7,13 (s, 1 H) y 9,07 (bs, 1 H). Amida de ácido (±)-(trans)-4-azetidín-1-il-1-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-3-carboxílico: sólido blanco (153 mg, 25%).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,48-1,54 (m, 1 H), 1,78-1,83 (m, 1 H), 1,98-2,06 (m, 2 H), 2,30-2,35 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,53-2,60 (m, 2 H), 2,72 (m, 1 H), 2,91 (dd, J = 11,6, 3,5 Hz, 1 H), 3,20-3,27 (m, 4 H), 3,79 (d, J = 2,4 Hz, 2 H), 3,84 (m, 4 H), 3,94-3,99 (m, 4 H), 5,46 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H) y 7,75 (bs, 1 H).

20 Ejemplo de referencia 74



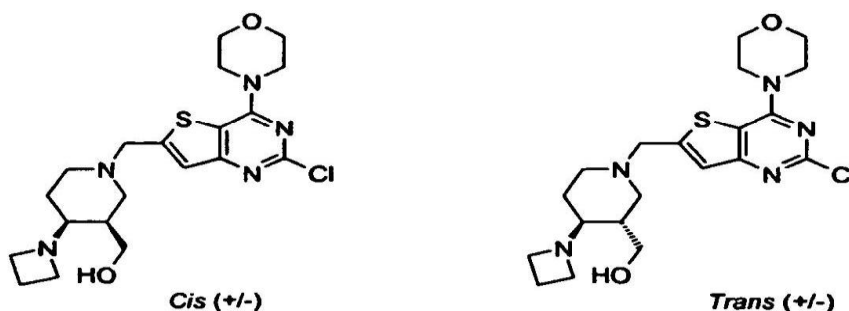
25 6-((cis)-4-Azetidín-1-il-3-fluoro-piperidín-1-ilmetil)-2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparado según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-6-(7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando (cis)-4-azetidín-1-il-3-fluoropiperidina en lugar de 7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]nonano. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (284 mg, 57 %).

[M + H]⁺ 426,5

30

Ejemplo de referencia 75



35 (±)-[(cis)-4-Azetidín-1-il-1-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-3-il]-metanol y

(±)-[(trans)-4-azetidín-1-il-1-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-3-il]-metanol

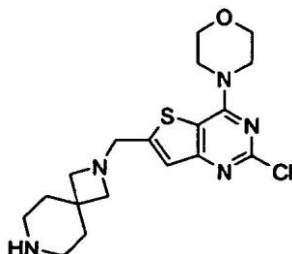
40 Preparado según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-6-(7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando (4-azetidín-1-il-piperidín-3-il)-metanol en lugar de 7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]nonano. Se separaron los compuestos del título mediante cromatografía de columna. [(cis)-4-Azetidín-1-il-1-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-3-il]-metanol: sólido pardo (83 mg, 19%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,61 (m, 1 H), 1,81 (m, 1 H), 2,04-2,12 (m, 4 H), 2,12-2,19 (m, 1 H), 2,44 (m, 1 H), 2,79 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 3,00 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 3,18-3,37 (m, 4 H), 3,59-3,74 (m, 3 H), 3,85 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,98

(m, 4 H), 4,40 (t, J = 10,6 Hz, 1 H) y 7,11 (s, 1 H). [(trans)-4-Azetidín-1-il-1-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-3-il]-metanol: sólido pardo (42 mg, 9 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,61 (m, 2 H), 1,81 (m, 1 H), 2,04-2,12 (m, 3 H), 2,12-2,19 (m, 1 H), 2,34 (m, 1 H), 2,79 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 3,18-3,37 (m, 4 H), 3,59-3,74 (m, 2 H), 3,77 (m, 2 H), 3,85 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,98 (m, 4 H) y 7,11 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 76

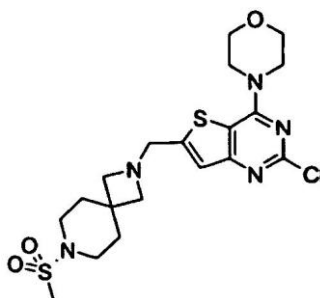


2-Cloro-6-(2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Se preparó terc-butil-éster de ácido 2-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-2,7-diaza-spiro[3.5]nonán-7-carboxílico según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-6-(7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando terc-butil-éster de ácido 2,7-diaza-spiro[3.5]nonán-7-carboxílico en lugar de 7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]nonano. A continuación, se desprotegió de BOC el terc-Butil-éster de ácido 2-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-2,7-diaza-spiro[3,5]nonán-7-carboxílico, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (287 mg, 58%).

[M + H]⁺ 394,3

Ejemplo de referencia 77

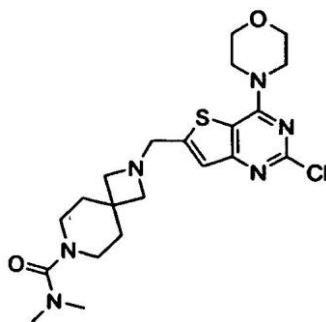


2-Cloro-6-(7-metanosulfonyl-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

A una solución de 2-cloro-6-(2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (71 mg, 0,18 mmoles) en DCM anhidro (3 ml) se añadió trietilamina (160 ml, 1,46 mmoles) y una solución de cloruro de metanosulfonylo (17 ml, 0,22 mmoles) en DCM anhidro (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h y después se diluyó con DCM y solución hipersalina. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (55 mg, 65 %).

[M+H]⁺ 472,3

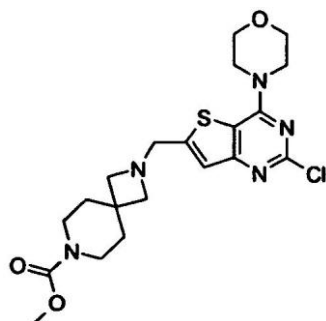
Ejemplo de referencia 78



Dimetilamida de ácido 2-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-2,7-diaza-spiro[3,5]nonán-7-carboxílico

- 5 Preparado según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-6-(7-metanosulfonil-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando cloruro de dimetilcarbamoilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (39 mg, 42 %).
[M+H]⁺ 465,4

10 Ejemplo de referencia 79

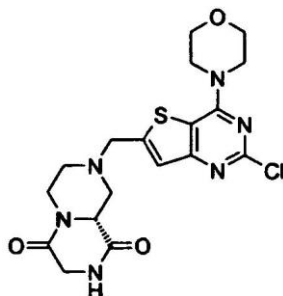


15 Metil-éster de ácido 2-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-2,7-diaza-spiro[3,5]nonán-7-carboxílico

- 15 Preparado según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-6-(7-metanosulfonil-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando cloroformato de metilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (20 mg, 28%).
[M + H]⁺ 452,4

20

Ejemplo de referencia 80

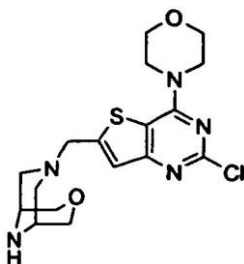


- 25 (*R*)-8-(2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-*d*]pirimidín-6-ilmetil)-hexahidro-pirazino[1,2-*a*]pirazín-1,4-diona

Preparado según el método utilizado en la preparación de 4-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-3,3-dimetil-piperazín-2-ona utilizando (*R*)-hexahidro-pirazino[1,2-*a*]pirazín-1,4-diona en lugar de 3,3-dimetil-piperazín-2-ona. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (23 mg, 29 %).

30 [M + H]⁺ 437,2

Ejemplo de referencia 81

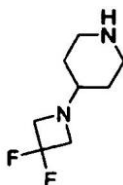


5 7-(2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano

Preparado según el método utilizado en la preparación de 4-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-3,3-dimetil-piperazín-2-ona utilizando 3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano en lugar de 3,3-dimetil-piperazín-2-ona. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (28 mg, 52 %).

10 $[M + H]^+$ 396,3

Ejemplo de referencia 82



15 4-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-piperidina

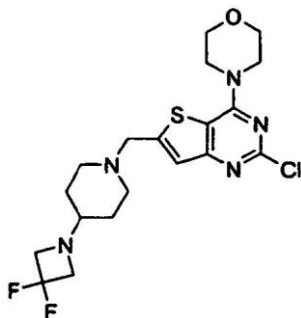
A una solución de terc-butil-éster de ácido 4-oxo-piperidín-1-carboxílico (1,0 g, 5,0 mmoles) en DCE (50 ml) se añadió hidrocloreuro de 3,3-difluoroazetidina (712 mg, 5,5 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 15 min., después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,59 g, 7,5 mmoles) y se continuó la agitación durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución hipersalina y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando terc-butil-éster de ácido 4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-piperidín-1-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido (1,2 g, 88%). A una solución de terc-butil-éster de ácido 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-carboxílico (552 mg, 2,0 mmoles) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 45 min. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolute[®] SCX-2. El cartucho se lavó con MeOH y después se eluyó con NH_3 2 M en MeOH, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (271 mg, 77%).

25 30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,16-1,27 (m, 2 H), 1,63-1,72 (m, 2 H), 2,14-2,23 (m, 1 H), 2,54-2,62 (m, 2 H), 3,09 (dt, $J=12,7, 3,9$ Hz, 2 H) and 3,46-3,57 (m, 4 H).30 Ejemplo de referencia 83

35 4-(3-Fluoroazetidín-1-il)-piperidina

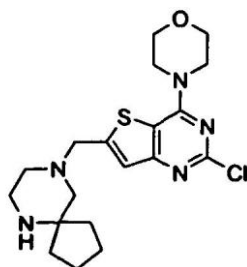
Preparado según el método utilizado en la preparación de 4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-piperidina utilizando 3-fluoroazetidina en lugar de hidrocloreuro de 3,3-difluoroazetidina. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (180 mg, 39 %).

40 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,13-1,24 (m, 2 H), 1,64 (dd, $J=12,6, 4,3$ Hz, 2 H), 2,16-2,23 (m, 1 H), 2,82-2,91 (m, 2 H), 3,01-3,14 (m, 2 H), 3,59-3,67 (m, 2 H), 3,78-3,95 (m, 2 H), 5,10 (dm, $J=55,8$ Hz, 1 H).

Ejemplo de referencia 84

5 2-Cloro-6-[4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparado según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-6-(7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando 4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-piperidina en lugar de 7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]nonano. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (115 mg, 74 %).

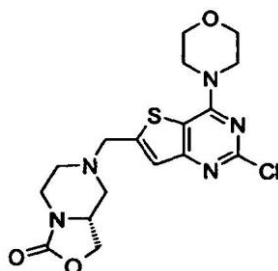
10 $[M + H]^+$ 444,4Ejemplo de referencia 85

15

2-Cloro-6-(6,9-diaza-spiro[4.5]dec-9-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparado según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-6-(7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando dihidrocloruro de 6,9-diaza-spiro[4.5]decano en lugar de 7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]nonano. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (76 mg, 53 %).

20

Ejemplo de referencia 86

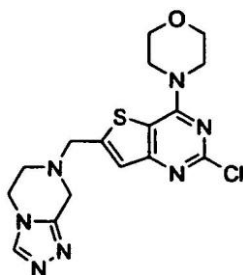
25

(R)-7-(2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-hexahidro-oxazolo[3,4-a]pirazín-3-ona

Preparado según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-6-(7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando (R)-hexahidro-oxazolo[3,4-a]pirazín-3-ona en lugar de 7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]nonano. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (71 mg, 50 %).

30

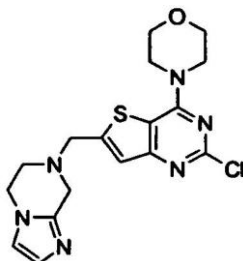
 $[M + H]^+$ 410,5Ejemplo de referencia 87



7-(2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

- 5 Preparado según el método utilizado en la preparación de 4-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-3,3-dimetil-piperazín-2-ona utilizando 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina en lugar de 3,3-dimetil-piperazín-2-ona. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (115 mg, 84 %).
[M + H]⁺ 392,3

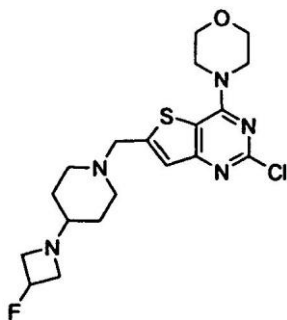
10 Ejemplo de referencia 88



2-Cloro-6-(5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazín-7-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

- 15 Preparado según el método utilizado en la preparación de 4-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-3,3-dimetil-piperazín-2-ona utilizando 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazina en lugar de 3,3-dimetil-piperazín-2-ona. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (50 mg, 52%).
[M + H]⁺ 391,3

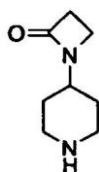
20 Ejemplo de referencia 89



2-Cloro-6-[4-(3-fluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

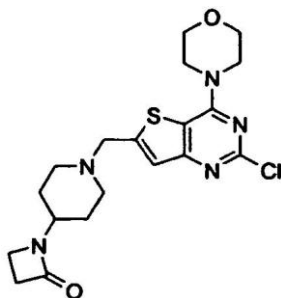
- 25 Preparado según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-6-(7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando 4-(3-fluoroazetidín-1-il)-piperidina en lugar de 7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]nonano. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (201 mg, 47 %).
[M + H]⁺ 426,1

30 Ejemplo de referencia 90



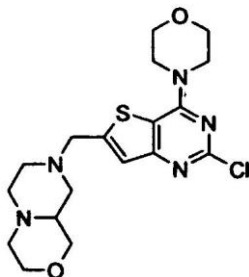
1-Piperidín-4-il-azetidín-2-ona

- 5 A una solución de terc-butil-éster de ácido 4-(2-metoxicarbonil-etilamino)-piperidín-1-carboxílico (3,4 g, 12,0 mmoles) en THF anhidro (75 ml) se añadió lentamente una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3 M, 6 ml, 18 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h y después se dejó que se calentase hasta la TA y se continuó la agitación durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se dividió entre EtOAc y una solución acuosa de cloruro amónico. La capa orgánica se separó, se aisló y se lavó con solución hipersalina y seguidamente se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando terc-butil-éster de ácido 4-(2-oxo-azetidín-1-il)-piperidín-1-carboxílico en forma de un aceite amarillo pálido (598 mg, 20%). A una solución de terc-butil-éster de ácido 4-(2-oxo-azetidín-1-il)-piperidín-1-carboxílico (595 mg, 2,34 mmoles) en DCM (6 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1,5 h y después se concentró al vacío. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute[®] SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (325 mg, 90%).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,48-1,61 (m, 2 H), 1,83 (dd, J = 12,6, 3,7 Hz, 2 H), 2,54-2,67 . (m, 2 H), 2,86 (t, J = 4,0 Hz, 2 H), 3,10 (dt, J = 12,6, 3,5 Hz, 2 H), 3,22 (t, J = 4,0 Hz, 2 H) y 3,66 (m, 1 H).

20 Ejemplo de referencia 91

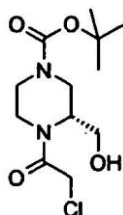
1-[1-(2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-4-il]-azetidín-2-ona

- 25 Preparado según el método utilizado en la preparación de 2-cloro-6-(7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando 1-piperidín-4-il-azetidín-2-ona en lugar de 7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]nonano. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (205 mg, 81 %). [M + H]⁺ 422,3

30 Ejemplo de referencia 92

(±)-8-(2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-octahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazina

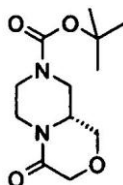
- 35 Preparado según el método utilizado en la preparación de 4-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperazín-2-ona utilizando octahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazina en lugar de piperazín-2-ona. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (79 mg, 64 %). [M + H]⁺ 410,2

Ejemplo de referencia 935 **terc-Butil-éster de ácido (R)-4-(2-cloro-acetil)-3-hidroximetil-piperazín-1-carboxílico**

A una solución de terc-butil-éster de ácido (R)-3-hidroximetil-piperazín-1-carboxílico (795 mg, 3,68 mmoles) en DCM (20 ml) se añadió trietilamina (1,53 ml, 11,04 mmoles). La mezcla resultante se enfrió a 0°C antes de añadir gota a gota cloruro de cloroacetilo (325 ml, 4,05 mmoles). La mezcla se calentó a la TA y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se dividió entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con DCM. Las capas orgánicas agrupadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que era una mezcla de rotámeros (710 mg, 66%).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,48 (s, 9H), 2,80-2,92 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,34-3,44 (m, ½H), 3,60-3,74 (m, 2½H), 3,96-4,16 (m, 3½H), 4,22-4,30 (m, ½H), 4,32-4,40 (m, ½H) y 4,63 (bs, ½H).

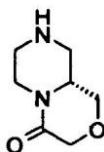
15

Ejemplo de referencia 9420 **terc-Butil-éster de ácido (R)-4-oxo-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazín-8-carboxílico**

A una solución de terc-butil-éster de ácido (R)-4-(2-cloroacetil)-3-hidroximetil-piperazín-1-carboxílico (710 mg, 2,45 mmoles) en THF (16 ml) a 0°C se añadió terc-butoxido potásico (326 mg, 2,91 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 75 min. antes de añadir AcOH (0,6 ml). La mezcla resultante se dividió entre agua y DCM y la capa acuosa se extrajo con DCM adicional. Las capas orgánicas agrupadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (570 mg, 91%).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,48 (s, 9H), 2,69 (td, J = 12,9, 3,0 Hz, 2H), 2,78-2,89 (m, 1H), 3,48-3,58 (m, 2H), 3,96-4,10 (m, 3H), 4,14 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 16,8 Hz, 1H) y 4,57 (m, 1H).

30

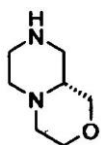
Ejemplo de referencia 9535 **(R)-Hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazín-4-ona**

A una solución de terc-butil-éster de ácido (R)-4-oxo-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazín-8-carboxílico en DCM (5 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo resultante se azeotropó con tolueno y después se purificó con columna de SCX, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (60 mg, 76%).

40 RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 2,46-2,55 (m, 1H), 2,59-2,76 (m, 2H), 2,90-3,03 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,94-4,02 (m, 1H), 4,10 (s, 2H) and 4,42-4,48 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 96

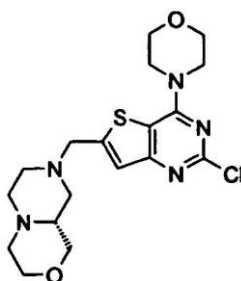
45



(R)-Octahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazina

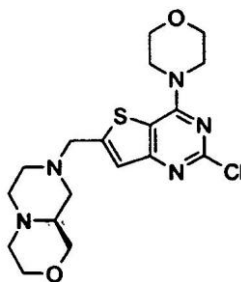
- 5 A una solución de (R)-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazín-4-ona (60 mg, 0,39 mmoles) en dioxano (5 ml) se añadió LiAlH₄ (1,5 ml, solución 1 M en THF). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 2,5 h antes de añadir iPrOH (0,5 ml), seguido de una solución acuosa saturada de Na₂SO₄ (3 ml). Se añadió Na₂SO₄ adicional y la mezcla resultante se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc. El residuo resultante se purificó en columna de NH₂, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (40 mg, 73%).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,17-2,30 (m, 2H), 2,36-2,47 (m, 2H), 2,61 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,69-2,79 (m, 2H), 2,92-2,99 (m, 2H), 3,23 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 3,61-3,75 (m, 2H) y 3,79-3,87 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 97

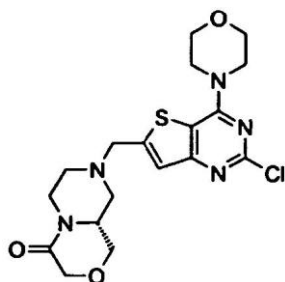


- 15 (R)-8-(2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)octahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazina
- Preparado según el método utilizado en la preparación de (S)-4-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-3-isopropil-piperazín-2-ona utilizando (R)-octahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazina en lugar de (S)-3-isopropil-piperazín-2-ona. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (57 mg, 62%).
- 20 [M+H]⁺ 410,3

Ejemplo de referencia 98



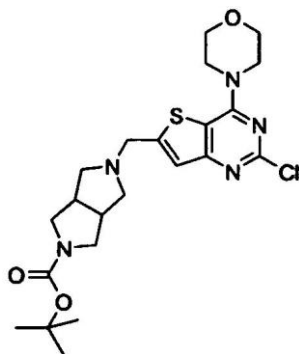
- 25 (S)-8-(2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-octahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazina
- 30 Preparado según el método utilizado en la preparación de (S)-4-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-3-isopropil-piperazín-2-ona utilizando (S)-octahidro-pirazino[2,1'-c][1,4]oxazina en lugar de (S)-3-isopropil-piperazín-2-ona. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (210 mg, 90 %).
- .M+H]⁺ 410,3
- 35 Ejemplo de referencia 99



(R)-8-(2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazín-4-ona

- 5 Preparado según el método utilizado en la preparación de (S)-4-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-3-isopropil-piperazín-2-ona utilizando (R)-hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazín-4-ona en lugar de (S)-3-isopropil-piperazín-2-ona. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (79 mg, 69 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,96-2,03 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 2,78-2,85 (m, 2 H), 2,94 (m, 1 H), 3,48 (dd, J = 11,9, 7,7 Hz, 1 H), 3,63-3,68 (m, 1 H), 3,78-3,83 (m, 6 H), 3,92 (m, 1 H), 3,93-3,99 (m, 4 H), 4,05-4,18 (m, 2 H), 4,57 (m, 1 H) y 7,16 (s, 1 H).

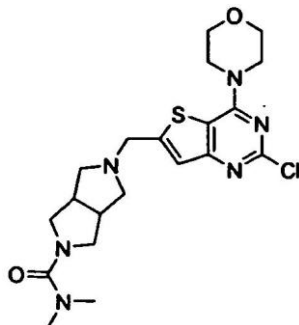
Ejemplo de referencia 100



- 15 terc-Butil-éster de ácido 5-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico

- 20 A una solución de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (175 mg, 0,50 mmoles) en DMF (5 ml) se añadieron terc-butil-éster de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (160 mg, 0,754 mmoles) y carbonato potásico (136 mg, 0,984 mmoles). La suspensión resultante se agitó a TA durante 2 h y después se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se aisló, después se lavó con solución hipersalina, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (218 mg, 90%).
 25 [M + H]⁺ 480,3

Ejemplo de referencia 101



30

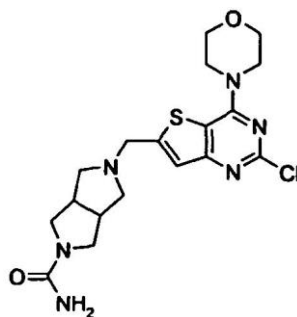
Dimetilamida de ácido 5-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico

5 A una solución de terc-butil-éster de ácido 5-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (250 mg, 0,52 mmoles) en DCM (4,5 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y después se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2. El cartucho se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo resultante en DCM (6 ml) y se añadió trietilamina (0,48 ml, 3,28 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se añadió una solución de cloruro de dimetilcarbamoilo (57 ml, 0,615 mmoles) en DCM (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó

10 a TA durante 1 h y después se dividió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó, se aisló y se lavó con solución hipersalina y seguidamente se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (55 mg, 24%).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,51 (m, 2 H), 2,66-2,73 (m, 2 H), 2,76-2,80 (m, 2 H), 2,84 (s, 6 H), 3,17-3,24 (m, 2 H), 3,47-3,55 (m, 2 H), 3,82 (m, 4 H), 3,85 (s, 2 H), 3,94-3,99 (m, 4 H) y 7,12 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 102

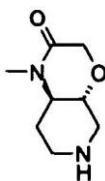


20 Amida de ácido 5-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico

25 A una solución de terc-butil-éster de ácido 5-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (250 mg, 0,52 mmoles) en DCM (4,5 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y después se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2. El cartucho se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo resultante en DCM (5 ml) y se añadió isocianato de trimetilsililo (139 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y después se dividió entre DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó y se lavó con solución hipersalina, después se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título

30 en forma de un aceite incoloro (185 mg, 84%).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,63 (m, 2 H), 2,71 (m, 2 H), 2,89-2,96 (m, 2 H), 3,29 (m, 2 H), 3,57-3,67 (m, 2 H), 3,82-3,86 (m, 4 H), 3,89 (s, 2 H), 3,95-4,00 (m, 4 H), 4,32 (bs, 2 H) y 7,13 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 103



35 (4R*,4aR*)-1-Metil-hexahidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazín-2-ona

40 A una solución bajo agitación de 1,2,3,6-tetrahidropiridina (2,96 g, 35,6 mmoles) en diclorometano (100 ml) se añadió en partes di-terc-butildicarbonato (8,54 g, 39,1 mmoles) seguido de trietilamina (5,46 ml, 39,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se dividió entre diclorometano y solución saturada de bicarbonato sódico. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se separaron y se secaron (MgSO₄), proporcionando terc-butil-éster de ácido 3,6-dihidro-2H-piridín-1-carboxílico en forma de un líquido amarillo (6,27 g).

45 A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido 3,6-dihidro-2H-piridín-1-carboxílico (6,27 g, 34,2 mmoles) en diclorometano (35 ml) enfriada a 0°C se añadió gota a gota una solución de ácido m-cloroperóxibenzoico (8,65 g,

1,1 eq.) en diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se dividió entre diclorometano y solución al 5% de carbonato potásico. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se separaron y se secaron (MgSO_4). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, rindiendo terc-butil-éster de ácido 6-(7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptán-3-carboxílico (4,43 g) en forma de un líquido amarillo pálido.

A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (\pm)7-oxa-3-aza-bicyclo[4.1.0]heptán-3-carboxílico (2,4 g, 12,06 mmoles) en etanol (20 ml) se añadió azida sódica (1,00 g, 15,62 mmoles) y cloruro amónico (840 mg, 15,79 mmoles). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante la noche y después se dividió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se separaron y se secaron (MgSO_4). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, rindiendo terc-butil-éster de ácido (3R*,4R*)-4-azido-3-hidroxipiperidín-1-carboxílico (1,95 g) y terc-butil-éster de ácido (3S*,4S*)-3-azido-4-hidroxi-piperidín-1-carboxílico (312 mg).

Las estructuras de estos regioisómeros se confirmaron mediante experimentos COSY-4/HSQC/NOESY/DEPT-Q.

Una solución de terc-butil-éster de ácido (3R*,4R*)-4-azido-3-hidroxipiperidín-1-carboxílico (2,96 g, 12,23 mmoles) en etanol (50 ml) se enjuagó con nitrógeno. Se añadió paladio (al 10% en peso sobre carbono activado) (~300 mg) y la mezcla se enjuagó con hidrógeno y después se agitó bajo un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó, proporcionando terc-butil-éster de ácido (3R*,4R*)-4-amino-3-hidroxi-piperidín-1-carboxílico (2,73 g).

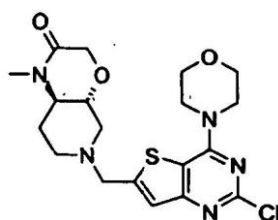
A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (3R*,4R*)-4-amino-3-hidroxi-piperidín-1-carboxílico (2,64 g, 12,22 mmoles) en diclorometano (30 ml) se añadió trietilamina (1,87 ml, 13,41 mmoles) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0,97 ml, 12,18 mmoles). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se dividió entre diclorometano y solución hipersalina. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se separaron y se secaron (MgSO_4). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, rindiendo terc-butil-éster de ácido (3R*,4R*)-4-(2-cloro-acetilamino)-3-hidroxi-piperidín-1-carboxílico (2,70 g).

A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (3R*,4R*)-4-(2-cloro-acetilamino)-3-hidroxi-piperidín-1-carboxílico (2,70 g, 9,23 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) enfriada a 0°C se añadió hidruro sódico y dispersión al 60% de aceite mineral (830 mg, 1,1 eq.) en partes. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. La mezcla se dividió entre diclorometano y solución hipersalina. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se separaron y se secaron (MgSO_4). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, rindiendo terc-butil-éster de ácido (4aR*,8aR*)-2-oxo-octahidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazín-6-carboxílico (1,31 g).

A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido (4aR*,8aR*)-2-oxo-octahidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazín-6-carboxílico (700 mg, 2,73 mmoles) en dimetilformamida (10 ml) a 0°C se añadió hidruro sódico y dispersión al 60% de aceite mineral (180 mg, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se añadió yodometano (0,19 ml, 3,05 mmoles). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche.

La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se separaron y se secaron (MgSO_4), rindiendo terc-butil-éster de ácido (4aR*,8aR*)-1-metil-2-oxo-octahidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazín-6-carboxílico (513 mg). La eliminación del grupo protector de Boc utilizando HCl 2,0 M en éter dietílico en diclorometano proporcionó la sal hidrocloreto del compuesto del título en forma de una espuma blanquecina (290 mg).

Ejemplo de referencia 104

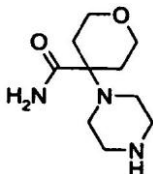


(4aR*,8aR*)6-(2-Chloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-1-metil-hexahidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazín-2-ona

El compuesto del título se preparó bajo condiciones estándares de aminación reductora utilizando sal hidrocioruro de (4R*,4aR*)-1-metil-hexahidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazín-2-ona en presencia de trietilamina, proporcionando una espuma blanquecina (48 mg).

5 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,52 (m, 1H), 2,04-2,17 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,96 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,77 (t, J = 4,8, 4H), 8,81 (s, 2H), 3,91 (t, J = 4,8, 4H), 4,21 (m, 2H), 6,93 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 105

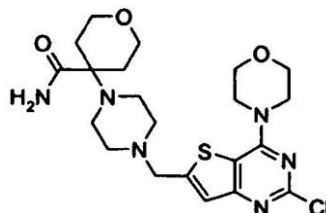


10 Amida de ácido 4-piperazín-1-il-tetrahidro-pirán-4-carboxílico

15 A una mezcla de tetrahidro-4H-pirán-4-ona (500 mg, 5,00 mmoles) y 1-Boc-piperazina (930 mg, 5,00 mmoles) en metanol (10 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de cianuro potásico (325 mg, 5,00 mmoles) en agua (1 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se separaron y se secaron ($MgSO_4$), rindiendo una mezcla 1:1 de terc-butil-éster de ácido 4-(4-ciano-tetrahidro-pirán-4-il)-piperazín-1-carboxílico y material de partida no reaccionado (1,15 g). La mezcla en bruto se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió solución 1 M de hidróxido sódico (5 ml, 5,00 mmoles) seguido de la adición gota a gota de peróxido de hidrógeno (solución al 30% en peso en agua, 2,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

20 La mezcla se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, rindiendo terc-butil-éster de ácido 4-(4-carbamoil-tetrahidro-pirán-4-il)-piperazín-1-carboxílico (307 mg). La eliminación del grupo protector de Boc utilizando HCl 2,0 M en éter dietílico en diclorometano proporcionó la sal dihidrocioruro del compuesto del título en forma de un sólido pálido (260 mg).

25 Ejemplo de referencia 106

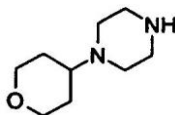


30 Amida de ácido 4-[4-(2-cloro-4-morfólin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperazín-1-il]-tetrahidropirán-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó bajo condiciones estándares de aminación reductora utilizando sal dihidrocioruro de amida de ácido 4-piperazín-1-il-tetrahidro-pirán-4-carboxílico en presencia de trietilamina, proporcionando una espuma blanquecina (46 mg).

35 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,69 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,57 (m, 4H), 3,65-3,85 (m, 10H), 3,91 (t, J = 4,8, 4H), 5,11 (br s, 1H), 6,46 (br s, 1H), 7,07 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 107



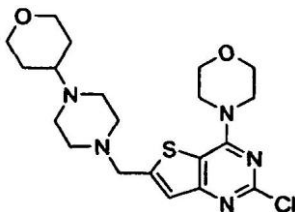
40 1-(Tetrahidro-pirán-4-il)-piperazina

45 A una solución de terc-butil-éster de ácido piperazín-1-carboxílico (1,5 g, 8,05 mmoles) bajo agitación en THF anhidro (20 ml) y agua (0,2 ml) se añadió ácido acético glacial (1,45 ml, 24,2 mmoles), seguido de cianoborohidruro sódico (758 mg, 12,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 12 h, se refrescó con solución acuosa al 10% de $NaHCO_3$ (50 ml), se extrajo con EtOAc y se secó ($MgSO_4$), proporcionando un aceite incoloro que se purificó mediante cromatografía de sílice, proporcionando terc-butil-éster de ácido 4-(tetrahidro-pirán-4-il)-piperazín-

1-carboxílico (0,54 g, 25%) en forma de un sólido blanco. La desprotección de BOC se llevó a cabo tal como en el Ejemplo de referencia 3, proporcionando el compuesto del título (0,30 g, 88%).

Ejemplo de referencia 108

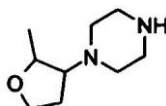
5



2-Cloro-4-morfolín-4-il-6-[4-(tetrahidro-pirán-4-il)piperazín-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina

10 Preparada a partir de 1-(tetrahidro-pirán-4-il)-piperazina y 2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-carbaldehído bajo condiciones de aminación reductora descritas en el Ejemplo de referencia 39, proporcionando, tras la purificación mediante cromatografía en sílice, el compuesto del título en forma de un sólido blanco (190 mg, 61%). $[M+H]^+$ 439,4

15 Ejemplo de referencia 109



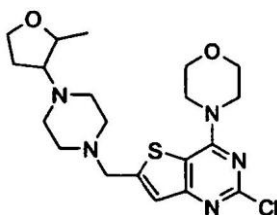
(±)-1-(2-Metil-tetrahidro-furán-3-il)-piperazina

20

Se preparó terc-butil-éster de ácido 4-(2-metil-tetrahidro-furán-3-il)-piperazín-1-carboxílico (1,01 g, 53%) de manera análoga al terc-butil-éster de ácido 4-(tetrahidro-pirán-4-il)-piperazín-1-carboxílico. Éste se desprotegió de BOC tal como en el Ejemplo de referencia 3, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (370 mg, 98%).

25 RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,16 (d, 3H); 1,96 (m, 2H); 2,70 (m, 2H); 2,86 (m, 2H); 2,97 (m, 1H); 3,22 (m, 4H); 3,79 (m, 1H); 3,99 (m, 2H); 8,25 (bs, 1H).

Ejemplo de referencia 110



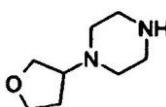
30

(±)-2-Cloro-6-[4-(2-metil-tetrahidro-furán-3-il)-piperazín-1-ilmetil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

35 Se hizo reaccionar 1-(2-metil-tetrahidro-furán-3-il)-piperazina y 2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-carbaldehído bajo condiciones de aminación reductora descritas en el Ejemplo de referencia 39, proporcionando, tras la purificación mediante cromatografía en sílice, el compuesto del título en forma de un sólido blanco (110 mg, 43%).

$[M + H]^+$ 439,2

40 Ejemplo de referencia 111



6-1-(Tetrahidro-furán-3-il)-piperazina

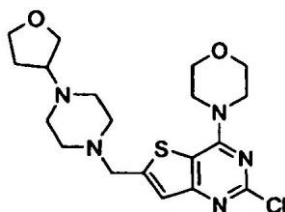
A tetrahidro-furán-3-ol (1,0 g, 11,4 mmoles) en diclorometano anhidro (15 ml) con trietilamina (2,37 ml, 17,03 mmoles) se añadió cloruro de metanosulfonilo (12,5 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3,5 horas, se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío, proporcionando tetrahidro-furán-3-il-éster metanosulfónico en forma de aceite naranja pálido (1,68 g, 89%).

Se agitó una mezcla de terc-butil-éster de ácido piperazín-1-carboxílico (1,0 g, 5,38 mmoles), tetrahidrofurán-3-il-éster de ácido metanosulfónico (1,07 g, 6,45 mmoles) y K₂CO₃ (2,96 g, 21,5 mmoles) en acetonitrilo anhidro (50 ml) bajo condiciones de reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en agua y se extrajo con diclorometano, proporcionando, tras la cromatografía en sílice, terc-butil-éster de ácido 4-(tetrahidro-furán-3-il)-piperazín-1-carboxílico, en forma de un aceite incoloro (0,57 g, 41%).

RMN dH(400 MHz, CDCl₃): 1,54 (s, 9H); 1,85-2,10 (m, 2H); 2,37-2,48 (m, 4H); 3,06 (m, 1H); 3,46 (m, 4H); 3,67-3,97 (m, 4H).

Se desprotegió de BOC el terc-butil-éster de ácido 4-(tetrahidro-furán-3-il)-piperazín-1-carboxílico (0,57 g, 2,21 mmoles), tal como en el Ejemplo de referencia 3, proporcionando el compuesto del título en forma de un residuo gomoso (264 mg, 76%).

Ejemplo de referencia 112

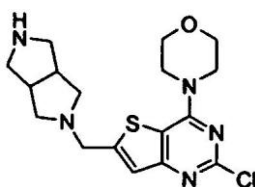


(±)-2-Cloro-4-morfolín-4-il-6-[4-(tetrahidro-furán-3-il)-piperazín-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada a partir de 2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-carbaldehído y 1-(tetrahidro-furán-3-il-piperazina) bajo condiciones de aminación reductora descritas en el Ejemplo de referencia 39, proporcionando, tras cromatografía en sílice, el compuesto del título en forma de un sólido blanco (217 mg, 60%).

RMN δ_H(400 MHz, CDCl₃): 1,87 (m, 1H); 2,06 (m, 1H); 2,49-2,61 (bs, 8H); 3,01 (m, 1H); 3,64-4,02 (m, 14H); 7,19 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 113

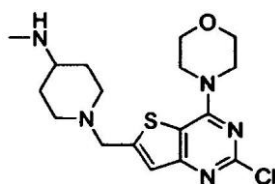


2-Cloro-6-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

A una solución bajo agitación de terc-butil-éster de ácido 5-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (390 mg, 0,81 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió TFA (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h y después se eliminaron los volátiles al vacío. La purificación con SCX-2 proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (273 mg, 89%).

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,72 (br s, 1H), 2,49-3,01 (m, 10H), 3,85-3,90 (m, 6H), 3,99-4,01 (m, 4H), 7,15 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 114

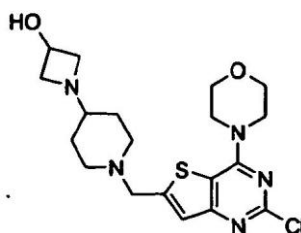


[1-(2-Cloro-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)piperidín-4-il]-metilamina

5 A una solución bajo agitación de 2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-carbaldehído (1,0 g, 3,5 mmoles) en 4-N-Boc-4-N-metilaminopiperidina (1,0 g, 4,7 mmoles) y AcOH (0,2 ml) en 1,2-dicloroetano (25 ml) se añadió NaB(OAc)₃H (1,0 g, 4,7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h, y después se refrescó con solución saturada de NaHCO₃ (30 ml), se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró hasta formar una espuma amarilla (1,84 g). Esta espuma se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se trató con TFA (10 ml) a TA durante la noche (17 h). Se eliminaron los volátiles al vacío, el residuo se introdujo en HCl 2 M (30 ml) y se lavó con CH₂Cl₂ (40 ml). La capa acuosa se basificó con solución saturada de Na₂CO₃, se extrajo en CH₂Cl₂, la capa orgánica se separó (frita hidrofóbica) y el solvente se evaporó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1,18 g, 88%).

10 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,18-1,42 (m, 3H), 1,7-1,75 (m, 2H), 1,99-2,05 (m, 2H), 2,20-2,27 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,73-2,76 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,66-3,69 (m, 4H), 3,81-3,84 (m, 4H), 6,98 (s, 1H).

15 Ejemplo de referencia 115



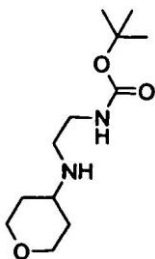
1-[1-(2-Cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-4-il]-azetidín-3-ol

20 A una solución bajo agitación de 1-Boc-4-piperidona (1,2 g, 6,0 mmoles), 3-hidroxiacetidina (0,43 g, 5,9 mmoles) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se añadió NaB(OAc)₃H (3,81 g, 18,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche (16 h), se refrescó con solución saturada de NaHCO₃ (20 ml), se separaron las capas (frita hidrofóbica) y se evaporó el solvente. El residuo resultante (926 mg, 3,6 mmoles) se desprotegió de Boc (TFA/CH₂Cl₂) y tras la evaporación de los volátiles, se obtuvo trifluoroacetato de 1-piperidín-4-il-azetidín-3-ol en forma de un aceite espeso.

30 A una suspensión bajo agitación de 2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-carbaldehído (1,13 g, 4,0 mmoles) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se añadió una solución de trifluoroacetato de 1-piperidín-4-il-azetidín-3-ol (3,6 mmoles) en THF (5 ml) seguido de NaB(OAc)₃H (2,12 g, 10,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche (16 h) y el producto se aisló mediante extracción ácido/base. La purificación mediante ISCO proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,50 g, 30%).

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,30-1,47 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 3H), 2,04-2,21 (m, 3H), 2,81-2,90 (m, 4H), 3,59-3,68 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,84-3,87 (m, 4H), 3,98-4,01 (m, 4H), 4,47 (quinteto, J = 5,6, 1H), 7,15 (s, 1H).

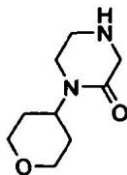
35 Ejemplo de referencia 116



40 terc-Butil-éster de ácido [2-(tetrahidro-pirán-4-ilamino)-etil]-carbámico

45 A una solución de terc-butil-éster de ácido (2-amino-etil)-carbámico (5 g, 31,2 mmoles) en DCE (150 ml) se añadió tetrahidropirán-4-ona (2,7 mg, 27,1 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (8,63 g, 40,7 mmoles) y se continuó la agitación durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄OH al 10% en agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (6,60 g, 99%).

[M+H]⁺ 245,1

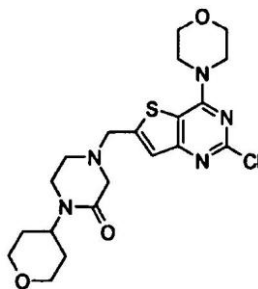
Ejemplo de referencia 117

1-(Tetrahydro-pirán-4-il)-piperazín-2-ona

5 A una solución de terc-butil-éster de ácido [2-(tetrahydro-pirán-4-ilamino)-etil]-carbámico (6,60 g, 27,0 mmoles) en DCM (100 ml) se añadió trietilamina (11,3 ml, 81,1 mmoles) seguido de cloruro de cloroacetilo (3,64 g, 32,4 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h y después se dividió entre DCM y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se aisló, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. A una solución del
 10 residuo resultante en THF (50 ml) se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral) (1,62 g, 40,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h y después se dividió entre DCM y agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, rindiendo un residuo naranja. Se disolvió el residuo (7,66 g, 27,0 mmoles) en diclorometano (15 ml) y se añadió TFA (15 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 4 h antes de concentrarla al vacío. El residuo resultante se cargó en un cartucho Isolute[®] SCX-2, se lavó con MeOH y después se eluyó con NH₃ 2 M en MeOH, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (4,26 g, 86%).
 15 [M+H]⁺ 184,9

Ejemplo de referencia 118

20



4-(2-Chloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-il)metil-1-(tetrahydro-pirán-4-il)-piperazín-2-ona

25 A una solución de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (200 mg, 0,57 mmoles) en DMF (4 ml) se añadieron 1-(tetrahydro-pirán-4-il)-piperazín-2-ona (116 mg, 0,63 mmoles) y carbonato potásico (238 mg, 1,75 mmoles). La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 h, y después la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, proporcionando el
 30 compuesto del título en forma de un sólido amarillo (212 mg, 82%).
 [M + H]⁺ 452,2

Preparación de compuestos de fórmula (I)

35 Ejemplo de referencia 1: 6-(4-azetidín-1-il-piperidín-1-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de una goma naranja (12,1 mg, 24%).

40 [M + H]⁺ 507,2
 RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,42-1,78 (m, 6 H), 2,16 (m, 4 H), 2,95 (m, 2 H), 3,33 (m, 3 H), 3,84 (s, 2 H), 3,91 (m, 4 H), 4,08 (m, 4 H), 7,17 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 3,2, 2,5 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,96 (dd, J = 10,9, 2,1 Hz, 1 H) y 8,27 (bs, 1 H).

45 Ejemplo de referencia 2: ciclopropilmetil-{1-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-4-il}-amina

Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (55 mg, 67%).

$[M + H]^+$ 521,3

5 RMN δ_H (400 MHz, CD₃OD) 0,16 (m, 2 H), 0,51 (m, 2 H), 0,94 (m, 1 H), 1,46 (m, 2 H), 1,90 (d, J = 12,1 Hz, 2 H), 2,14 (dt, J = 12,1, 2,2 Hz, 2 H), 2,48 (d, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,56 (m, 1 H), 2,98 (d, J = 12,0 Hz, 2 H), 3,82 (m, 6 H), 4,03 (m, 4 H), 6,63 (dd, J = 3,1, 0,8 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 10,8, 8,8 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,32 (d, J = 3,1 Hz, 1 H) and 7,44 (ddd, J = 8,8, 4,0, 0,8 Hz, 1 H).

10 Ejemplo de referencia 3: ciclopropilmetil-{1-[2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-4-il}-amina

Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (21 mg, 17%).

$[M+H]^+$ 521,3

15 RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,12 (m, 2 H), 0,49 (m, 2 H), 0,96 (m, 1 H), 1,43-1,54 (m, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 2,18 (m, 2 H), 2,48-2,58 (m, 3 H), 2,97 (d, J = 11,9 Hz, 2 H), 3,83 (m, 2 H), 3,91 (m, 4 H), 4,07 (m, 4 H), 7,17 (ddd, J = 8,8, 2,3, 0,8 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,96 (dd, J = 11,2, 2,3 Hz, 1 H) y 8,27 (bs, 1 H).

20 Ejemplo de referencia 4: ciclopropilmetil-{1-[2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-4-il}-amina

Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (40 mg, 63%).

$[M+H]^+$ 507,3

25 RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,38 (bs, 2 H), 0,47 (m, 2 H), 1,43-1,57 (m, 2 H), 1,96 (d, J = 12,7 Hz, 2 H), 2,11-2,22 (m, 3 H), 2,60-2,69 (m, 1 H), 2,95 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 3,82 (d, J = 1,0 Hz, 2 H), 3,87-3,92 (m, 4 H), 4,03-4,08 (m, 4 H), 7,15 (ddd, J = 8,8, 2,4, 1,0 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 3,3, 2,4 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,95 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1 H) y 8,26 (bs, 1 H).

30 Ejemplo de referencia 5: 6-[(S)-1-(hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (71 mg, 91%).

35 $[M+H]^+$ 475,3

RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,60 (bs, 2 H), 1,84 (m, 2 H), 2,07 (m, 1 H), 2,23 (bs, 2 H), 2,45 (bs, 2 H), 2,95 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 3,09 (m, 3 H), 3,87-3,95 (m, 6 H), 4,08 (m, 4 H), 7,29-7,34 (m, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,50-7,56 (m, 1 H), 8,18 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1 H) y 8,29 (bs, 1 H).

40 Ejemplo de referencia 6: 2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-[(S)-1-(hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (55 mg, 68%).

45 $[M + H]^+$ 493,3

RMN δ_H (400 MHz, CD₃OD) 1,34-1,45 (m, 1 H), 1,73-1,86 (m, 3 H), 2,04 (t, J = 10,3 Hz, 1 H), 2,14-2,24 (m, 2 H), 2,33-2,42 (m, 2 H), 2,89-2,94 (m, 1 H), 2,97-3,08 (m, 3 H), 3,78-3,83 (m, 4 H), 3,93 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 3,94 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 4,03 (m, 4 H), 6,58 (dd, J = 3,0, 0,9 Hz, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 7,29 (d, J = 3,0 Hz, 2 H) y 7,41 (ddd, J = 8,8, 4,0, 0,9 Hz, 1 H).

50 Ejemplo de referencia 7: 2-(6-fluoro-1H-indol-4-yl)-6-[(S)-1-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

55 A una solución de 2-[6-fluoro-1-(toluén-4-sulfonil)-1H-indol-4-il]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil éster de ácido toluén-4-sulfónico (100 mg, 0,144 mmoles) en DMF (1 ml) se añadieron carbonato potásico (100 mg, 0,724 mmoles) y (S)-octahidro-pirrolo[1,2-a]pirazina (36 mg, 0,289 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h antes de añadir agua y DCM. Se separaron las fases utilizando una frita hidrofóbica y la fase orgánica se concentró al vacío.

60 El residuo resultante se disolvió en dioxano (1 ml) e IMS (1 ml) y se añadió una solución acuosa de NaOH (12 M, 1 ml, 12 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 3 h antes de añadir una solución acuosa saturada de cloruro amónico y DCM. Se separaron las fases utilizando una frita hidrofóbica y la fase orgánica se concentró al vacío. El

residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (35 mg, 49 %).

$[M + H]^+$ 493,3

5 RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,21-1,31 (m, 1 H), 1,59-1,75 (m, 3 H), 1,87-1,96 (m, 1 H), 1,97-2,11 (m, 2 H), 2,14-2,31 (m, 2 H), 2,84 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 2,89-3,01 (m, 3 H), 3,82 (m, 4 H), 3,90 (d, J = 14,8 Hz, 1 H), 3,94 (d, J = 14,8 Hz, 1 H), 3,99 (m, 4 H), 7,30 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1 H), 7,42-7,45 (m, 3 H), 7,89 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1 H) y 11,28 (bs, 1 H).

10 Ejemplo de referencia 8: 6-(hexahidro-pirrol[3,4-a]pirrol-2-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A, seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:2).

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (27 mg, 28 %).

15 $[M + H]^+$ 461,3

RMN δ_H (400 MHz, CD_3OD) 2,60-2,66 (m, 4 H), 2,78 (m, 4 H), 2,99-3,06 (m, 2 H), 3,86 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 3,92 (s, 2H), 4,08 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 7,17-7,24 (m, 2 H), 7,32 (m, 2 H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) y 7,89 (d, J = 7.4 Hz, 1 H).

20 Ejemplo de referencia 9: 2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A, seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:5). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (36 mg, 36 %).

25 $[M + H]^+$ 479,3

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,37 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 2,50-2,59 (m, 4 H), 2,67 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,77-2,83 (m, 2 H), 3,17 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 3,77 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 3,89 (s, 2 H), 3,90-3,95 (m, 4 H), 6,67 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 11,1, 8,8 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,41-7,47 (m, 2 H) y 11,23 (bs, 1 H).

30 Ejemplo de referencia 10: 2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-6-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada según el método utilizado en la preparación de 2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-6-[(S)-1-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando terc-butyl-éster de ácido hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico en lugar de (S)-octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina, seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:1). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (34 mg, 47 %).

35 $[M+H]^+$ 479,3

40 RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,38 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 2 H), 2,53-2,61 (m, 4 H), 2,64-2,70 (m, 2 H), 2,78-2,85 (m, 2 H), 3,82 (m, 4 H), 3,90 (s, 2 H), 3,99 (m, 4 H), 7,30 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1 H), 7,40-7,46 (m, 3 H), 7,89 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1 H) and 11,29 (bs, 1 H).

Ejemplo 11: 6-(2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

45 Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A, seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:3).

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (57 mg, 59 %).

50 $[M + H]^+$ 475,3

RMN δ_H (400 MHz, CD_3OD) 1,74 (t, J = 5,2 Hz, 4 H), 2,73 (t, J = 5,2 Hz, 4 H), 3,18 (s, 4 H), 3,85 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 3,97 (s, 2 H), 4,06 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 7,16-7,23 (m, 2 H), 7,31 (m, 2 H), 7,48 (dt, J = 8,1, 1,0 Hz, 1 H) and 7,88 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 12: 6-(2,7-diaza-spiro[3.5] non-2-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

55 Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A, seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:5).

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (18 mg, 18%).

60 $[M + H]^+$ 493,3

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,67 (t, J = 5,1 Hz, 4 H), 2,65-2,72 (m, 4 H), 2,99-3,11 (m, 5 H), 3,77 (m, 4 H), 3,84-3,95 (m, 6 H), 6,66 (m, 1 H), 6,99 (dd, J = 11,1, 8,8 Hz, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,41-7,47 (m, 2 H) y 11,24 (bs, 1 H).

Ejemplo 13: 6-(2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

- Preparada según el método utilizado en la preparación de 2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-6-[(S)-1-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando hidrocloreuro de terc-butil-éster de ácido 2,7-diaza-spiro[3.5]nonán-7-carboxílico en lugar de (S)-octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina, seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:1). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (29 mg, 49 %).
- 5 [M + H]⁺ 493,1
RMN δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,63 (t, J = 5,1 Hz, 4 H), 2,64 (t, J = 5,1 Hz, 4 H), 3,05 (s, 4 H), 3,81 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 3,94 (s, 2 H), 3,97 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 7,29 (m, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,82-7,91 (m, 1 H) y 11,27 (bs, 1 H).
- 10 Ejemplo de referencia 14: 6-(3,8-diaza-spiro[3.2.1]oct-3-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
- Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A, seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:3).
- 15 Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (68 mg, 68%).
[M + H]⁺ 479,2
RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,70-1,76 (m, 2 H), 1,94-2,05 (m, 2 H), 2,32 (d, J = 10,6 Hz, 2 H), 2,78 (dd, J = 10,6, 2,6 Hz, 2 H), 3,44 (bs, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 3,88-3,93 (m, 4 H), 4,07 (m, 4 H), 7,15 (m, 1 H), 7,28 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,94 (dd, J = 11,2, 2,5 Hz, 1 H) y 8,32 (bs, 1 H).
- 20 Ejemplo de referencia 16: 6-[(1S,5S)-1-(3,6-diaza-biciclo[3.1.1]hept-6-il)metil]-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
- Preparada según el método utilizado en la preparación de 2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-6-[(S)-1-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando terc-butil-éster de ácido ((1S,5S)-3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptán-3-carboxílico en lugar de (S)-octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina, seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:1). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (27 mg, 38 %).
- 25 [M + H]⁺ 465,3
RMN δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,50 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 1,78 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 2,53 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 2,77 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 1 H), 2,85 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1 H), 3,08 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,47 (s, 1 H), 3,56 (s, 1 H), 3,82 (m, 4 H), 3,97-4,13 (m, 6 H), 7,30 (ddd, J = 9,3, 2,4, 0,8 Hz, 1 H), 7,39-7,46 (m, 3 H), 7,89 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1 H) y 11,28 (bs, 1 H).
- 30 Ejemplo 18: 6-(2,7-diaza-spiro[3.5]non-7-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
- 35 Preparada según el método utilizado en la preparación de 2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-6-[(S)-1-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando hidrocloreuro de terc-butil-éster de ácido 2,7-diaza-spiro[3.5]nonán-2-carboxílico en lugar de (S)-octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina, seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:1). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (27 mg, 44 %).
- 40 [M + H]⁺ 493,3
RMN δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,74 (bs, 4 H), 2,39 (bs, 4 H), 3,42 (bs, 4 H), 3,81 (m, 6 H), 3,97 (m, 4 H), 7,29 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1 H), 7,40-7,45 (m, 3 H), 7,88 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1 H) y 11,29 (bs, 1 H).
- 45 Ejemplo 19: 6-(2,8-diaza-spiro[4.5]dec-8-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
- Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A, seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:1).
- Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (50 mg, 49 %).
- 50 [M+H]⁺ 507,3
RMN δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,59 (t, J = 6,7 Hz, 6 H), 2,48 (s, 4 H), 2,74 (m, 3 H), 2,98 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,87 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,04 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 7,12 (ddd, J = 8,9, 2,4, 0,9 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,49 (m, 1 H), 7,92 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1 H) y 8,38 (bs, 1 H).
- 55 Ejemplo 20: 6-(2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
- Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A, seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:1). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (21 mg, 23 %).
- 60 [M + H]⁺ 493,3
RMN δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,73-1,92 (m, 4 H), 2,43-2,59 (m, 2 H), 2,58-2,68 (m, 1 H), 2,66-2,77 (m, 1 H), 2,76-2,87 (m, 2 H), 2,90-3,08 (m, 3 H), 3,83-3,94 (m, 4 H), 3,96 (s, 2 H), 4,04-4,09 (m, 4 H), 7,15 (ddd, J = 10,1, 2,4, 0,9 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 10,1, 2,4 Hz, 1 H) y 8,41 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 21: 2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-6-(octahidro-pirrolo[3,2-c]piridín-5-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina

- 5 Preparada mediante la desprotección de BOC de terc-butil-éster de ácido 5-[2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-octahidro-pirrolo[3,2-c]piridín-1-carboxílico utilizando TFA:DCM (1:6). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,3 mg, 7%).
 [M+H]⁺ 493,2
 10 RMN δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,74-1,98 (m, 4 H), 2,20-2,29 (m, 2 H), 2,39-2,47 (m, 1 H), 2,50-2,63 (m, 2 H), 2,96 (td, J = 10,3, 5,6 Hz, 1 H), 3,08-3,16 (m, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,91 (m, 4 H), 4,05-4,10 (m, 4 H), 7,17 (ddd, J = 8,9, 2,4, 0,9 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 3,3, 2,4 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,96 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1 H) y 8,26 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 22: 2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-6-[(3aS,7aR)-1-(octahidro-pirrolo[3,2-c]piridín-5-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina

- 15 Preparada mediante la desprotección de BOC de terc-butil-éster de ácido (3aS,7aR)-5-[2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-octahidro-pirrolo[3,2-c]piridín-1-carboxílico utilizando TFA:DCM (1:6). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido beige. Los datos analíticos son idénticos a los obtenidos para la mezcla racémica.

- 20 Ejemplo de referencia 23: 2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-6-[(3aR,7aS)-1-(octahidro-pirrolo[3,2-c]piridín-5-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina

- 25 Preparada mediante la desprotección de BOC de terc-butil-éster de ácido (3aR,7aS)-5-[2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-octahidro-pirrolo[3,2-c]piridín-1-carboxílico utilizando TFA:DCM (1:6). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido beige. Los datos analíticos son idénticos a los obtenidos para la mezcla racémica.

- 30 Ejemplo de referencia 24: 2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-6-[(R)-1-(hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

- Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (98 mg, 92%).
 [M + H]⁺ 493,2
 35 RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,42 (m, 1 H), 1,70-1,90 (m, 3 H), 1,98-2,07 (m, 1 H), 2,14-2,23 (m, 2 H), 2,35-2,47 (m, 2 H), 2,92-2,97 (m, 1 H), 3,01-3,14 (m, 3 H), 3,88-3,96 (m, 6 H), 4,05-4,10 (m, 4 H), 7,17 (ddd, J = 8,9, 2,4, 0,9 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 3,3, 2,4 Hz, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,93-7,98 (m, 1 H) y 8,30 (bs, 1 H).

- 40 Ejemplo 27: 4-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano

- Preparado mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A, seguido de la desprotección de TBDMS utilizando TBAF:THF (1: 10) y la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:2). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (37 mg, 38 %).
 45 [M + H]⁺ 523,2
 RMN δ_H (400 MHz, CD₃OD) 1,51-1,61 (m, 2 H), 1,95 (m, 2 H), 2,38 (s, 2 H), 2,56 (t, J = 4,6 Hz, 2 H), 2,72 (dt, J = 12,7, 4,6 Hz, 2 H), 2,83-2,92 (m, 2 H), 3,77 (t, J = 4,6 Hz, 2 H), 3,83 (m, 6 H), 4,05 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 6,59 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1 H), 6,97 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,31 (m, 2 H) y 7,43 (ddd, J = 8,8, 4,0, 0,9 Hz, 1 H).

- 50 Ejemplo 28: 9-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano

- Preparado mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A, seguido de la desprotección de TBDMS utilizando TBAF:THF (1: 10) y la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:2). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (51 mg, 46 %).
 55 [M + H]⁺ 523,2
 RMN δ_H (400 MHz, CD₃OD) 1,54-1,64 (m, 2 H), 1,97 (d, J = 13,7 Hz, 2 H), 2,50 (t, J = 11,0 Hz, 2 H), 2,67 (m, 4 H), 2,74 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,63 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,84 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 3,89 (s, 2 H), 4,05 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 6,60 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 10,8, 8,8 Hz, 1 H), 7,31 (m, 2 H) y 7,43 (ddd, J = 8,8, 4,0, 0,9 Hz, 1 H).

- 60 Ejemplo 29: 7-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonán-1-ona

Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (47 mg, 41%).

$[M + H]^+$ 507,2

5 RMN δ_H (400 MHz, CD₃OD) 1,84 (d, J = 13,4 Hz, 2 H), 2,01 (ddd, J = 13,3, 9,8, 3,8 Hz, 2 H), 2,38 (t, J = 10,5 Hz, 2 H), 2,89-2,96 (m, 2 H), 3,17 (s, 2 H), 3,85 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 3,90 (s, 2 H), 4,06 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 6,61 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,32 (m, 2 H) y 7,44 (ddd, J = 8,8, 4,0, 0,9 Hz, 1 H).

Ejemplo de referencia 31: 6-(4-azetidín-1-il-piperidín-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

10 Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (99 mg, 84%).

$[M + H]^+$ 489,2

15 RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,35-1,46 (m, 2 H), 1,71 (d, J = 13,6 Hz, 2 H), 2,01-2,12 (m, 3 H), 2,13-2,23 (m, 2 H), 2,93 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 3,21 (t, J = 6,9 Hz, 4 H), 3,83 (s, 2 H), 3,91 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,08 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 7,27-7,34 (m, 3 H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,53 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,16 (m, 1 H) y 8,34 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 32: 6-(4-azetidín-1-il-piperidín-1-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

20 Preparado mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A, seguido de la desprotección de TBDMS utilizando TBAF:THF (1:

10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite cremoso (74 mg, 50%).

$[M + H]^+$ 507,2

25 RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,31-1,43 (m, 2 H), 1,68 (m, 2 H), 1,99-2,09 (m, 3 H), 2,15 (m, 2 H), 2,90 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 3,17 (m, 4 H), 3,80 (s, 2 H), 3,84 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,02 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 6,87 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,96-7,05 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,8, 3,8 Hz, 1 H) y 8,36 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 33: 6-(3,8-diaza-spiro[3.2.1]oct-3-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

30 Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A, seguido de la desprotección de TBDMS utilizando TBAF:THF (1:

10) y la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:2). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (25 mg, 45 %).

$[M+H]^+$ 461,2

35 RMN δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1,57-1,62 (m, 2 H), 1,80-1,86 (m, 2 H), 2,25 (d, J = 10,2 Hz, 2 H), 2,64-2,70 (m, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,82 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 3,98 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 7,18 (t aparente, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,38-7,45 (m, 2 H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1 H) y 11,20 (bs, 1 H).

40 Ejemplo de referencia 34: 6-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A, seguido de la desprotección de TBDMS utilizando TBAF:THF (1:

45 10) y desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:2). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (91,8 mg, 77 %).

$[M + H]^+$ 479,1

50 RMN δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1,74 (m, 2 H), 1,91 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,41 (d, J = 10,6 Hz, 2 H), 2,73 (d, J = 10,6 Hz, 2 H), 3,60 (bs, 2 H), 3,77 (d, J = 5,0 Hz, 4 H), 3,85 (s, 2 H), 3,92 (d, J = 5,0 Hz, 4 H), 6,66 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 11,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,32-7,40 (m, 1 H), 7,40-7,46 (m; 2 H) y 11,23 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 35: 6-(3,8-diaza-spiro[3.2.1]oct-8-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

55 Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (35 mg, 37%).

$[M+H]^+$ 479,2

60 RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,85-1,97 (m, 2 H), 2,05-2,12 (m, 2 H), 2,77 (dd, J = 12,1, 2,5 Hz, 3 H), 3,16 (d, J = 12,1 Hz, 2 H), 3,23 (s, 2 H), 3,82 (d, J = 1,2 Hz, 2 H), 3,89-4,00 (m, 4 H), 4,07-4,12 (m, 4 H), 7,17 (ddd, J = 10,0, 2,4, 0,9 Hz, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 3,1 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 10,0, 2,4 Hz, 1 H) y 8,33 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 36: 6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[2,3-d]pirimidina

Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (80 mg, 74%).

$[M+H]^+$ 543,1

5 RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0,28 (m, 2 H), 0,37-0,43 (m, 2 H), 1,59-1,65 (m, 1 H), 2,44 (m, 4 H), 2,56 (m, 4 H), 3,77 (s, 2 H), 3,81 (m, 4 H), 3,93 (m, 4 H), 7,43 (t aparente, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,62 (dd, $J = 7,9, 0,9$ Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,26 (dd, $J = 7,9, 0,9$ Hz, 1 H) y 12,44 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 37: dimetilamida de ácido 4-[6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[2,3-d]pirimidín-2-il]-1H-indol-6-sulfónico

10 Preparado mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (68 mg, 53%).

$[M + H]^+$ 582,3

15 RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0,36-0,48 (m, 4 H), 1,58-1,68 (m, 1 H), 2,54 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H), 2,73 (s, 6 H), 3,76 (s, 2 H), 3,90 (m, 4 H), 3,96 (m, 4 H), 7,14 (s, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,97 (m, 1 H), 8,60 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H) y 8,82 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 38: amida de ácido 4-[6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[2,3-d]pirimidín-2-il]-1H-indol-6-carboxílico

20 Preparado mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (37 mg, 28%).

$[M + H]^+$ 518,3

25 RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0,27 (m, 2 H), 0,40 (m, 2 H), 1,57-1,64 (m, 1 H), 2,43 (m, 4 H), 2,56 (m, 4 H), 3,76 (s, 2 H), 3,82 (t, $J = 4,5$ Hz, 4 H), 3,94 (t, $J = 4,5$ Hz, 4 H), 7,18 (bs, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 8,00 (bs, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,60 (m, 1 H) y 11,53 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 39: 6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[2,3-d]pirimidina

30 Preparado mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (75 mg, 63%).

$[M + H]^+$ 543,4

35 RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0,38 (m, 2 H), 0,40-0,47 (m, 2 H), 1,59-1,66 (m, 1 H), 2,54 (m, 4 H), 2,67 (m, 4 H), 3,75 (s, 2 H), 3,88-3,93 (m, 4 H), 3,94-3,99 (m, 4 H), 7,14 (s, 1 H), 7,44 (t, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,63 (t, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H) y 8,62 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 40: 6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina

40 Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (65 mg, 65%).

$[M + H]^+$ 493,3

45 RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0,24-0,33 (m, 2 H), 0,37-0,42 (m, 2 H), 1,58-1,65 (m, 1 H), 2,44 (m, 4 H), 2,56 (m, 4 H), 3,76 (s, 2 H), 3,81 (t, $J = 4,6$ Hz, 4 H), 3,92 (t, $J = 4,6$ Hz, 4 H), 7,31 (dd, $J = 10,2, 2,6$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 7,46 (t aparente, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,89 (dd, $J = 10,2, 2,6$ Hz, 1 H) y 11,31 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 41: 6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-2-(6-metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina

50 Preparado mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (54 mg, 44%).

$[M+H]^+$ 553,3

55 RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0,27 (m, 2 H), 0,37-0,43 (m, 2 H), 1,58-1,65 (m, 1 H), 2,44 (m, 4 H), 2,48-2,64 (m, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 3,78 (s, 2 H), 3,83 (m, 4 H), 3,87-3,98 (m, 4 H), 7,51 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,08 (dd, $J = 2,5, 1,3$ Hz, 1 H), 8,57 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H) y 11,85 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 42: 6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina

60 Preparado mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (39 mg, 35%).

$[M + H]^+$ 493,3

RMN δ_H (400 MHz, CD₃OD) 0,37-0,42 (m, 2 H), 0,43-0,50 (m, 2 H), 1,63-1,70 (m, 1 H), 2,56 (m, 4 H), 2,69 (m, 4 H), 3,79-3,84 (m, 6 H), 3,95-4,00 (m, 4 H), 6,66 (dd, J = 3,1, 0,8 Hz, 1 H), 6,97 (dd, J = 11,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 3,1 Hz, 1 H) y 7,43 (m, 2 H).

5 Ejemplo de referencia 43: 4-[6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[2,3-d]pirimidín-2-il]-1H-indol-2-carbonitrilo

Preparado mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (36 mg, 24%).

10 [M+H]⁺ 500,1

RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,39-0,49 (m, 4 H), 1,65 (m, 1 H), 2,56 (m, 4 H), 2,69 (m, 4 H), 3,78 (s, 2 H), 3,89-3,94 (m, 4 H), 3,94-3,99 (m, 4 H), 7,15 (s, 1 H), 7,45-7,51 (m, 2 H), 8,30-8,34 (m, 2 H) y 8,73 (s, 1 H).

15 Ejemplo de referencia 44: 4-[6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[2,3-d]pirimidín-2-il]-1H-indol-6-carbonitrilo

Una mezcla de 2-cloro-6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[2,3-d]pirimidín-6-carbaldehído (217 mg), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-1H-indol-6-carbonitrilo (256 mg), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (19 mg) y carbonato sódico (175 mg) en agua (1,7 ml) y acetonitrilo (6 ml) se calentó en un reactor de microondas a 140°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se eliminaron los solventes al vacío, proporcionando, tras la purificación utilizando la cromatografía flash, el compuesto del título (59 mg) en forma de un sólido blanco.

20 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,43 (m, 4H); 1,56 (m, 1H); 2,58 (m, 4H); 2,71 (m, 4H); 3,80 (s, 2H); 3,95 (m, 4H); 4,02 (m, 4H); 7,28 (s, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,53 (br s, 1H).

25 [M+H]⁺ 500,3

Ejemplo de referencia 45: 4-[6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-2-il]-1H-indol-6-carbonitrilo

30 Una mezcla de 2-cloro-6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (200 mg) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-1H-indol-6-carbonitrilo (273 mg) se hizo reaccionar utilizando el método de acoplamiento de Suzuki, método B, proporcionando el compuesto del título (55 mg) en forma de un sólido blanco.

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,36 (m, 4H); 1,57 (m, 1H); 2,51 (br s, 4H); 2,63 (br s, 4H); 3,77 (s, 2H); 3,85 (m, 4H); 4,02 (m, 4H); 7,29 (s, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,61 (t, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,46 (br s, 1H).

35 [M + H]⁺ 500,3.

Ejemplo de referencia 46: amida de ácido 4-[6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-2-il]-1H-indol-6-carboxílico

40 Preparado mediante el método de acoplamiento de Suzuki, método B, proporcionó el compuesto del título (59 mg) en forma de un sólido blanco.

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,38 (m, 4H); 1,58 (m, 1H); 2,51-2,63 (m, 8H); 3,76 (s, 2H); 3,85 (m, 4H); 4,06 (m, 4H); 7,29 (s, 1H); 7,41 (t, 1H); 7,49 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,46 (br s, 1H).

45 [M + H]⁺ 518,4

Ejemplo de referencia 47: 6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

50 Preparado mediante el método de acoplamiento de Suzuki, método B, proporcionó una espuma blanquecina (46 mg).

δ_H (400MHz, CDCl₃) 0,45 (m, 4H), 1,67 (m, 1H), 2,59 (br m, 4H), 2,72 (br m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,93 (t, J = 4,8, 4H), 4,10 (t, J = 4,8, 4H), 7,19 (dd, J = 1,8, 7,1, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 8,00 (dd, J = 2,3, 8,9, 1H), 8,22 (br s, 1H).

55 [M + H]⁺ 493.

Ejemplo de referencia 48: 6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina

60 Preparada mediante el método de acoplamiento de Suzuki, método A, proporcionó un sólido amarillo (53 mg).

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,40-0,50 (m, 4H), 1,64-1,70 (m, 1H), 2,60 (br s, 4H), 2,72 (br s, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,94 (t, J = 4,8, 4H), 4,11 (t, J = 4,8, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,46 (t, J = 8,0, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,0, 1H), 8,49 (br s, 1H).

[M + H]⁺ 543

Ejemplo de referencia 49: 6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-4-morfolín-4-il-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparado mediante el método de acoplamiento de Suzuki, método A, proporcionó una espuma blanca (14 mg).
 5 δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0,46 (m, 4H), 1,67 (m, 1H), 2,60 (br m, 4H), 2,72 (br m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,94 (t, J = 4,8, 4H), 4,11 (t, J = 4,8, 4H), 7,40 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,49 (br s, 1H).
 [M + H]⁺ 543.

10 Ejemplo de referencia 50: 6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-2-(6-metil-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada mediante el método de acoplamiento de Suzuki, método A, proporcionó un sólido blanco (80 mg).
 15 δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0,44 (m, 2H), 0,47 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 2,60 (br s, 4H), 2,72 (br s, 4H), 2,76 (s, 6H), 3,87 (s, 2H), 3,93 (t, J = 4,8, 4H), 4,10 (t, J = 4,8, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,56 (t, J = 2,8, 1H), 7,68 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,5, 1H), 8,70 (br s, 1H).
 [M+H]⁺ 582,31

20 Ejemplo de referencia 51: 6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-2-(6-metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparado mediante el método de acoplamiento de Suzuki, método A, proporcionó un sólido blanquecino (72 mg).
 25 δ_{H} (400 MHz, d_6 -DMSO) 0,28-0,31 (m, 2H), 0,40-0,44 (m, 2H), 1,60-1,65 (m, 1H), 2,42-2,60 (m, 8H), 3,23 (s, 3H), 3,83-3,87 (m, 6H), 4,00-4,03 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,81 (br s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 11,88 (br s, 1H).
 [M + H]⁺ 553.

Ejemplo de referencia 52: 6-(4-ciclopropil-piperazín-1-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

30 Preparado mediante el método de acoplamiento de Suzuki, método A, proporcionó un sólido blanquecino (63 mg).
 35 δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0,31-0,41 (m, 4H), 1,54-1,60 (m, 1H), 2,50 (br s, 4H), 2,63 (br s, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,80 (t, J = 4,8, 4H), 4,06 (t, J = 4,8, 4H), 6,82-6,84 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 10,8 and 8,8, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 8,13 (br s, 1H).
 [M + H]⁺ 493.

Ejemplo 53: 6-(1,8-diaza-spiro[4,5]dec-8-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

40 Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A, seguido de la desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:2) y la desprotección de TBDMS utilizando TBAF:THF (1:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (37 mg, 32%).
 45 [M + H]⁺ 507,2
 RMN δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1,53-1,70 (m, 4 H), 1,67-1,84 (m, 4 H), 2,49 (m, 2 H), 2,63 (m, 2 H), 2,96 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,84 (m, 6 H), 4,03 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 6,88 (t, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,96-7,05 (m, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,34 (m, 2 H) y 8,35 (bs, 1 H).

Ejemplo 54: 2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-(7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

50 Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A, seguido de la desprotección de TBDMS. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12 mg, 33%).
 55 [M + H]⁺ 507,2
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,84 (m, 4 H), 2,26 (s, 3 H), 2,35 (m, 4 H), 3,09 (s; 4 H), 3,80-3,90 (m, 4 H), 3,89 (s, 2 H), 3,98-4,03 (m, 4 H), 6,86 (m, 1 H), 7,02 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,33 (ddd, J = 8,8, 3,9, 0,9 Hz, 1 H) y 8,25 (bs, 1 H).

Ejemplo 55: 1-[2-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-2,7-diaza-spiro[3.5]non-7-il]-etanona

60 Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (13 mg, 23 %).
 [M+H]⁺ 535,1

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,76 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 1,83 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 3,23 (m, 4 H), 3,37 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,52 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,86 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,00 (s, 2 H), 4,05 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 6,88 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,28 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,34-7,39 (m, 2 H) y 8,33 (bs, 1 H).

- 5 Ejemplo de referencia 56: amida de ácido (3R*,4S*)-4-azetidín-1-il-1-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-3-carboxílico

Preparada mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (55 mg, 75%).

10 [M + H]⁺ 550,2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,67 (m, 2 H), 2,00-2,12 (m, 3 H), 2,19 (dd, J = 11,5, 3,2 Hz, 1 H), 2,23-2,31 (m, 1 H), 2,50 (m, 1 H), 2,98 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 3,18-3,28 (m, 4 H), 3,52 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 3,77-3,91 (m, 6 H), 4,01 (t, J = 4,7 Hz, 4 H); 5,44 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,86 (m, 1 H), 7,02 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,34 (m, 2 H), 8,26 (bs, 1 H) and 8,91 (bs, 1 H).

- 15 Los dos enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral utilizando una columna Chiralpak[®] IA (250x20 mm d.i., columna con 5 mm de tamaño de partícula, detección de UV a 254 nm, caudal: 18 ml/min). Elución con EtOH al 20% en éter terc-butilmetílico que contenía dietilamina al 0,1%. 32 mg disueltos en 3 ml de solvente de elución (volumen de inyección: 500 ml, sensibilidad: 0,04) proporcionaron el compuesto del título en forma de dos enantiómeros diferentes:

Enantiómero A: enantiómero eluido en primer lugar, sólido blanco; 11,4 mg.

Enantiómero B: enantiómero eluido en segundo lugar, sólido blanco; 13,2 mg.

- 25 Ambos enantiómeros presentan datos analíticos idénticos a los obtenidos para la mezcla racémica

Ejemplo de referencia 57: amida de ácido (3R*,4R*)-4-azetidín-1-il-1-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-3-carboxílico

- 30 Preparado mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (84 mg, 45%).

[M + H]⁺ 550,2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,50-1,58 (m, 1 H), 1,78-1,88 (m, 1 H), 1,98-2,08 (m, 2 H), 2,39 (m, 1 H), 2,49 (m, 1 H), 2,56-2,74 (m, 3 H), 2,90 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 3,22-3,29 (m, 4 H), 3,83 (s, 2 H), 3,86 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,03 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 5,45 (s, 1 H), 6,89 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,36 (m, 2 H), 7,86 (bs, 1 H) y 8,27 (bs, 1 H).

- 35 Los dos enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral utilizando una columna Chiralpak[®] IA (250x20 mm d.i., columna con 5 mm de tamaño de partícula, detección de UV a 254 nm, caudal: 18 ml/min), eluyendo con EtOH al 20% en éter terc-butil-metílico que contenía dietilamina al 0,1%. 59 mg disueltos en 3 ml de solvente de elución (volumen de inyección: 500 ml, sensibilidad: 0,04) proporcionaron el compuesto del título en forma de dos enantiómeros diferentes:

Enantiómero A: eluido en primer lugar, sólido blanco; 22,6 mg.

- 45 Enantiómero B: eluido en segundo lugar, sólido blanco; 26,9 mg.

Ambos enantiómeros presentan datos analíticos idénticos a los obtenidos para la mezcla racémica

- 50 Ejemplo de referencia 58: (±)-6-((Cis)-4-azetidín-1-il-3-fluoro-piperidín-1-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (56 mg, 45%).

[M+H]⁺ 525,1

- 55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,62 (m, 1 H), 1,81 (m, 1 H), 2,12 (m, 2 H), 2,33 (m, 2 H), 2,51 (dd, J = 29,3, 12,3 Hz, 1H), 2,90 (m, 1 H), 3,20 (m, 1 H), 3,29 (m, 4 H), 3,84-3,89 (m, 4 H), 3,93 (s, 2 H), 4,03-4,08 (m, 4 H), 4,65 (d, J = 48,5 Hz, 1 H), 6,91 (m, 1 H), 7,06 (dd, J = 10,9,8,8 Hz, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,34-7,40 (m, 2 H) y 8,28 (bs, 1 H).

- 60 Ejemplo de referencia 59: (±)-{(trans)-4-azetidín-1-il-1-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-3-il}-metanol

Preparado mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (19 mg, 38%).

[M + H]⁺ 537,2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,65 (m, 2 H), 1,91 (m, 1 H), 1,95-2,09 (m, 3 H), 2,20 (m, 1 H), 2,31 (m, 1 H), 2,81 (dd, J = 11,2, 3,7 Hz, 1 H), 2,86-2,93 (m, 1 H), 3,23-3,34 (m, 4 H), 3,58-3,66 (m, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,86 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,04 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 6,89 (m, 1 H), 7,04 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,35 (ddd, J = 8,8, 3,8, 0,9 Hz, 1 H) y 8,23 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 60: (±)-{(Cis)-4-azetidín-1-il-1-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-3-il)-metanol

10 Preparado mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (69 mg, 71%).

[M + H]⁺ 537,1

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,62 (m, 1 H), 1,71-1,85 (m, 1 H), 1,98-2,18 (m, 5 H), 2,34-2,41 (m, 1 H), 2,82 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 3,04 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 3,16 (m, 2 H), 3,25 (m, 2 H), 3,62-3,71 (m, 2 H), 3,76 (dd, J = 14,4, 1,1 Hz, 1 H), 3,86 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,03 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,40 (dd, J = 11,2, 9,8 Hz, 1 H), 6,88 (m, 1 H), 7,04 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,35 (ddd, J = 8,9, 4,0, 0,9 Hz, 1 H) y 8,23 (bs, 1 H).

Ejemplo 61: 2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-(7-metanosulfonyl-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

20 Preparado mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (33 mg, 47%).

[M + H]⁺ 571,1

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,90 (m, 4 H), 2,74 (s, 3 H), 3,11-3,21 (m, 8 H), 3,85 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 3,94 (s, 2 H), 4,04 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 6,88 (m, 1 H), 7,04 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,27 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,36 (ddd, 50 J = 8,8, 3,9, 0,8 Hz, 1 H) y 8,24 (bs, 1 H).

Ejemplo 62: dimetilamida de ácido 2-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-2,7-diaza-spiro[3.5]nonán-7-carboxílico

30 Preparado mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (13 mg, 27%).

[M + H]⁺ 564,2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,75-1,80 (m, 4 H), 2,80 (s, 6 H), 3,13 (m, 8 H), 3,82-3,87 (m, 4 H), 3,95 (s, 2 H), 4,04 (m, 4 H), 6,88 (m, 1 H), 7,04 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,36 (dd, J = 8,8, 3,9 Hz, 1 H) y 8,22 (bs, 1 H).

Ejemplo 63: metil-éster de ácido 2-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-2,7-diaza-spiro[3.5]nonán-7-carboxílico

40 Preparado mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (8 mg, 35%).

[M + H]⁺ 551,3

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,74 (t, J = 5,2 Hz, 4 H), 3,19 (s, 4 H), 3,37 (t, J = 5,2 Hz, 4 H), 3,67 (s, 3 H), 3,85 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 3,97 (s, 2 H), 4,04 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 6,86 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,27 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,35 (m, 2 H) y 8,29 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 64: (R)-8-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-hexahidropirazino[1,2-a]pirazín-1,4-diona

50 Preparada mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (13 mg, 47%).

[M + H]⁺ 536,1

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,06-2,15 (m, 2 H), 2,73 (td, J = 12,7, 3,2 Hz, 1 H), 2,97 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 3,27 (m, 1 H), 3,77 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 3,83 (d, J = 10,5 Hz, 2 H), 3,88-3,96 (m, 4 H), 3,98 (s, 2 H), 4,03 (dd, J = 11,4, 3,2 Hz, 1 H), 4,30 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 6,67 (m, 1 H), 6,99 (dd, J = 11,0, 8,7 Hz, 1 H), 7,40-7,46 (m, 3 H), 8,17 (bs, 1 H) y 11,22 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 65: 7-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-3-oxa-7,9-diaza-biciclo[3.3.1]nonano

60 Preparado mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (25 mg, 50%).

[M + H]⁺ 495,1

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,73 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 3,07 (m, 4 H), 3,82-3,88 (m, 6 H), 3,91 (d, J = 11,6 Hz, 2 H), 3,98-4,07 (m, 6 H), 6,89 (m, 1 H), 7,04 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,26 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,35 (m, 2 H) y 8,23 (bs, 1 H).

5 Ejemplo de referencia 66: 6-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (108 mg, 80%).

[M + H]⁺ 543,2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,49 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H), 2,20 (m, 3 H), 2,91 (m, 2 H), 3,54 (apparent t, J = 11,9 Hz, 4 H), 3,82-3,87 (m, 6 H), 4,03 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 6,88 (m, 1 H), 7,03 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,24-7,28 (m, 1 H), 7,30-7,37 (m, 2 H) y 8,29 (bs, 1 H).

15 Ejemplo de referencia 67: 6-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparado mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (96 mg, 61%).

[M + H]⁺ 525,1

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,41-1,52 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H), 2,21 (m, 3 H), 2,90 (m, 2 H), 3,54 (t aparente, J = 11,9 Hz, 4 H), 3,82 (s, 2 H), 3,90 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,07 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 7,25-7,34 (m, 3 H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 8,16 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) y 8,31 (bs, 1 H).

25 Ejemplo 68: 6-(6,9-diaza-spiro[4,5]dec-9-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (35 mg, 36%).

[M + H]⁺ 507,2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,50-1,84 (m, 8 H), 2,32 (m, 2 H), 2,52 (m, 2 H), 2,95 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 3,83-3,88 (m, 4 H), 4,04 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 6,88 (m, 1 H), 6,97-7,06 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,34 (m, 2 H) y 8,38 (bs, 1 H).

35 Ejemplo de referencia 69: (R)-7-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-hexahidro-oxazolo[3,4-a]pirazín-3-ona

Preparado mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (58 mg, 67%).

[M + H]⁺ 509,2

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,94-2,03 (m, 1 H), 2,10 (td, J = 11,7, 3,7 Hz, 1 H), 2,90 (d, J = 11,7 Hz, 1 H), 2,99-3,11 (m, 2 H), 3,60 (dd, J = 13,1, 3,3 Hz, 1 H), 3,77 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 3,80-4,01 (m, 8 H), 4,32 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,66 (m, 1 H), 7,00 (dd, J = 11,1, 8,7 Hz, 1 H), 7,40-7,47 (m, 3 H) y 11,23 (bs, 1 H).

45 Ejemplo de referencia 70: 7-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Preparada mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método B. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (115 mg, 84%).

[M + H]⁺ 491,1

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,99 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,75 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 3,89-3,94 (m, 6 H), 4,09 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,17 (s, 2 H), 6,68 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 11,1, 8,7 Hz, 1 H), 7,45 (m, 3 H), 8,46 (bs, 1 H) y 11,24 (bs, 1 H).

55 Ejemplo de referencia 71: 6-(5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazín-7-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método B (Esquema 1). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5 mg, 10 %).

[M + H]⁺ 490,2

RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃): 2,99 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,86-3,91 (m, 4 H), 3,94 (s, 2 H), 3,99-4,08 (m, 8 H), 6,85 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,14-7,19 (m, 1 H), 7,29 (dd, J = 3,3, 2,4 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,96 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1 H) y 8,29 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 72: 6-[4-(3-fluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

- 5 Preparada mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (87 mg, 75%).

[M + H]⁺ 507,1

- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,35-1,46 (m, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 2,06-2,23 (m, 3 H), 2,90 (m, 2 H), 3,04-3,15 (m, 2 H), 3,60-3,69 (m, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,90 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,08 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 5,12 (dp, J = 57,4, 5,4 Hz, 1 H), 7,27-7,34 (m, 3 H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 8,17 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) y 8,31 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 73: 6-[4-(3-fluoro-azetidín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

- 15 Preparada mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (94 mg, 79%).

[M + H]⁺ 525,1

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,34-1,45 (m, 2 H), 1,71 (m, 2 H), 2,07-2,23 (m, 3 H), 2,89 (m, 2 H), 3,03-3,14 (m, 2 H), 3,59-3,68 (m, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,82-3,87 (m, 4 H), 4,03 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 5,00-5,21 (m, 1 H), 6,88 (m, 1 H), 6,97-7,06 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,33 (m, 2 H) y 8,32 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 74: 1-{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-4-il}-azetidín-2-ona

- 25 Preparada mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (74 mg, 61%).

[M + H]⁺ 503,3

- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,74-1,88 (m, 4 H), 2,17 (td, J = 11,5, 2,7 Hz, 2 H), 2,86 (t, J = 4,0 Hz, 2 H), 2,98 (bd, J = 11,4 Hz, 2 H), 3,23 (t, J = 4,0 Hz, 2 H), 3,53-3,62 (m, 1 H), 3,81 (s, 2 H), 3,90 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,07 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 7,27-7,32 (m, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,47 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 8,16 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H) y 8,29 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 75: 1-{1-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-4-il}-azetidín-2-ona

- 35 Preparado mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método C. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido gris pálido (44 mg, 35%).

[M + H]⁺ 521,3

- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,70-1,87 (m, 4 H), 2,17 (td, J = 11,5, 2,7 Hz, 2 H), 2,86 (t, J = 4,0 Hz, 2 H), 2,98 (d, J = 11,5 Hz, 2 H), 3,23 (t, J = 4,0 Hz, 2 H), 3,53-3,62 (m, 1 H), 3,80 (s, 2 H), 3,85 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,04 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 6,88 (m, 1 H), 6,99-7,05 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,31-7,37 (m, 2 H) y 8,31 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 76: (±)-8-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-octahidropirazino[2,1-a][1,4]oxazina

- 45 Preparada mediante la utilización del método general de acoplamiento de Suzuki, método C, seguido de la desprotección de TBDMS. Se obtuvo el compuesto del título en forma de unas agujas incoloras (4 mg, 4%).

[M + H]⁺ 509,1

- 50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,91 (s, 1 H), 2,43 (m, 4 H), 2,63-2,79 (m, 3 H), 2,90-2,99 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,60-3,73 (m, 2 H), 3,80-3,88 (m, 7 H), 4,04 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 6,88 (m, 1 H), 7,03 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,33-7,37 (m, 2 H) y 8,27 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 77: (R)-8-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-octahidropirazino[2,1-a][1,4]oxazina

- 55 Preparada mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (16 mg, 23%).

[M + H]⁺ 509,2

- 60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,91 (m, 1 H), 2,36-2,47 (m, 4 H), 2,63-2,78 (m, 3 H), 2,95 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,62-3,74 (m, 2 H), 3,81-3,89 (m, 7 H), 4,05 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 6,88-6,90 (m, 1 H), 7,05 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1H), 7,28 (m, 1 H), 7,34-7,39 (m, 2 H) y 8,22 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 78: (S)-8-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-octahidropirazino[2,1-a][1,4]oxazina

Preparada mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (73 mg, 60%).

[M + H]⁺ 509,2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,91 (t, J = 10,0 Hz, 1 H), 2,34-2,50 (m, 4 H), 2,63-2,78 (m, 3 H), 2,94-2,99 (m, 1 H), 3,25 (t, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,61-3,73 (m, 2 H), 3,81-3,89 (m, 7 H), 4,05 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 6,88-6,90 (m, 1 H), 7,05 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,33-7,38 (m, 2 H) y 8,28 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 79: (R)-8-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-hexahidropirazino[2,1-a][1,4]oxazín-4-ona

Preparada mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (70 mg, 72%).

[M + H]⁺ 523,2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,03 (t, J = 10,9 Hz, 1 H), 2,26 (td, J = 11,7, 3,2 Hz, 1 H), 2,85-2,94 (m, 2 H), 3,00-3,07 (m, 1 H), 3,52 (dd, J = 11,9, 8,0 Hz, 1 H), 3,68-3,76 (m, 1 H), 3,86-3,92 (m, 6 H), 3,93-4,00 (m, 1 H), 4,06 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,13 (d, J = 16,3 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 16,3 Hz, 1 H), 4,62 (ddd, J = 13,2, 3,2, 1,8 Hz, 1 H), 6,91 (m, 1 H), 7,06 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,36-7,40 (m, 2 H) y 8,27 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 80: dimetilamida de ácido 5-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico

Preparado mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método B, seguido de la desprotección de TBDMS. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (40 mg, 66 %).

[M + H]⁺ 550,2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,54 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 2,73-2,84 (m, 4 H), 2,86 (s, 6 H), 3,24 (dd, J = 11,0, 3,0 Hz, 2 H), 3,51-3,59 (m, 2 H), 3,86 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 3,92 (s, 2 H), 4,04 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 6,88 (m, 1 H), 6,98-7,07 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,33-7,38 (m, 2 H) y 8,36 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 81: amida de ácido 5-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico

Preparado mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (40 mg, 17%).

[M+H]⁺ 522,2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,65 (dd, J = 9,4, 2,7 Hz, 2 H), 2,74 (dd, J = 9,4, 6,1 Hz, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 3,30 (dd, J = 10,2, 3,4 Hz, 2 H), 3,63 (dd, J = 10,2, 7,6 Hz, 2 H), 3,83-3,88 (m, 4 H), 3,93 (s, 2 H), 4,04 (m, 4 H), 4,54 (bs, 2 H), 6,88 (m, 1 H); 7,04 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,35 (m, 2 H) y 8,22 (bs, 1 H).

Ejemplo 82: amida de ácido 2-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-2,7-diaza-spiro[3.5]nonán-7-carboxílico

A una solución de 6-(2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (125 mg, 0,254 mmoles) en DCM anhidro (10 ml) se añadió isocianato de triemtisililo (35 ml, 0,254 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y después se dividió entre DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se aisló y se lavó con solución hipersalina y seguidamente se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (41 mg, 30%).

[M + H]⁺ 536,2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,76-1,81 (m, 4 H), 3,17 (s, 4 H), 3,31 (m, 4 H), 3,82-3,87 (m, 4 H), 3,95 (s, 2 H), 4,04 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 4,46 (bs, 2 H), 6,88 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 10,9, 8,7 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,32-7,38 (m, 2 H) y 8,20 (bs, 1 H).

Ejemplo de referencia 83: 6-(4-azetidín-1-il-piperidín-1-ilmetil)-2-(6-metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

El compuesto del título se preparó utilizando el método de acoplamiento de Suzuki, método A, proporcionando un sólido blanco (35 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,42 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,21 (m, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,94 (t, J = 4,7, 4H), 4,10 (1, J = 4,7, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,58 (t, J = 2,7, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,69 (br s, 1H), 8,74 (s, 1H).

[M+H]⁺ 567,25

Ejemplo de referencia 84: (4aR*,8aR*)-6-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-1-metil-hexahidro-pirido[3,4-b][1,4]oxazín-2-ona

5 El compuesto del título se preparó utilizando el método de acoplamiento de Suzuki, método A, proporcionando una espuma blanquecina (50 mg).

10 RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,48-1,60 (m, 1H), 2,03-2,17 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,95-3,18 (m, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,81 (t, J = 4,8, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,97 (t, J = 4,8, 4H), 4,21 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 8,15 (br s, 1H).
[M+H]⁺ 537,15

15 Ejemplo de referencia 85: amida de ácido 4-{4-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperazín-1-il}-tetrahydro-pirán-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó utilizando el método de acoplamiento de Suzuki, método A, proporcionando un sólido blanquecino (17 mg).

20 RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,80 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,62 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 3,78-3,94 (m, 10H), 4,07 (t, J = 4,8, 4H), 5,21 (br s, 1H), 6,61 (br s, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 8,25 (br s, 1H).
[M+H]⁺ 580,13

Ejemplo de referencia 86: 6-[(S)-1-(hexahidro-pirrolol[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-2-(6-metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

25 Preparada a partir de 2-cloro-6-[(S)-1-(hexahidro-pirrolol[1,2-a]pirazín-2-il)metil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando el método de acoplamiento de Suzuki, método A, proporcionando unos polvos blancos (59 mg).

30 RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,33 (1H, m), 1,35 -1,75 (m, 3H), 1,94 (t, J = 10,1, 1H), 2,09 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,87 (d, J = 8,6, 1H), 2,99 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,79 -3,88 (m, 6H), 4,01 (t, J = 4,8, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,5 (t, J = 2,8, 1H), 7,6 (t, J = 2,1, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,6, 1H), 8,6 (d, J = 1,6, 1H), 9,00 (br s, 1H).
[MH]⁺ 553.

Ejemplo de referencia 87

35 2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-6-[4-(tetrahydro-pirán-4-il)-piperazín-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina

Se preparó utilizando el método de acoplamiento de Suzuki, método B, proporcionando, tras la desprotección de TBDMS realizada tal como en el Ejemplo de referencia 4, el compuesto del título en forma de un sólido blanco (67 mg, 61%).

40 [M+H]⁺ 537,4
RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,47 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 2,47 (m, 1H); 2,66 (bs, 8H); 3,40 (m, 2H); 3,88 (m, 2H); 4,04 (s, 2H); 4,07 (m, 4H); 6,93 (s, 1H); 7,06 (m, 1H); 7,29 (m, 2H); 7,39 (m, 2H); 8,24 (bs, 1H).

45 Ejemplo de referencia 88: 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-6-[4-(tetrahydro-pirán-4-il)-piperazín-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina

Una mezcla de 2-cloro-4-morfolín-4-il-6-[4-(tetrahydro-pirán-4-il)-piperazín-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg, 0,23 mmoles) y ácido indol-4-borónico se hizo reaccionar utilizando el método de acoplamiento de Suzuki, método B, proporcionando, tras la cromatografía en sílice, el compuesto del título en forma de un sólido blanco (76 mg, 64%).

50 [M+H]⁺ 519,3
RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,51 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 2,37 (m, 1H); 2,56 (bs, 8H); 3,31 (m, 2H); 3,77 (s, 2H); 3,84 (m, 4H); 3,95 (m, 2H); 4,01 (m, 4H); 7,24 (m, 2H); 7,30 (s, 1H); 7,43 (m, 1H); 7,48 (m, 1H); 8,11 (d, 1H); 8,20 (bs, 1H).

55 Ejemplo de referencia 89: (±)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metil-tetrahydro-furán-3-il)-piperazín-1-ilmetil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Se preparó utilizando el método de acoplamiento de Suzuki, método B, proporcionando, tras la desprotección de TBDMS realizada tal como en el Ejemplo de referencia 4, el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 mg, 44%).

60 [M + H]⁺ 537,3
RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃): 1,15 (d, 3H); 1,94-(m, 2H); 2,56 (m, 8H); 2,85 (m, 1H); 3,86 (m, 7H); 4,00 (m, 6H); 6,93 (s, 1H); 7,06 (m, 1H); 7,31 (m, 1H); 7,39 (m, 2H); 8,23 (bs, 1H).

Ejemplo de referencia 90: (\pm)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il-4-morfolín-4-il-6-[4-(tetrahydro-furán-3-il)-piperazín-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina

Se preparó utilizando el método de acoplamiento de Suzuki, método B, proporcionando, tras la desprotección de TBDMS realizada tal como en el Ejemplo de referencia 4, el compuesto del título en forma de un sólido blanco (48 mg, 26%).

[M+H]⁺ 523,3

RMN δ_{H} (400 MHz, CDCl₃): 1,88 (m, 1H); 2,07 (m, 1H); 2,63 (m, 8H); 3,03 (m, 1H); 3,67 (m, 1H); 3,86 (m, 9H); 4,07 (m, 4H); 6,93 (s, 1H); 7,07 (m, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,54 (m, 2H); 8,26 (bs, 1H).

Ejemplo de referencia 91: 2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-(5-metanosulfonil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

A una solución bajo agitación de 2-cloro-6-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (60 mg, 0,16 mmoles) y NEt₃ (36 ml, 0,26 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (20 ml, 0,26 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h, seguido de TA durante la noche (18 h), refrescando después con solución saturada de NaHCO₃ (4 ml). La capa orgánica se separó utilizando una frita hidrofóbica y el solvente se evaporó, proporcionando un sólido amarillo (70 mg). Este sólido se hizo reaccionar mediante el método de acoplamiento de Suzuki método B, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido de color ante (26 mg, 30%).

δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 2,62-2,66 (m, 2H), 2,77-2,81 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,91-3,01 (m, 2H), 3,19 (dd, J = 10 and 4, 2H), 3,49-3,55 (m, 2H), 3,88-3,90 (m, 4H), 3,96 (s, 2H), 4,06-4,08 (m, 4H), 6,93 (br s, 1H), 7,08 (dd, J = 10,8 and 8,8, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 8,24 (br s, 1H).

[M + H]⁺557

Ejemplo de referencia 92: 1-{5-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il}-etanona

A una solución bajo agitación de 2-cloro-6-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (60 mg, 0,16 mmoles) y NEt₃ (36 ml, 0,26 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml) a TA se añadió cloruro de acetilo (18,5 ml, 0,26 mmoles) y la solución resultante se agitó a TA durante la noche (17 h), refrescando después con solución saturada de NaHCO₃ (4 ml). La capa orgánica se separó utilizando una frita hidrofóbica y el solvente se evaporó, proporcionando un sólido amarillo (62 mg). Este sólido se hizo reaccionar mediante el método de acoplamiento de Suzuki método B, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido de color ante (53 mg, 70 %).

δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 2,10 (s, 3H), 2,61-3,07 (m, 4H), 3,44-3,56 (m, 2H), 3,66-3,81 (m, 2H), 3,88-3,92 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 3,95-4,00 (m, 4H), 6,92-6,94 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 10,8 y 8,8, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 8,25 (br s, 1H).

[M+H]⁺ 521

Ejemplo de referencia 93: {1-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-4-il}-metil-(tetrahydro-pirán-4-il)-amina

A una suspensión bajo agitación de [1-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-4-il]-metilamina (229 mg, 0,6 mmoles) y NaB(OAc)₃H (276 mg, 1,3 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió tetrahydro-4H-pirán-4-ona (0,12 ml, 1,3 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche (16 h). Se aisló el intermediario 2-cloropirimidina mediante extracción ácido-base y se hizo reaccionar utilizando el método de acoplamiento de Suzuki método D, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (58 mg).

δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 1,50-1,65 (m, 6H), 1,91-2,05 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,42-2,69 (m, 2H), 2,94-2,96 (m, 2H), 3,25-3,31 (m, 2H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,76-3,78 (m, 4H), 3,90-3,97 (m, 6H), 6,80-6,81 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 10,8 and 8,8, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 8,8 and 3,6, 1H), 8,14 (br s, 1H). [M+H]⁺ 565

Ejemplo de referencia 94: ciclobutil-{1-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-4-il}-metilamina

A una suspensión bajo agitación de [1-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-4-il]-metilamina (229 mg, 0,6 mmoles) y NaB(OAc)₃H (0,85 g, 4,0 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió ciclobutanona (0,3 ml, 4,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche (16 h). Se aisló el intermediario 2-cloropirimidina mediante extracción ácido-base y se hizo reaccionar utilizando el método de acoplamiento de Suzuki método B, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (18 mg).

δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 1,50-1,59 (m, 5H), 1,68-2,04 (m, 9H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,94-3,05 (m, 3H), 3,60-3,64 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,75-3,78 (m, 4H), 3,94-3,97 (m, 4H), 6,80-6,81 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 10,8 and 8,8, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 8,8 and 4,0, 1H), 8,14 (br s, 1H).

[M + H]⁺=535

Ejemplo de referencia 95: (±)-{1-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-4-il}-metil-(tetrahydro-furán-3-il)-amina

5 A una suspensión bajo agitación de [1-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-4-il]-metilamina (229 mg, 0,6 mmoles) y NaB(OAc)₃H (0,85 g, 4,0 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió dihidrofurán-3-ona (0,3 ml, 3,7 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche (16 h). Se aisló el intermediario 2-cloropirimidina mediante extracción ácido-base y se hizo reaccionar (0,2 mmoles) utilizando el método de acoplamiento de Suzuki método B, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (26 mg).

10 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,54-1,63 (m, 4H), 1,68-2,04 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,32-2,38 (m, 1H), 2,95-2,98 (m, 2H), 3,19-3,50 (m 2H), 3,53-3,84 (m, 9H), 3,94-3,97 (m, 4H), 6,81 (br s, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 8,14 (br s, 1H).

15 [M+H]⁺ 551

Ejemplo de referencia 96: 1-{1-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-piperidín-4-il}-azetidín-3-ol

20 Se hizo reaccionar 1-[1-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-4-il]-azetidín-3-ol (0,2 mmoles) utilizando el método de acoplamiento de Suzuki método B, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (56 mg, 54%).

25 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,30-2,21 (m, 7H), 2,79-2,95 (m, 4H), 3,61-3,65 (m, 2H), 3,81-4,04 (m, 10H), 4,43 (quinteto, J = 5,6, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 10,8 y 8,8, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 8,8 and 3,6, 1H), 8,22 (br s, 1H).

[M + H]⁺=+523

Ejemplo de referencia 97: 4-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-[4-(3-metoxi-azetidín-1-il)-piperidín-1 ilmetil]-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

30 A una solución bajo agitación de 1-[1-(2-cloro-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil)-piperidín-4-il]-azetidín-3-ol (100 mg, 0,24 mmoles) en DMF anhidro a 0°C se añadió NaH (al 60% en peso, 20 mg, 0,5 mmoles). Se continuó la agitación a 0°C durante 40 minutos, seguido de la adición de yodometano (16 ml, 0,26 mmoles) y se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la TA bajo agitación durante 4 h. La reacción se purificó mediante extracción ácido-base, proporcionando un residuo en bruto que se hizo reaccionar utilizando el método de acoplamiento de Suzuki método B, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (33 mg, 26%).

35 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,36-1,71 (m, 5H), 2,10-2,26 (m, 3H), 2,81-2,98 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,64 (br s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,87-3,90 (m, 4H), 4,05-4,08 (m, 4H), 6,92-6,93 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 10,8 y 8,8, 1H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,8 and 4,0, 1H), 8,26 (br s, 1H).

40 [M + H]⁺=+537

Ejemplo de referencia 98: 4-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-1-(tetrahydro-pirán-4-il)-piperazín-2-ona

45 Preparada mediante la utilización del método de acoplamiento de Suzuki, método A. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (78 mg, 30%).

[M+H]⁺ 551,1

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,63 (d, J = 4,1 Hz, 2 H), 1,79 (qd, J = 12,3, 4,6 Hz, 2 H), 2,78 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,30 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,36 (s, 2 H), 3,51 (td, J = 11,8, 1,9 Hz, 2 H), 3,86 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,90 (s, 2 H), 4,00-4,07 (m, 6 H), 4,69-4,78 (m, 1 H), 6,90 (m, 1 H), 7,05 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,37 (m, 2 H) y 8,27 (bs, 1 H).

Evaluación biológica y formulaciones farmacéuticas

Ejemplo 99: ensayos biológicos

55 Los compuestos de la invención, preparados tal como se ha indicado en los Ejemplos anteriores, se sometieron al ensayo biológico siguiente:

Cribado bioquímico de FI3Q

60 Se determinó la inhibición por compuestos de la FI3Q en un ensayo radiométrico utilizando enzima recombinante purificado y ATP a una concentración de 1 μ M. Todos los compuestos se diluyeron en serie en DMSO al 100%. La reacción de quinasa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente y la reacción se terminó mediante la adición

de PBS. Los valores de IC₅₀ se determinaron posteriormente utilizando el ajuste de la curva sigmoïdal de dosis-respuesta (pendiente variable). Todos los compuestos sometidos a ensayo presentaban una IC₅₀ frente a FI3Q de 50 mM o menos. Típicamente, la IC₅₀ contra la isoforma p110δ de FI3Q es inferior a 500 nM.

5 Ejemplo 100: composición de las tabletas

Las tabletas, cada una de las cuales pesaba 0,15 g y contenía 25 mg de un compuesto de la invención, se prepararon de la manera siguiente:

- 10 Composición para 10.000 tabletas
 Compuesto de la invención (250 g)
 Lactosa (800 g)
 Almidón de maíz (415 g)
 Talco en polvo (30 g)
 15 Estearato de magnesio (5 g)

- 20 Se mezclaron el compuesto de la invención, lactosa y la mitad del almidón de maíz. A continuación, se forzó la mezcla por un tamiz de 0,5 mm de tamaño de malla. Se suspendió almidón de maíz (10 g) en agua caliente (90 ml). La pasta resultante se utilizó para granular los polvos. Se secó el granulado y se rompió en fragmentos pequeños en un tamiz de 1,4 mm de tamaño de malla. Se añadió la cantidad restante de almidón, talco y magnesio, se mezcló cuidadosamente y se procesó formando tabletas.

Ejemplo 101: formulación inyectable

Compuesto de la invención:	200 mg
Solución 0,1 M de ácido clorhídrico o solución de hidróxido sódico 0,1 M	c.s. para pH 4,0 a 7,0
Agua estéril	c.s. hasta 10 ml

- 25 El compuesto de la invención se disolvió en la mayor parte del agua (35°C a 40°C) y se ajustó el pH a un valor de entre 4,0 y 7,0 con el ácido clorhídrico o el hidróxido sódico, según el caso. A continuación, el lote se llevó a volumen con agua y se filtró a través de un filtro microporoso estéril en un vial de vidrio ámbar estéril de 10 ml (tipo 1) y se selló con cierres estériles y sellos.

30 Ejemplo 102: inyección intramuscular

Compuesto de la invención:	200 mg
Alcohol bencílico	0,10 g
Glicofurol 75	1,45 g
Agua para inyección	c.s. hasta 3,00 ml

- 35 El compuesto de la invención se disolvió en el glicofurol. A continuación, el alcohol bencílico se añadió y se disolvió y se añadió agua hasta 3 ml. Después se filtró la mezcla a través de un filtro microporoso estéril y se selló en viales de vidrio estériles de 3 ml (tipo 1).

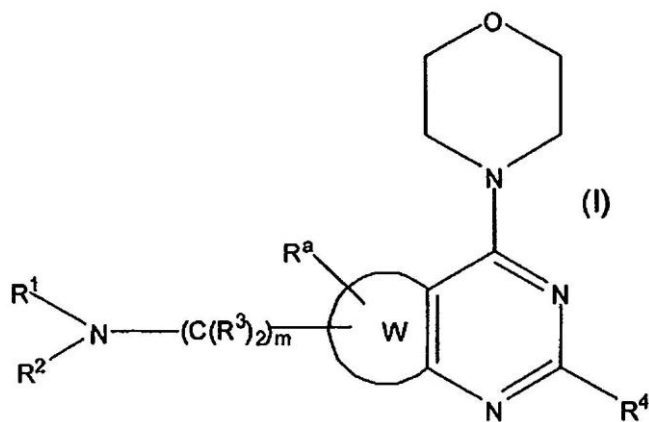
Ejemplo 103: formulación de jarabe

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

- 40 El compuesto de la invención se disolvió en una mezcla del glicerol y la mayor parte del agua purificada. A continuación, se añadió una solución acuosa del benzoato sódico a la solución, seguido de la adición de la solución de sorbitol y finalmente del saborizante. Se llevó a volumen con agua purificada y se mezcló bien.

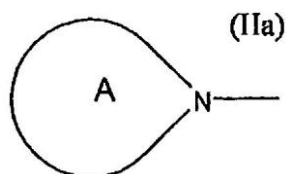
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que es una tienopirimidina de fórmula (I):

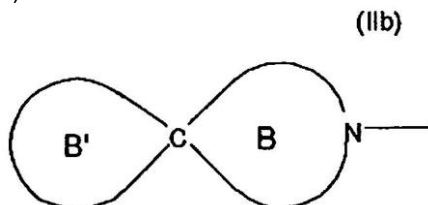


5 en las que:
 W representa un anillo tiofeno,
 R¹ y R² forman, conjuntamente con el átomo de N al que se encuentran unidos, un grupo de la fórmula (IIa)
 siguiente:

10



en la que A es un grupo de fórmula (IIb):



15

en la que el anillo B es un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos que incluye 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, S y O y el anillo B' es un anillo carbocíclico saturado de 3 a 12 elementos, un anillo heterocíclico que contiene O saturado de 5 a 7 elementos o un anillo heterocíclico nitrogenado saturado de 4 a 7 elementos tal como se ha definido anteriormente, encontrándose cada uno de B y B' no sustituido o sustituido; m es 0, 1 ó 2,

20

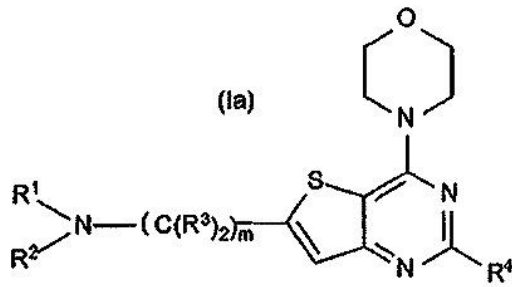
R³ es H o alquilo-C₁-C₆,
 R^a se selecciona de entre R', halo, CN, C(O)NR'₂, haloalquilo(C₁-C₆), SO₂R', SO₂NR'₂, NR'SO₂R', NR'C(O)R', NR'C(O)OR', NR'C(O)NR'₂, OR' y NR'₂, en el que cada R' es independientemente tal como se ha definido anteriormente, y

25

R⁴ es un grupo indol que se encuentra no sustituido o sustituido,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

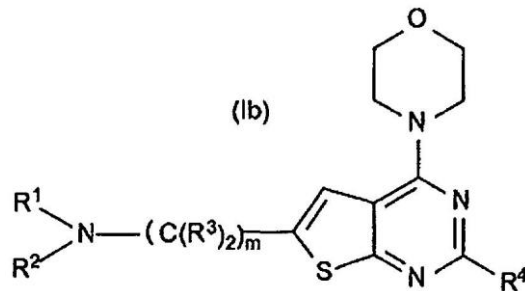
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que la tienopirimidina es de fórmula (Ia):



en la que R¹, R², R³, R⁴ y m son tal como se define en la reivindicación 1.

5

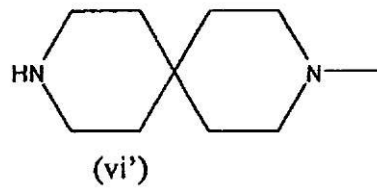
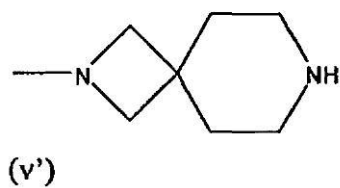
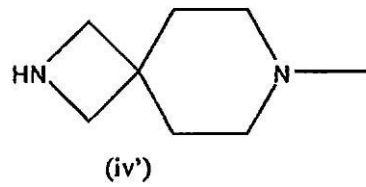
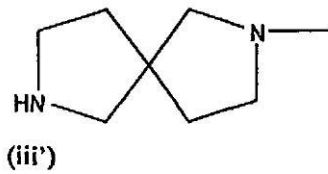
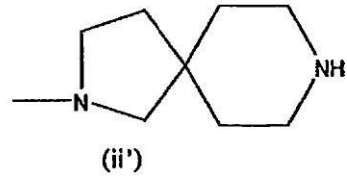
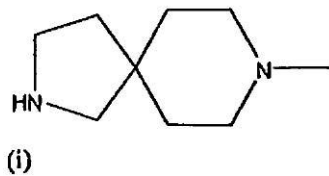
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que la tienopirimidina es de fórmula (Ib):

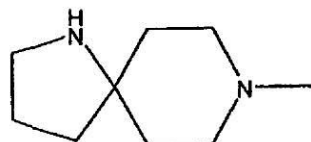


en la que R¹, R², R³, R⁴ y m son tal como se define en la reivindicación 1.

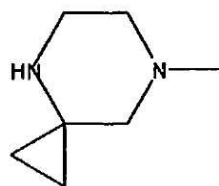
10 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁴ es un grupo indolilo que se encuentra no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado de entre CN, halo, -C(O)NR², haloalquilo-(C₁-C₆), -SO₂R, -SO₂NR², y un grupo heteroarilo de 5 elementos que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S, en el que R es H o alquilo-C₁-C₆.

15 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el grupo de fórmula (Ib) se selecciona de entre el grupo que consiste de:

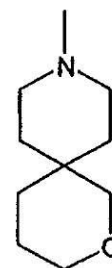




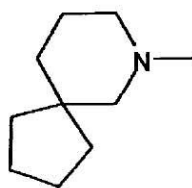
(vii')



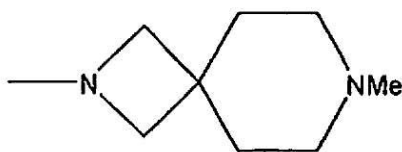
(viii')



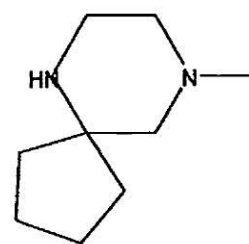
(ix')



(x')



(xi')



(xii')

and

6. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de entre:

- 5 6-(2,7-Diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
 6-(2,7-Diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
 6-(2,7-Diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
 6-(2,7-Diaza-spiro[3.5]non-7-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
 6-(2,8-Diaza-spiro[4.5]dec-8-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
 10 6-(2,7-Diaza-spiro[4.4]non-2-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
 4-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]un-decano;
 9-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-1-oxa-4,9-diaza-spiro[5.5]un-decano;
 7-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonán-1-ona;
 6-(1,8-Diaza-spiro[4.5]dec-8-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
 2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-(7-metil-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
 15 1-{2-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-2,7-diaza-spiro[3.5]non-7-il}-etanona;
 2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-(7-metanosulfonil-2,7-diaza-spiro[3.5]non-2-ilmetil)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
 dimetilamida de ácido 2-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-2,7-
 diazaspiro[3.5]nonán-7-carboxílico;
 metil-éster de ácido 2-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-2,7-
 20 diazaspiro[3.5]nonán-7-carboxílico;
 6-(6,9-Diaza-spiro[4.5]dec-9-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina; y
 amida de ácido 2-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolín-4-il-tieno[3,2-d]pirimidín-6-ilmetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonán-7-
 25 carboxílico;
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.