

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 326**

51 Int. Cl.:

C07D 495/14 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

C07D 491/147 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2010 E 10747483 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2467387**

54 Título: **Compuestos tricíclicos heterocíclicos como inhibidores de la fosfoinositida 3-cinasa**

30 Prioridad:

20.08.2009 GB 0914594

01.04.2010 GB 201005584

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

21.04.2015

73 Titular/es:

KARUS THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)

93 Innovation Drive, Milton Park

Abingdon, Oxfordshire OX14 4RZ, GB

72 Inventor/es:

SHUTTLEWORTH, STEPHEN JOSEPH;

CECIL, ALEXANDER RICHARD LIAM;

HILL, THOMAS JAMES y

SILVA, FRANCK ALEXANDRE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 534 326 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

Compuestos tricíclicos heterocíclicos como inhibidores de la fosfoinositida 3-cinasa

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que actúan como inhibidores de la enzima fosfoinositida 3-cinasa de clase IA, PI3K-p110δ, para el tratamiento del cáncer, enfermedades inmunes e inflamatorias.

Antecedentes de la invención

10 Las fosfoinositidas 3-cinasas (PI3Ks) constituyen una familia de cinasas de lípido implicadas en la regulación de una red de rutas de transducción de señales que controlan una gama de procesos celulares. Las PI3Ks se clasifican en tres subfamilias distintas, llamadas clase I, II y III basándose en sus especificidades de sustrato. Las PI3Ks de clase IA poseen una subunidad catalítica p110α, p110β o p110δ que forma un complejo con una de tres subunidades reguladoras, p85α, p85β o p55δ. Las PI3Ks de clase IA se activan por receptores con actividad tirosina cinasa, receptores de antígeno, receptores acoplados a la proteína G (GPCRs) y receptores de citocina. Las PI3Ks de clase IA generan principalmente fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PI(3,4,5)P₃), un segundo mensajero que activa la AKT diana aguas abajo. Las consecuencias de la activación biológica de AKT incluyen la progresión celular, la proliferación, la supervivencia y el crecimiento de tumores y existe una evidencia significativa que sugiere que la vía PI3K/AKT está alterada en muchos cánceres humanos. Además, la actividad PI3K se ha implicado en endocrinología, enfermedades cardiovasculares, trastornos del sistema inmune e inflamación. Se ha establecido que PI3K-p110δ tiene un papel decisivo en el reclutamiento y la activación de células inmunes e inflamatorias. PI3K-p110δ también está regulada positivamente en una variedad de tumores humanos y desempeña un papel clave en la proliferación de las células tumorales y la supervivencia.

Los compuestos que son capaces de modular la actividad de p110δ tienen un potencial terapéutico importante en el cáncer y los trastornos inmunes e inflamatorios.

El documento WO2006/046035 describe pirimidinas fusionadas, que tienen actividad como inhibidores de PI3K. Los compuestos descritos en ese documento muestran selectividad hacia la clase Ia de las PI3Ks, en particular p110δ.

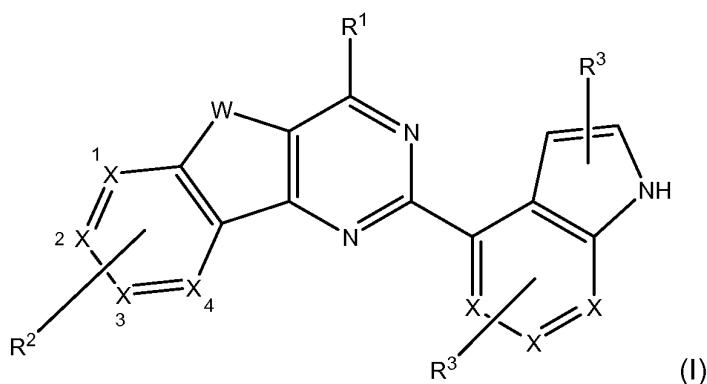
25 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters vol. 17, pág. 2438-42 (2007) y el documento US-A1-20002151544 describen pirido[3',2',4,5]furano[3,2-d]pirimidinas, sustituidas en la posición 4 con morfolina y en la posición 2 con fenilo.

El documento WO-A1-2007127183 describe inhibidores de PI3K que tienen sistemas de anillos 5,6 sustituidos con un indolilo.

30 El documento WO2010/052569 describe inhibidores de PI3K con sustituyentes de morfolina e indolilo. Se publicó después de la segunda fecha de prioridad de esta solicitud.

Compendio de la invención

La presente invención es un compuesto de fórmula I:



35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

W es O, N-H, N-(alquilo C₁-C₁₀) o S;

cada X es independientemente CH o N;

ES 2 534 326 T3

R¹ es un heterociclo de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido que contiene al menos 1 heteroátomo seleccionado entre N u O;

R² es (LQ)_mY;

5 cada L es independientemente un enlace directo, alquileo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, arileno o cicloalquileo C₃-C₁₀;

cada Q es independientemente un enlace directo, heteroarileno, un enlazador heterociclo, -O-, -NR³-, -C(O)-, -C(O)NR₃-, -SO₂-, -SO₂NR³-, -N-C(O)-NR³-, -N-SO₂NR³, halógeno, -C(halógeno)_a(R³_(2-a))-, -NR⁴R⁵-, -C(O)NR⁴R⁵, en donde R⁴ y R⁵ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un enlazador heterociclo de 5 a 7 miembros;

m es de 0 a 5;

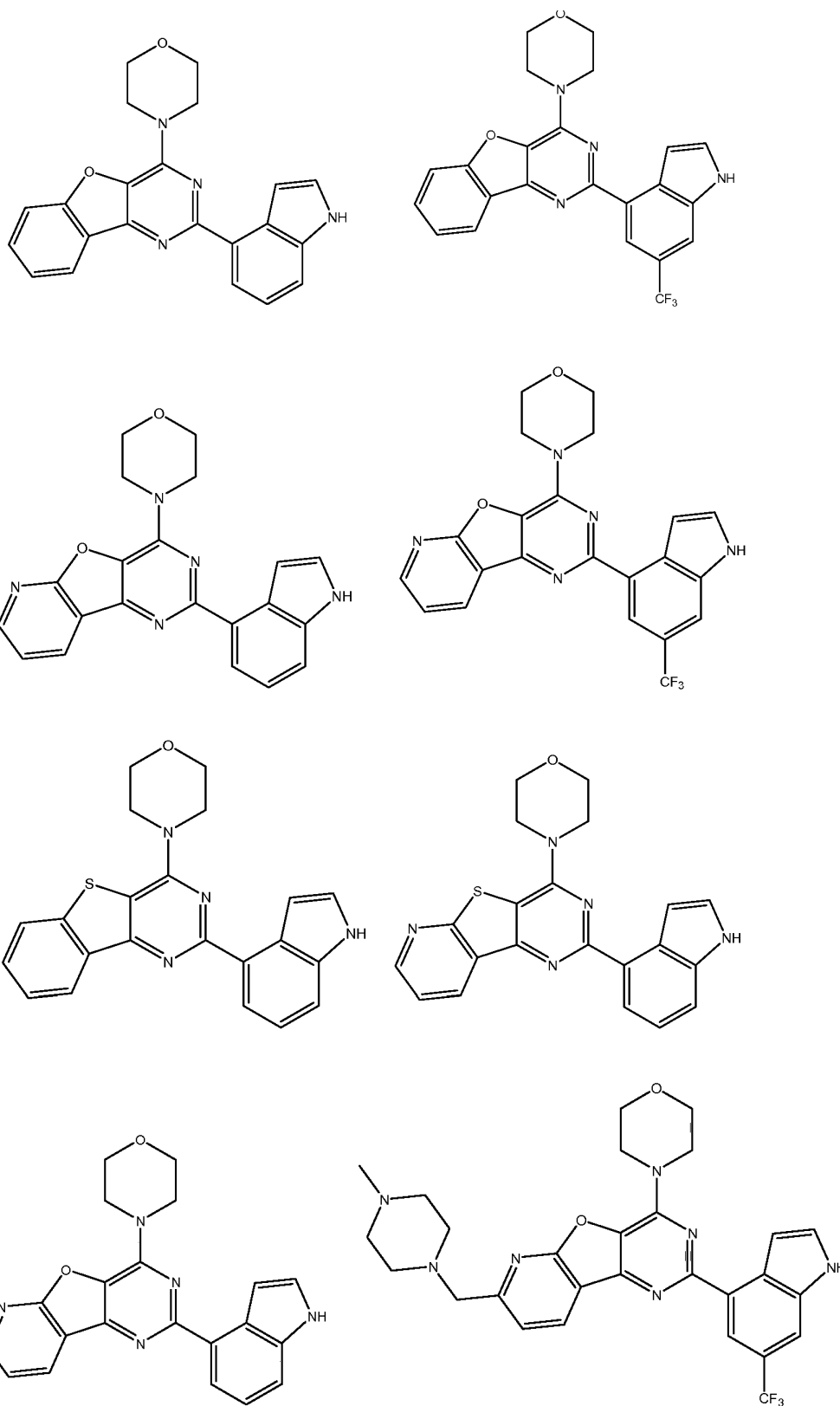
10 Y es H, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, arilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclo, heteroarilo, -OR³, -N(R³)₂, -C(O)R³, -C(O)OR₃, -C(O)N(R³)₂, -N(R³)₂, -SO₂R³, -SO₂N(R³)₂, -N-C(O)-N(R³)₂, -N-SO₂-N(R³)₂, halógeno, -C(halógeno)_bR³_(3-b), -CN, -NR⁴R⁵-, -C(O)NR⁴R⁵, en donde R⁴ y R⁵ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 miembros;

b es de 1 a 3;

15 a es 1 o 2; y

cada R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₁₀, arilo o heteroarilo,

con la condición de que el compuesto no sea



Se ha encontrado, sorprendentemente, que estos compuestos son inhibidores de PI3K-p110 δ . Algunos de los compuestos descritos en este documento pueden inhibir adicionalmente PI3K-p110 β .

5 Descripción de las realizaciones preferidas

Tal como se usa en el presente documento, alquilo significa un grupo alquilo C₁-C₁₀ que puede ser lineal o

ramificado. Preferiblemente, es un resto alquilo C₁-C₆. Más preferiblemente, es un resto alquilo C₁-C₄. Ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo y t-butilo. Puede ser divalente, por ejemplo, propileno.

Tal y como se utiliza en esta memoria, el cicloalquilo contiene de 3 a 10 átomos de carbono. Puede ser monovalente o divalente.

- 5 Tal y como se utiliza en esta memoria, alqueno significa un grupo alqueno C₂-C₁₀. Preferiblemente, es un grupo alqueno C₂-C₆. Más preferiblemente, es un grupo alqueno C₂-C₄. Los radicales alqueno pueden estar monosaturados o disaturados, más preferiblemente monosaturados. Ejemplos incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo y 1-butenilo. Puede ser divalente, por ejemplo, propenileno.

- 10 Tal y como se utiliza en esta memoria, alquino es un grupo alquino C₂-C₁₀ que puede ser lineal o ramificado. Preferiblemente, es un grupo o un resto alquino C₂-C₄. Puede ser divalente.

Cada uno de los grupos alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀ y alquino C₂-C₁₀ pueden estar opcionalmente sustituidos entre ellos, es decir, el alquilo C₁-C₁₀ puede estar opcionalmente sustituido con alqueno C₂-C₁₀. También pueden estar opcionalmente sustituidos con arilo, cicloalquilo (preferiblemente C₃-C₁₀), arilo o heteroarilo.

- 15 Tal y como se utiliza en esta memoria, arilo significa un radical aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, monovalente o divalente, tal como fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, que puede estar opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes, seleccionados preferiblemente a partir del grupo alquilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, amino, mono alquilamino C₁-C₃, bis alquilamino C₁-C₃, acilamino C₁-C₃, aminoalquilo C₁-C₃, mono(alquil C₁-C₃)amino alquilo C₁-C₃, bis(alquil C₁-C₃)amino alquilo C₁-C₃, acilamino C₁-C₃, alquil C₁-C₃ sulfonilamino, halo, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, alcoxycarbonilo C₁-C₃, aminocarbonilo, mono alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, bis alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, -SO₃H, alquil C₁-C₃ sulfonilo, aminosulfonilo, mono alquil C₁-C₃ aminosulfonilo y bis alquil C₁-C₃ aminosulfonilo

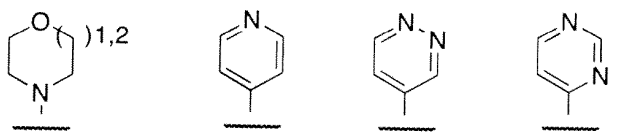
- 25 Tal y como se utiliza en esta memoria, heteroarilo significa un radical aromático monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, tales como tiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, estando dicho radical opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes, seleccionados preferiblemente a partir del grupo alquilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, amino, mono alquil C₁-C₃ amino, bis alquil C₁-C₃ amino, acilamino C₁-C₃, aminoalquilo C₁-C₃, mono (alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, bis (alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, acilamino C₁-C₃, alquil C₁-C₃ sulfonilamino, halo, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, alcoxi C₁-C₃ carbonilo, aminocarbonilo, mono alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, bis alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, -SO₃H, alquil C₁-C₃ sulfonilo, aminosulfonilo, mono alquil C₁-C₃ aminosulfonilo y bis alquil C₁-C₃ aminosulfonilo,

- 35 Tal y como se utiliza en esta memoria, heterociclo es un radical carbocíclico monovalente o divalente que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre. La palabra 'enlazador' se ha utilizado en esta memoria con el significado de divalente. Si el heterociclo es un enlazador divalente, el heterociclo puede estar unido a los grupos vecinos a través de un átomo de carbono, o a través de los heteroátomos, por ejemplo, un N.

- 40 El anillo heterocíclico puede estar monosaturado o disaturado. El radical puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes, seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, amino, mono alquil C₁-C₃ amino, bis alquil C₁-C₃ amino, acil C₁-C₃ amino, aminoalquilo C₁-C₃, mono (alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, bis (alquil C₁-C₃) amino alquilo C₁-C₃, acil C₁-C₃ amino, alquil C₁-C₃ sulfonilamino, halo, por ejemplo F, nitro, ciano, trifluorometilo, carboxi, alcoxi C₁-C₃ carbonilo, aminocarbonilo, mono alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, bis alquil C₁-C₃ aminocarbonilo, -SO₃H, alquil C₁-C₃ sulfonilo, aminosulfonilo, mono alquil C₁-C₃ aminosulfonilo y bis alquil C₁-C₃ aminosulfonilo.

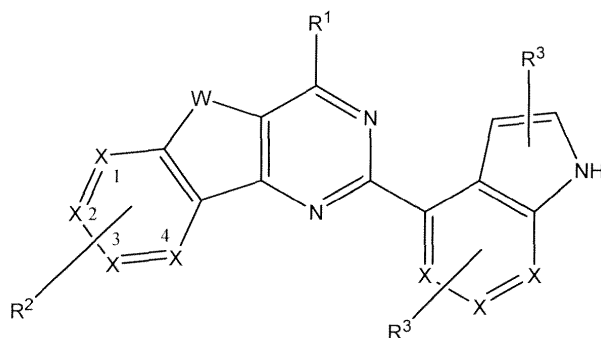
Tal y como se utiliza en esta memoria, los grupos anteriores pueden estar seguidos por el sufijo -eno. Esto significa que el grupo es divalente, es decir, un grupo enlazador.

- 45 En una realización preferida, R¹ se representa por cualquiera de las siguientes estructuras:



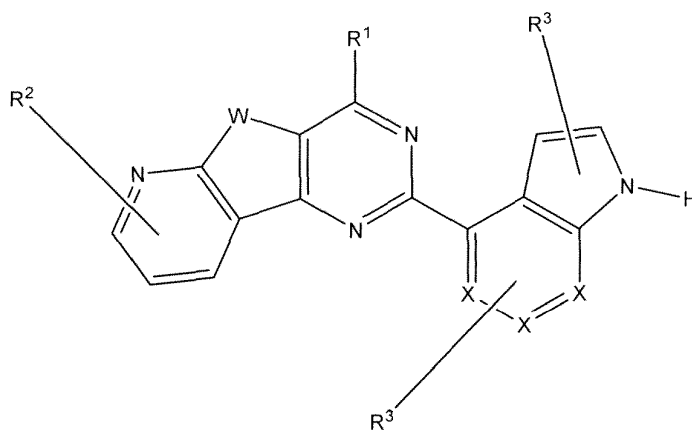
Preferiblemente, W es S. Más preferiblemente, W es O.

R² puede estar unido a cualquier átomo adecuado en el grupo arilo, tal como se representa en la fórmula general I. Preferiblemente, está unido a los átomos de 2 o 3, como se muestra a continuación:



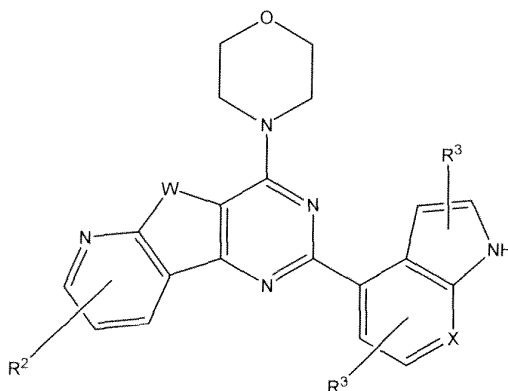
También puede estar unido a los átomos 1 o 4.

Preferiblemente, un compuesto de la invención tiene la estructura:



- 5 Como anteriormente, la colocación de cualquiera de los grupos R^2 y R^3 no tiene importancia, nada más que el grupo se debe unir a ese sistema arilo particular. En otras palabras, el grupo R^2 tiene 4 posibles posiciones para el enlace, el primer grupo R^3 sólo tiene 2 posiciones posibles para la unión y el otro grupo R^3 puede estar unido a una de 3 posiciones.

Más preferiblemente, un compuesto de la invención tiene la fórmula:

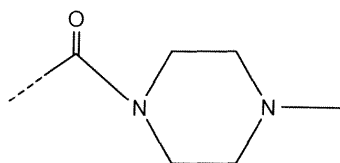


10

Preferiblemente, el sistema de anillo 6,5 en la fórmula I es un indol. Alternativamente, puede ser un pirrolo fusionado con benzo, un pirrolo fusionado con piridilo, un pirrolo fusionado con piridazinilo, un pirrolo fusionado con pirazinilo o un pirrolo fusionado con pirimidinilo.

Preferiblemente, ambos grupos R^3 que se unen al sistema de anillo 6,5 en la fórmula I son H.

- 15 Preferiblemente, al menos un Q es $-C(O)-NR^4R^5$, en donde R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un enlazador heterociclo de 5 a 7 miembros. Más preferiblemente, Q es



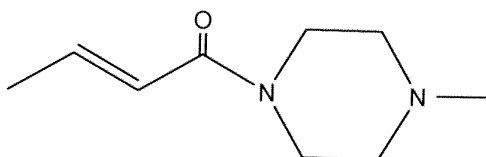
Preferiblemente, al menos un Q es $-NR^3$.

Preferiblemente, al menos un Q es un enlace directo.

5 Preferiblemente, al menos un L es alquileo C_1-C_{10} o al menos un L es alquenilo C_2-C_{10} , o al menos un L es cicloalquileo.

Preferiblemente, Y es $N(R^3)_2$. Más preferiblemente, Y es un heteroarilo, tal como un indolilo, o Y es un heterociclo.

Preferiblemente R^2 es H. Preferiblemente, R^2 es $-(alquileo\ C_1-C_{10})-N(R^3)_2$. Más preferiblemente, R^2 es $-CH_2-N(CH_3)_2$. R^2 también puede ser $-(alquenilo\ C_2-C_{10})-C(O)-N(R^4R^5)-R^3$, en donde R_4 y R_5 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 miembros. Más preferiblemente, R^2 es

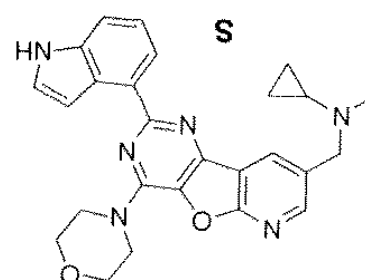
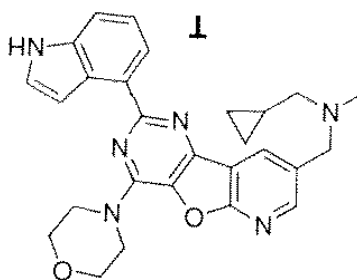
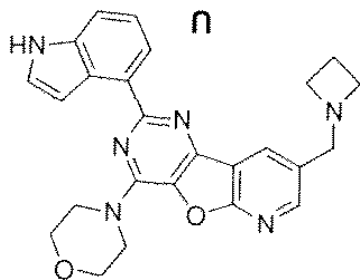


10

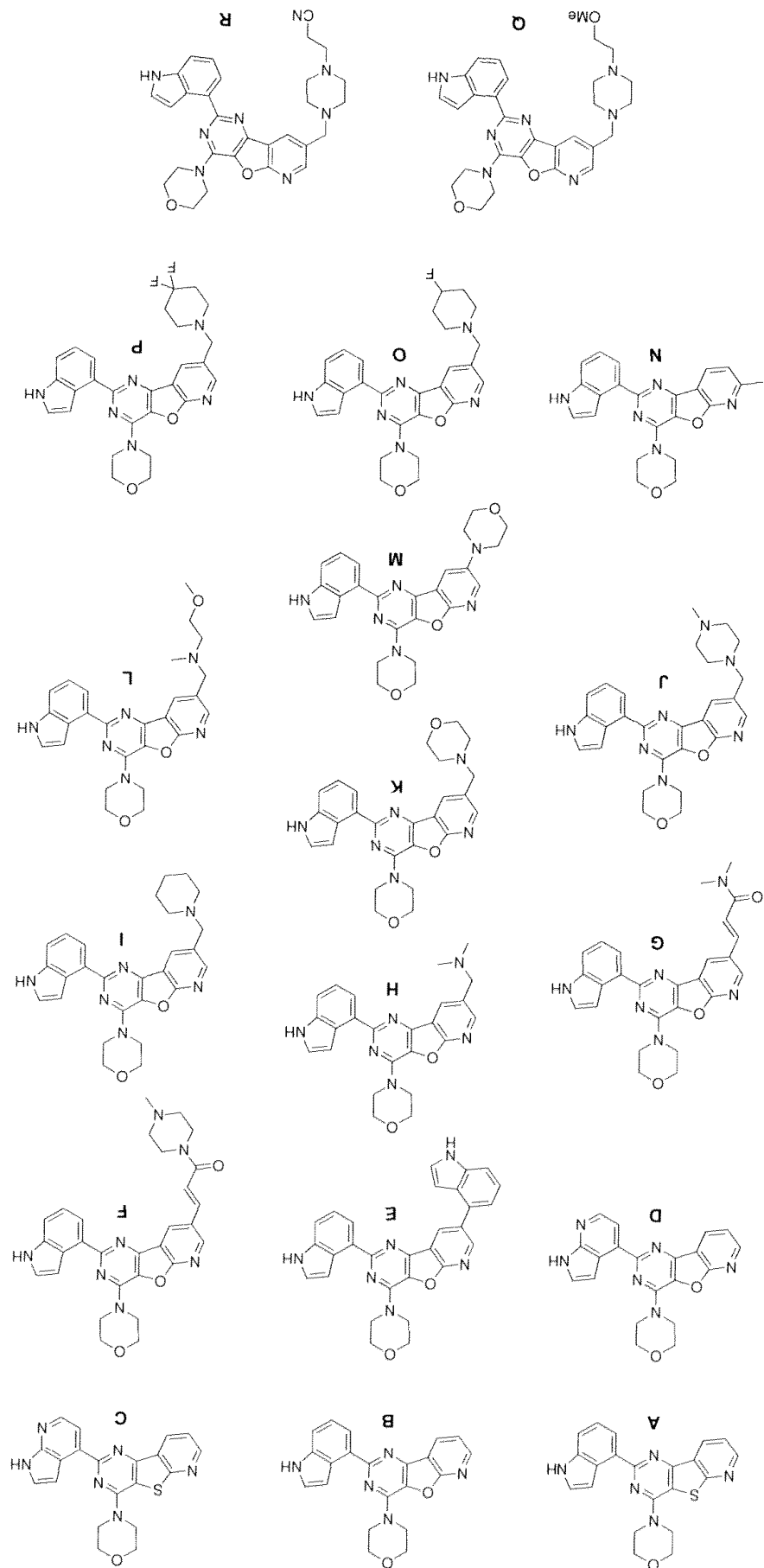
Aún más preferiblemente, R^2 comprende $-(alquileo\ C_1-C_{10})-NR^4R^5$ o R^2 comprende $-(alquileo\ C_1-C_{10})-NR^3-(alquileo\ C_1-C_{10})-cicloalquilo$, en donde R^2 , R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente.

Preferiblemente m es 0, 1 o 2.

Ejemplos de estructuras que incorporan la invención son:



15



- Una composición farmacéutica de la invención contiene típicamente hasta 85% en peso de un compuesto de la invención. Más típicamente, contiene hasta 50% en peso de un compuesto de la invención. Las composiciones farmacéuticas preferidas son estériles y están exentas de pirógenos. Además, las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la invención contienen típicamente un compuesto de la invención que es un isómero óptico sustancialmente puro. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una forma de sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.
- Tal como se usa en el presente documento, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico, como ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, salicílico, esteárico, bencenosulfónico o *p*-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo sodio o potasio) y de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas tales como alquil aminas, aril aminas o aminas heterocíclicas.
- Los compuestos de la invención se pueden preparar a través de rutas sintéticas que serán evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, las basadas en los Ejemplos.
- Los compuestos de la invención y las composiciones que los comprenden se pueden administrar en una variedad de formas de dosificación. En una realización, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención se puede formular en un formato adecuado para la administración oral, rectal, parenteral, intranasal o transdérmica o la administración por inhalación o mediante supositorios. Las vías típicas de administración son la administración parenteral, intranasal o transdérmica o la administración por inhalación.
- Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente, por ejemplo, en forma de comprimidos, pastillas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables. Las composiciones farmacéuticas preferidas de la invención son composiciones adecuadas para la administración oral, por ejemplo, comprimidos y cápsulas.
- Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía parenteral, ya sea por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, transdérmica o por técnicas de infusión. Los compuestos también se pueden administrar en forma de supositorios.
- Los compuestos de la invención también se pueden administrar mediante inhalación. Una ventaja de las medicaciones inhaladas es su entrega directa a la zona con mucho riego sanguíneo en comparación con muchas medicaciones que se toman por vía oral. Por lo tanto, la absorción es muy rápida ya que los alvéolos tienen una superficie enorme y con mucho riego sanguíneo y se evita el metabolismo de primer paso. Una ventaja adicional puede ser tratar enfermedades del sistema pulmonar, de manera que la administración de los fármacos mediante inhalación los entrega cerca de las células que se tienen que tratar.
- La presente invención también proporciona un dispositivo de inhalación que contiene una composición farmacéutica de este tipo. Típicamente dicho dispositivo es un inhalador de dosis medida (MDI), que contiene un propelente químico farmacéuticamente aceptable para empujar el medicamento fuera del inhalador.
- Los compuestos de la invención también se pueden administrar mediante administración intranasal. El tejido altamente permeable de la cavidad nasal es muy receptivo a la medicación y la absorbe con rapidez y eficacia, más que los fármacos en forma de pastillas. La administración de fármacos por vía nasal es menos dolorosa e invasiva que las inyecciones, generando menos ansiedad entre los pacientes. Con este método la absorción es muy rápida y por lo general se evita el metabolismo de primer paso, reduciendo de este modo la variabilidad entre pacientes. Además, la presente invención también proporciona un dispositivo intranasal que contiene una composición farmacéutica de este tipo.
- Los compuestos de la invención también se pueden administrar mediante administración transdérmica. Por consiguiente, la presente invención también proporciona un parche transdérmico que contiene un compuesto de la invención.
- Los compuestos de la invención también se pueden administrar mediante administración sublingual. Por consiguiente, la presente invención también proporciona un comprimido sublingual que comprende un compuesto de la invención.
- Un compuesto de la invención también se puede formular con un agente que reduce la degradación de la sustancia por procedimientos distintos del metabolismo normal del paciente, tales como agentes anti-bacterianos, o inhibidores de enzimas proteasas que podrían estar presentes en el paciente o en organismos comensales o parásitos que viven sobre o dentro del paciente, y que son capaces de degradar el compuesto.
- Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser jarabes, emulsiones y suspensiones.
- Las suspensiones y emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato de

sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico). La suspensión o las soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol, y si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

- 5 Las soluciones para inyección o infusión pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en forma de soluciones salinas isotónicas, acuosas, estériles.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar tanto en el tratamiento como en la prevención del cáncer y se pueden emplear en una monoterapia o en una terapia de combinación. Cuando se utilizan en una terapia de combinación, los compuestos de la presente invención se utilizan típicamente junto con compuestos químicamente pequeños, tales como complejos de platino, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa de ADN, radiación, terapias basadas en anticuerpos (por ejemplo, herceptin y rituximab), vacunación contra el cáncer, terapia génica, terapias celulares, terapias hormonales o terapia de citocinas.

10

En una realización de la invención, un compuesto de la invención se utiliza en combinación con otro agente quimioterapéutico o antineoplásico en el tratamiento de un cáncer. Ejemplos de tales otros agentes quimioterapéuticos o antineoplásicos incluyen complejos de platino que incluyen cisplatino y carboplatino, mitoxantrona, alcaloides de la vinca, por ejemplo, vincristina y vinblastina, antibióticos de antraciclina, por ejemplo, daunorrubicina y doxorubicina, agentes alquilantes, por ejemplo, clorambucilo y melfalan, taxanos, por ejemplo, paclitaxel, antifolatos, por ejemplo, metotrexato y tomudex, epipodofilotoxinas, por ejemplo, etopósido, camptotecinas, por ejemplo, irinotecan y su metabolito activo SN38 e inhibidores de la metilación del ADN, por ejemplo, inhibidores de la metilación de ADN descritos en el documento WO02/085400.

15

20

Según la invención, por lo tanto, se proporcionan productos que contienen un compuesto de la invención y otro agente quimioterapéutico o antineoplásico, tal como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial, para paliar un cáncer. También se proporciona de acuerdo con la invención el uso del compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para uso en el alivio del cáncer mediante la coadministración con otro agente quimioterapéutico o antineoplásico. El compuesto de la invención y dicho otro agente se pueden administrar en cualquier orden. En ambos casos, el compuesto de la invención y el otro agente se pueden administrar juntos o, si es por separado, en cualquier orden según lo determine un médico.

25

Los inhibidores de PI3K de la presente invención también se pueden usar para tratar la proliferación celular anormal debida a lesiones tisulares corporales durante una intervención quirúrgica. Estas lesiones pueden surgir como resultado de una variedad de procedimientos quirúrgicos, tales como cirugía de articulaciones, cirugía intestinal y cicatrización queloides. Enfermedades que producen un tejido fibrótico que se pueden tratar utilizando los inhibidores de PI3K de la presente invención incluyen el enfisema. Trastornos por movimientos repetitivos que se pueden tratar usando la presente invención incluyen el síndrome del túnel carpiano. Un ejemplo de un trastorno proliferativo celular que se puede tratar utilizando la invención, es un tumor óseo.

30

Las respuestas proliferativas asociadas con el trasplante de órganos que se pueden tratar usando los inhibidores de PI3K de la invención, incluyen las respuestas proliferativas que contribuyen a rechazos potenciales de órganos o a complicaciones asociadas. En concreto, estas respuestas proliferativas se pueden producir durante el trasplante de corazón, pulmón, hígado, riñón y otros órganos o sistemas de órganos corporales.

35

Una angiogénesis anormal que se puede tratar usando esta invención incluye la angiogénesis anormal que acompaña la artritis reumatoide, la isquemia-reperfusión relacionada con edema y lesión cerebral, isquemia cortical, hiperplasia de ovario e hipervascularidad, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, psoriasis, retinopatía diabética y otras enfermedades angiogénicas oculares tales como retinopatía del prematuro (fibroplástica retrolental), degeneración macular, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neuroscular y síndrome de Oster Webber.

40

Ejemplos de enfermedades asociadas con una angiogénesis incontrolada que se pueden tratar según la presente invención incluyen, pero no se limitan a neovascularización retinal/coroidea y neovascularización corneal. Ejemplos de enfermedades que incluyen algún componente de neovascularización retinal/coroidea incluyen, pero no se limitan a, enfermedades de Best, miopía, foveas papilares, enfermedad de Stargart, enfermedad de Paget, oclusión de las venas, oclusión de las arterias, anemia de células falciformes, sarcoide, sífilis, seudoxantoma elástico, enfermedades obstructivas de la carótida, uveítis/vitritis crónica, infecciones por micobacterias, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía del prematuro, enfermedad de Eale, retinopatía diabética, degeneración macular, enfermedad de Bechet, infecciones causantes de retinitis o coroiditis, presunta histoplasmosis ocular, pars planitis, desprendimiento crónico de retina, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismo y complicaciones post-láser, enfermedades asociadas con rubesis (neovascularización del ángulo) y enfermedades causadas por la proliferación anormal de tejido fibrovascular o fibroso, incluyendo todas las formas de vitreoretinopatía proliferativa. Ejemplos de neovascularización corneal incluyen, pero no se limitan a, queratoconjuntivitis epidémica, falta de vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, pterigión queratitis sicca, sjogrens, acné rosácea, filectenulosis, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, rechazo del injerto de córnea, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratolisis

45

50

55

marginal, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, queratotomya radial penfigoide, glaucoma neovascular y fibroplasia retrolental, sífilis, infecciones por micobacterias, degeneración lipídica, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por Herpes simple, infecciones por Herpes zóster, infecciones por protozoos y sarcoma de Kaposi.

5 Enfermedades inflamatorias crónicas asociadas con una angiogénesis descontrolada también se pueden tratar usando inhibidores de PI3K de la presente invención. La inflamación crónica depende de la formación continua de brotes capilares para mantener una afluencia de células inflamatorias. La afluencia y la presencia de las células inflamatorias producen granulomas y por lo tanto mantienen el estado inflamatorio crónico. La inhibición de la angiogénesis usando un inhibidor de PI3K solo o en combinación con otros agentes antiinflamatorios, puede evitar la formación de los granulomas y así aliviar la enfermedad. Ejemplos de enfermedades inflamatorias crónicas incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias del intestino tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis y artritis reumatoide.

15 Las enfermedades inflamatorias intestinales tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se caracterizan por una inflamación crónica y angiogénesis en diversos sitios en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, la enfermedad de Crohn tiene lugar como una enfermedad inflamatoria crónica transmural que afecta más comúnmente al ileon distal y al colon, pero que también puede tener lugar en cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano y el área perianal. Los pacientes con enfermedad de Crohn tienen generalmente diarrea crónica asociada con dolor abdominal, fiebre, anorexia, pérdida de peso e hinchazón abdominal. La colitis ulcerosa es también una enfermedad crónica, inespecífica, inflamatoria y la enfermedad ulcerosa surge en la mucosa del colon y se caracteriza por la presencia de diarrea sanguinolenta. Estas enfermedades inflamatorias del intestino son causadas generalmente por una inflamación granulomatosa crónica en todo el tracto gastrointestinal, que implica nuevos brotes capilares rodeados por un cilindro de células inflamatorias. La inhibición de la angiogénesis con estos inhibidores debe inhibir la formación de los brotes y evitar la formación de granulomas. Las enfermedades intestinales inflamatorias muestran también manifestaciones extraintestinales tales como lesiones en la piel. Tales lesiones se caracterizan por inflamación y angiogénesis y pueden presentarse en muchos sitios distintos del tracto gastrointestinal. La inhibición de la angiogénesis a través de los inhibidores de PI3K de acuerdo con la presente invención, puede reducir la afluencia de células inflamatorias y evitar la formación de la lesión.

30 La sarcoidosis, otra enfermedad inflamatoria crónica, se caracteriza como un trastorno granulomatoso multisistémico. Los granulomas de esta enfermedad se pueden formar en cualquier parte del cuerpo. Por lo tanto, los síntomas dependen del sitio de los granulomas y de si la enfermedad es activa. Los granulomas son creados por los brotes capilares angiogénicos que proporcionan un suministro constante de células inflamatorias. Mediante el uso de inhibidores de PI3K de acuerdo con la presente invención para inhibir la angiogénesis, se puede inhibir la formación de tales granulomas. La psoriasis, también una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, se caracteriza por pápulas y placas de diversos tamaños. El tratamiento usando estos inhibidores solos o en combinación con otros agentes antiinflamatorios, debe impedir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener las lesiones características y proporcionar al paciente un alivio de los síntomas.

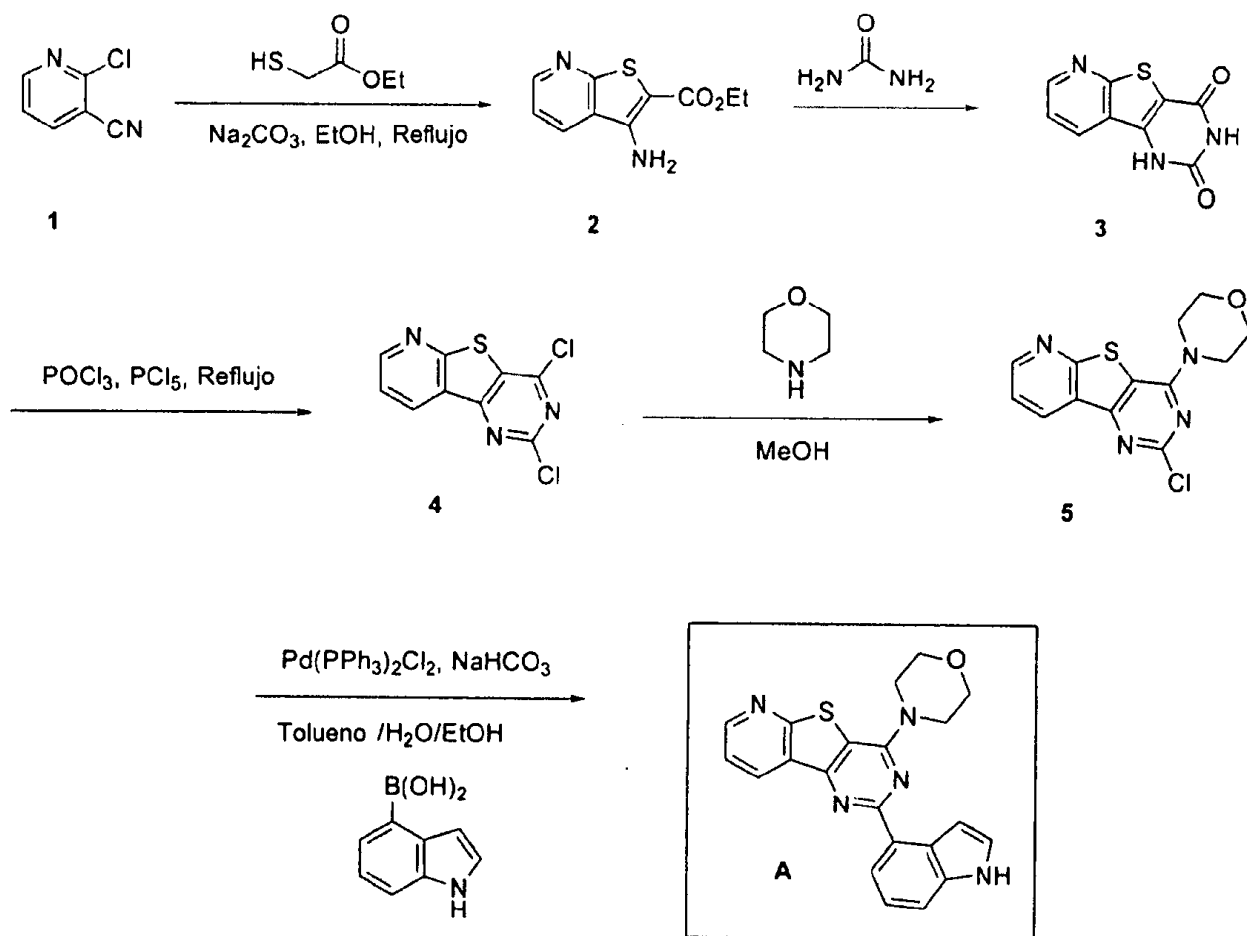
40 La artritis reumatoide (RA) es también una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por una inflamación inespecífica de las articulaciones periféricas. Se cree que los vasos sanguíneos en el revestimiento sinovial de las articulaciones sufren angiogénesis. Además de formar nuevas redes vasculares, las células endoteliales liberan factores y especies reactivas del oxígeno que conducen al crecimiento del pannus y la destrucción del cartílago. Los factores implicados en la angiogénesis pueden contribuir activamente y ayudar a mantener el estado inflamado crónicamente de la artritis reumatoide. El tratamiento utilizando inhibidores de PI3K de acuerdo con la presente invención, solos o en combinación con otros agentes anti-RA puede evitar la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener la inflamación crónica.

50 Preferiblemente, la afección es cáncer, en particular leucemias que incluyen la leucemia mielógena crónica y la leucemia mielóide aguda, linfomas, tumores sólidos y tumores negativos para PTEN que incluyen cánceres hematológicos, de mama, pulmón, endometrio, piel, cerebro y próstata negativos para PTEN (en donde PTEN se refiere a "homólogo de fosfatasa y tensina deletado en el cromosoma 10"). Más preferiblemente, la afección que se va a tratar con un compuesto de la invención es artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), esclerosis múltiple, psoriasis y otros trastornos inflamatorios de la piel, lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal inflamatoria y rechazo de trasplante de órganos. Más preferiblemente,

La invención se ilustrará ahora con los siguientes Ejemplos.

Ejemplos

55 Ejemplo A: 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina



i. Éster etílico de ácido 3-amino-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico, **2**

5 Bajo Ar(g), 2-cloro-3-piridincarbonitrilo, **1**, (3,026 g, 21,8 mmol) y carbonato de sodio (2,511 g, 23,7 mmol) se disolvieron en etanol seco (11,5 mL). A continuación se añadió etil-2-mercaptacetato (3,1 mL, 28,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h 35 min. Después, la reacción se enfrió a ta; a continuación se añadió agua (140 mL), momento en el cual se formó un precipitado, y la mezcla de reacción resultante se agitó a continuación durante 30 min adicionales. El material precipitado se filtró, se lavó con agua (2 x 15 mL) y el residuo resultante se recogió y se secó al vacío para proporcionar **2** (4,435 g, 20 mmol, 92%) como un sólido de color naranja.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,70 (dd, $J = 4,6, 1,44$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,1, 1,57$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,2, 4,6$ Hz, 1H), 5,92 (br. s, 2H), 4,38 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

MS (ES^+) 223,0 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

ii. 1H-Pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2,4-diona, **3**

15 Bajo Ar(g), el compuesto **2** (518 mg, 2,33 mmol) y urea (1,143 g, 19,0 mmol) se combinaron y se calentaron a 190°C con agitación durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces, y se añadió NaOH 1 M (10 mL) mientras la mezcla estaba caliente; a continuación, la mezcla resultante se agitó y se filtró a continuación. El material filtrado se acidificó con HCl 1 M, y se formó un precipitado; a continuación, la mezcla se filtró y el sólido recogido se secó al vacío para proporcionar **3** como un sólido naranja/marrón (125 mg, 0,574 mmol, 25%).

20 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} : 12,40 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,80-8,73 (m, 2H), 7,63 (dd, $J = 8,2, 4,6$ Hz, 1H).

MS (ES^-) 217,9 (100%, $[\text{M}]^-$).

iii. 2,4-Dicloro-pirido[3', 2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina, **4**

25 Al compuesto **3** (15,2 mg, 0,070 mmol) y PCl_5 (592,2 mg, 2,84 mmol) bajo Ar(g) se añadió POCl_3 (2 mL), y después la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 26 h. El POCl_3 se retiró a continuación al vacío para proporcionar un residuo sólido que se añadió lentamente a hielo picado (4 g) con agitación. La fase acuosa se

extrajo después con CHCl_3 , las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua para eliminar todo el ácido fosfórico restante. Posteriormente, la capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío para proporcionar **4** (3,8 mg, 0,015 mmol, 21%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,93 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz, 1H), 8,78 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,61 (m, 1H).

5 MS (ES^+) 255,9 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

iv. 2-Cloro-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina, **5**

10 A **4** (34,3 mg, 0,14 mmol) en metanol (1,5 mL) se añadió gota a gota morfolina (25 μl , 0,29 mmol), y la reacción resultante se agitó durante 1 h a ta. Después, la mezcla se filtró, se lavó con agua y luego con metanol, y el sólido restante se disolvió en CH_2Cl_2 y se concentró al vacío para proporcionar **5** como un sólido marrón pálido (30,1 mg, 0,098 mmol, 73%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,83 (br. s, 1H), 8,72 (dd, $J = 8,0, 1,51$ Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 4H), 3,94-3,88 (m, 4H).

MS (ES^+) 307,0 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

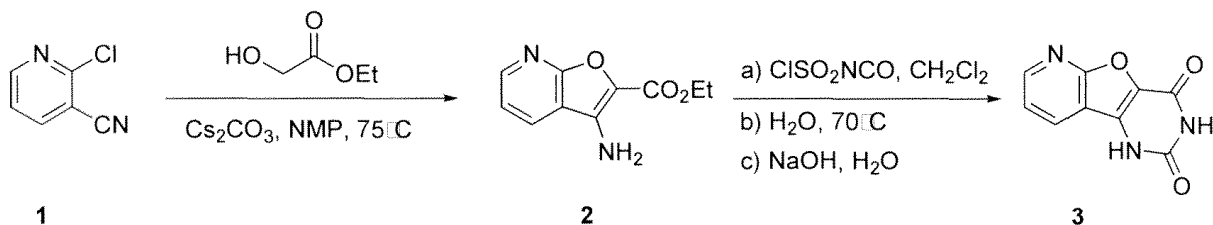
v. 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina, **A**

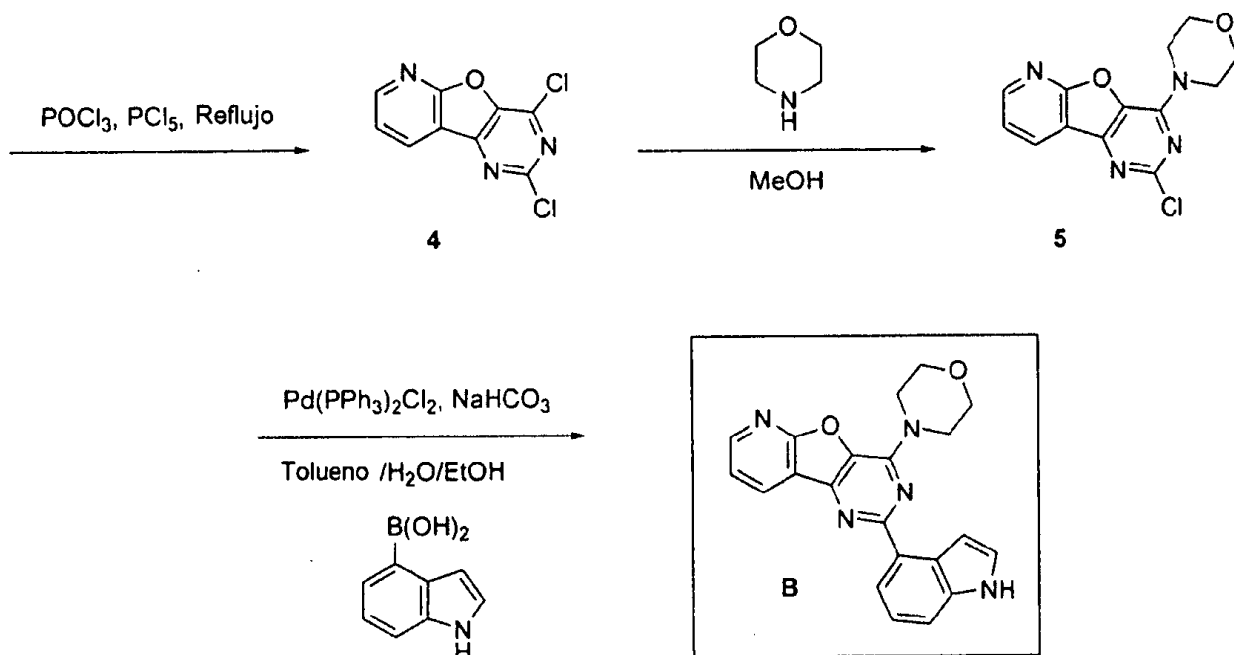
15 Bajo Ar(g), a una mezcla de compuesto **5** (14,97 mg, 0,049 mmol), ácido indol-4-borónico (8,70 mg, 0,054 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio (II) (1,81 mg, 0,0026 mmol) e hidrógeno carbonato sódico (12,50 mg, 0,15 mmol) se añadió etanol (0,75 mL) seguido de tolueno (1,25 mL) y después agua (0,35 mL). Después, la reacción se calentó en un microondas a 120°C (300 W) durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió luego a ta y se repartió entre CH_2Cl_2 y agua, y después la capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 0:1-1:99) MeOH/ CH_2Cl_2) proporcionó **A** (1 mg, 0,0026 mol, 5%) como un sólido blanco.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H) 8,82 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz, 1H) 8,40-8,33 (m, 2H), 7,72 (br. s, 1H), 7,54 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 12,8, 4,9$ Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 4,19-4,11 (m, 4H), 4,01-3,93 (m, 4H).

MS (ES^+) 388,1 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

25 Ejemplo B: 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina





i. 3-Amino-furo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo, **2**

25 2-Cloro-3-piridincarbonitrilo, **1**, (4,00 g, 28,9 mmol), Cs_2CO_3 (28,2 g, 86,6 mmol) y glicolato de etilo (3 mL, 31,7 mmol) se colocaron en un matraz bajo Ar(g). Se añadió NMP seca y la suspensión se calentó a 75°C durante 20 h con agitación fuerte. La mezcla de reacción se enfrió a ta, después de lo cual se añadió agua (200 mL) y Et_2O se (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 15 mL) antes de secarlas (MgSO_4) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 15-40% de EtOAc/Hex) proporcionó **2** (2,41 g, 11,7 mmol, 40%) como un sólido blanco.

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,51 (dd, $J = 5,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 4,44 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,01 (br. s., 2H), 1,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

MS (ES^+) 229 (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

ii. 1 H-Pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diona, **3**

15 Bajo Ar(g) y a 0°C, a una solución del compuesto **2** (1,189 g, 5,77 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se añadió gota a gota isocianato de clorosulfonilo (0,55 mL, 6,34 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y después de 4 h se concentró al vacío. Se añadió agua (20 mL), y la suspensión se agitó fuertemente mientras que se calentaba a 70°C durante 10 min [el análisis por MS mostró que la formación del producto intermedio urea se había completado]. A continuación, la mezcla se enfrió y se filtró, lavando con agua. La torta sólida resultante (0,87 g) se suspendió posteriormente en agua (61 mL) y se añadió NaOH (3,15 g). Después de agitar durante 1 h, el análisis LCMS confirmó que la reacción se había completado. Después, la mezcla se filtró, lavando con agua, para proporcionar **3** (460 mg, 2,3 mmol, 40%) como un sólido blanco.

20 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} : 12,06 (br. s., 1H), 11,49 (br. s., 1H), 8,60 (dd, $J = 5,0, 1,5$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,0, 5,0$ Hz, 1H).

MS (ES^-) 202 (100%, $[\text{MH}]^-$).

25 iii. 2,4-Dicloro-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **4**

30 Al compuesto **3** (0,14 g, 0,70 mmol) y PCl_5 (2,4 g, 2,84 mmol) bajo Ar(g) se añadió POCl_3 (8 mL), y la mezcla de reacción resultante se calentó después a reflujo durante 20 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo triturado (200 mL) con agitación fuerte. La fase acuosa se extrajo después con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron posteriormente (MgSO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar **4** (66 mg, 0,28 mmol, 40%) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,80 (dd, $J = 5,0, 1,5$ Hz, 1H), 8,64 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 7,5, 5,0$ Hz, 1H).

MS (ES⁺) 240 (100%, [M+H]⁺).

iv. 2-Cloro-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **5**

5 A una solución de **4** (64 mg, 0,27 mmol) en metanol seco (10 mL) se añadió gota a gota morfolina (55 µL, 0,62 mmol), y la reacción resultante se agitó durante 2 h a ta. El material precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y después con una mezcla 5:1 de metanol/agua, y el sólido restante se secó al vacío para proporcionar **5** (50 mg, 0,17 mmol, 64%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,63 (dd, *J* = 5,0, 2,0 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 4,10-4,23 (m, 4H), 3,86-3,91 (m, 4H).

MS (ES⁺) 291 (100%, [M+H]⁺).

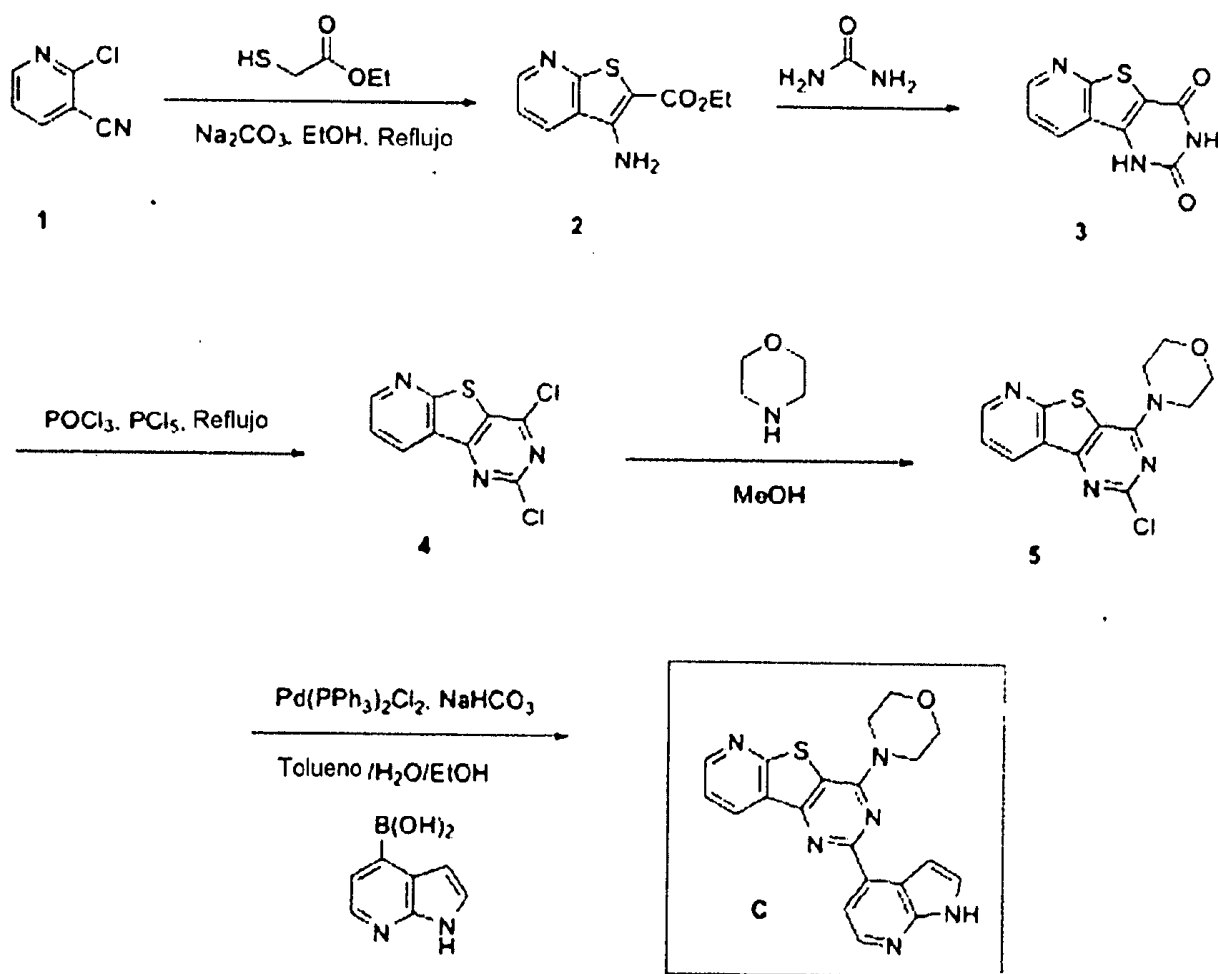
10 v. 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **B**

15 Bajo Ar(g), a una mezcla de compuesto **5** (25 mg, 0,086 mmol), ácido indol-4-borónico (15,2 mg, 0,095 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio (II) (3 mg, 0,004 mmol) e hidrógeno carbonato sódico (22 mg, 0,26 mmol) se añadió etanol (1 mL) seguido de tolueno (1,6 mL) y después agua (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó después en un microondas a 120°C (300 W) durante 45 min, y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente; a continuación, la mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ y agua, y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 30-60% de EtOAc/Hex) proporcionó **B** (24,5 mg, 0,067 mol, 77%) como un sólido blanquecino.

20 ¹H RMN (400 MHz, 19:1 CDCl₃/CD₃OD) δ_H: 8,94 (br. s., 1H), 8,51 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 5,0, 2,0 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,26-7,35 (m, 3H), 7,08-7,18 (m, 2H), 4,02-4,11 (m, 4H), 3,71-3,79 (m, 4H). ¹³C RMN (100 MHz, 19:1 CDCl₃/CD₃OD) δ_C: 162,6, 161,7, 149,4, 148,9, 147,0, 137,0, 133,0, 132,3, 130,3, 126,6, 125,2, 121,6, 121,5, 120,4, 115,5, 113,2, 103,7, 67,0, 45,9.

MS (ES⁺) 372 (100%, [M+H]⁺).

Ejemplo C: 4-Morfolin-4-il-2-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il-pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina



i. Éster etílico de ácido 3-amino-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico, **2**

2-Cloro-3-piridincarbonitrilo, **1**, (3,026 g, 21,8 mmol) y carbonato sódico (2,511 g, 23,7 mmol) se disolvieron en etanol seco (11,5 mL) bajo Ar(g). A continuación se añadió 2-mercaptacetato de etilo (3,1 mL, 28,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4,5 h. La mezcla de reacción se enfrió después a ta; se añadió agua (140 mL), momento en el cual se formó un precipitado, y la mezcla de reacción resultante se agitó posteriormente durante otros 30 min. El material precipitado se filtró, se lavó con agua (2 x 15 mL) y el residuo resultante se recogió y se secó al vacío para proporcionar **2** (4,435 g, 20 mmol, 92%) como un sólido de color naranja.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,70 (dd, J = 4,6, 1,44 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,1, 1,57 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 5,92 (br. s, 2H), 4,38 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

MS (ES⁺) 223,0 (100%, [M+H]⁺).

ii. 1H-Pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2,4-diona, **3**

El compuesto **2** (518 mg, 2,33 mmol) y urea (1,143 g, 19,0 mmol) se combinaron y se calentaron a 190°C con agitación durante 2,5 h. Después la mezcla de reacción se enfrió, y se añadió NaOH 1 M (10 mL) mientras que la mezcla estaba caliente; a continuación, la mezcla resultante se agitó y se filtró. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 M, y se formó un precipitado; a continuación, la mezcla se filtró y el sólido recogido se secó al vacío para proporcionar **3** como un sólido naranja/marrón (125 mg, 0,574 mmol, 25%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H: 12,40 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,80-8,73 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 8,2, 4,6 Hz, 1H).

MS (ES⁻) 217,9 (100%, [M-H]⁻).

iii. 2,4-Dicloro-pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina, **4**

Al compuesto **3** (15,2 mg, 0,070 mmol) y PCl₅ (592 mg, 2,84 mmol) bajo Ar(g) se añadió POCl₃ (2 mL), y la mezcla de reacción resultante se calentó después a reflujo durante 26 h. El POCl₃ se retiró a continuación al vacío para proporcionar un residuo sólido que se añadió lentamente a hielo picado (50 g) con agitación. La fase acuosa se

extrajo con CH₂Cl₂, las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua para eliminar todo el ácido fosfórico restante. Posteriormente, la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar **4** (3,8 mg, 0,015 mmol, 21%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,93 (dd, *J* = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,78 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H).

5 MS (ES⁺) 255,9 (100%, [M+H]⁺).

iv. 2-Cloro-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina, **5**

10 Al compuesto **4** (34,3 mg, 0,14 mmol) en metanol seco (1,5 mL) se añadió gota a gota morfolina (25 µl, 0,29 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a ta. Después, la mezcla se filtró, se lavó con agua y luego con metanol, y el sólido restante se disolvió en CH₂Cl₂ y se concentró al vacío para proporcionar **5** como un sólido marrón pálido (30,1 mg, 0,098 mmol, 73%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,83 (br. s, 1H), 8,72 (dd, *J* = 8,0, 1,51 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 4H), 3,94-3,88 (m, 4H).

MS (ES⁺) 307,0 (100%, [M+H]⁺).

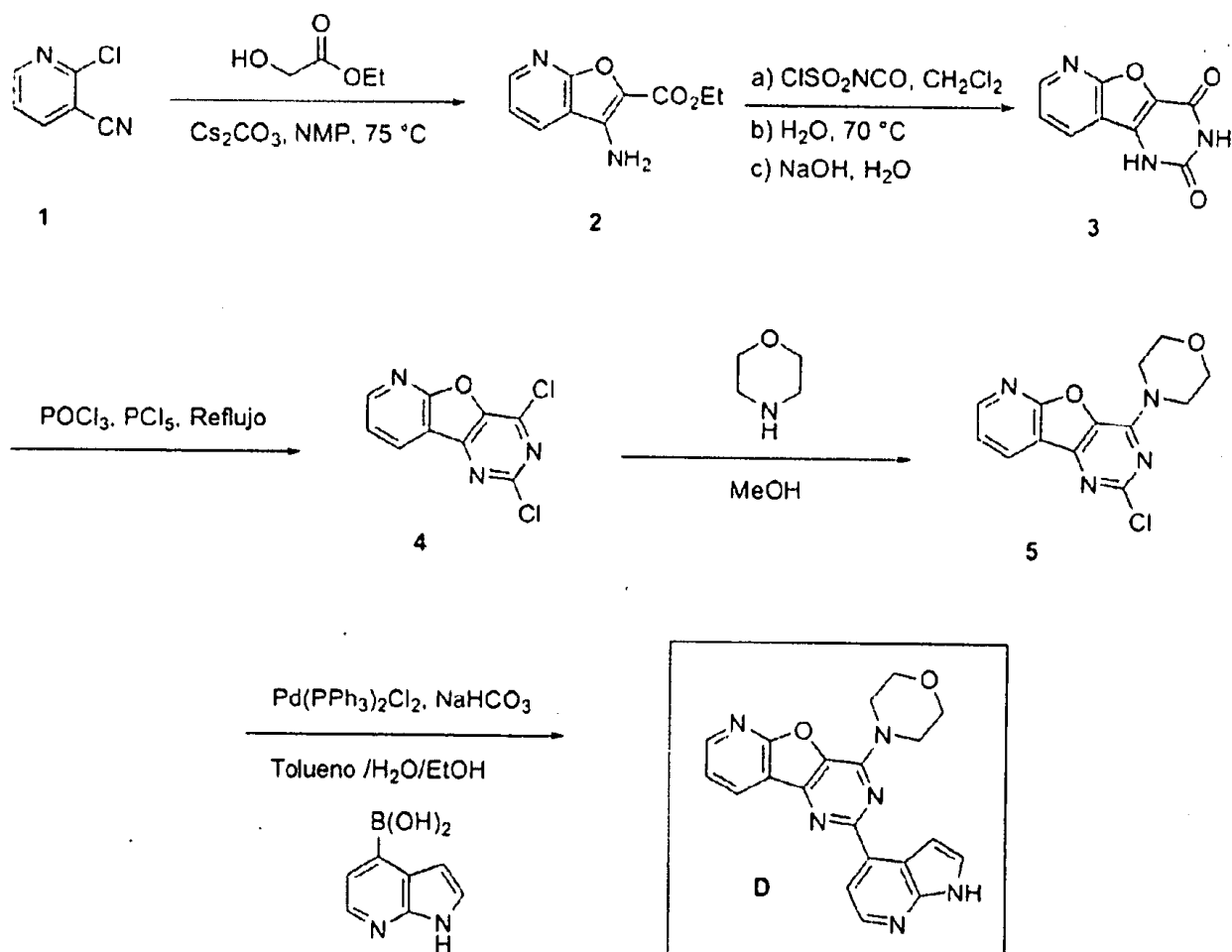
v. 4-Morfolin-4-il-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirido[3' 2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina, **C**

15 A una mezcla de compuesto **5** (16,0 mg, 0,052 mmol), pinacol éster de ácido 7-azaindol-4-borónico (14,3 mg, 0,058 mmol), hidrógeno carbonato de sodio (13,5 mg, 0,16 mmol) y dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio (II) (2,2 mg, 0,0031 mmol), se añadió tolueno (1,25 mL) seguido de etanol (0,75 mL) y agua destilada a continuación (0,35 mL). La mezcla de reacción se calentó después en un microondas a 120°C (300 W) durante 1 h, y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente; a continuación, la mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ (40 mL) y agua (40 mL), y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía rápida en columna de sílice (eluyente 70-90% de EtOAc/Hex) proporcionó **C** (4,81 mg, 0,012 mmol, 24%) como un sólido de color verde pálido.

20 ¹H RMN (400 MHz, 19:1 CDCl₃/CD₃OD) δ_H: 8,84 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,81 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,50-7,60 (m, 3H), 4,09-4,16 (m, 4H), 3,92-3,98 (m, 4H).

25 MS (ES⁺) 389 (100%, [M+H]⁺).

Ejemplo D: 4-Morfolin-4-il-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina



i. 3-Amino-furo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo, **2**

2-Cloro-3-piridincarbonitrilo, **1**, (4,00 g, 28,9 mmol), Cs₂CO₃ (28,2 g, 86,6 mmol) y glicolato de etilo (3 mL, 31,7 mmol) se colocaron en un matraz bajo Ar(g). Se añadió NMP seca y la suspensión se calentó a 75°C durante 20 h con agitación fuerte. La mezcla de reacción se enfrió a ta después de lo cual se añadió agua (200 mL) y Et₂O (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 15 mL) antes de secarlas (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 15-40% de EtOAc/Hex) proporcionó **2** (2,41 g, 11,7 mmol, 40%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,51 (dd, J = 5,0, 2,0 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 4,44 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,01 (br. s., 2H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

MS (ES⁺) 229 (100%, [M+Na]⁺).

ii. 1H-Pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diona, **3**

Bajo Ar(g) y a 0°C, a una solución del compuesto **2** (1,189 g, 5,77 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se añadió gota a gota isocianato de clorosulfonilo (0,55 mL, 6,34 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente, y después de 4 h se concentró al vacío. Se añadió agua (20 mL), y la suspensión se agitó fuertemente mientras se calentaba a 70°C durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió y se filtró, lavando con agua. La torta sólida resultante (0,87 g) se suspendió posteriormente en agua (61 mL) y se añadió NaOH (3,15 g). Después de agitar durante 1 h, el análisis LCMS confirmó que la reacción se había completado. Después, la mezcla se filtró, lavando con agua, para proporcionar **3** (460 mg, 2,3 mmol, 40%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H: 12,06 (br. s., 1H), 11,49 (br. s., 1H), 8,60 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,0, 5,0 Hz, 1H).

MS (ES⁻) 202 (100%, [M-H]⁻).

iii. 2,4-Dicloro-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **4**

Al compuesto **3** (0,14 g, 0,70 mmol) y PCl₅ (2,4 g, 2,84 mmol) bajo Ar(g) se añadió POCl₃ (8 mL), y luego la mezcla

de reacción resultante se calentó a reflujo durante 20 h. Después de que la mezcla se había enfriado a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo triturado (200 mL) con agitación fuerte. La fase acuosa se extrajo entonces con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron posteriormente (MgSO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar **4** (66 mg, 0,28 mmol, 40%) como un sólido blanquecino.

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,80 (dd, $J = 5,0, 1,5$ Hz, 1H), 8,64 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 7,5, 5,0$ Hz, 1H).

MS (ES^+) 240 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

iv. 2-Cloro-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **5**

10 A una solución de **4** (64 mg, 0,27 mmol) en metanol seco (10 mL) se añadió gota a gota morfolina (55 μL , 0,62 mmol), y la reacción resultante se agitó durante 2 h a ta. A continuación, el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y luego una mezcla 5:1 de metanol/agua, y el sólido restante se secó al vacío para proporcionar **5** (50 mg, 0,17 mmol, 64%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,63 (dd, $J = 5,0, 2,0$ Hz, 1H), 8,52 (dd, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 7,5, 5,0$ Hz, 1H), 4,10-4,23 (m, 4H), 3,86-3,91 (m, 4H).

15 MS (ES^+) 291 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

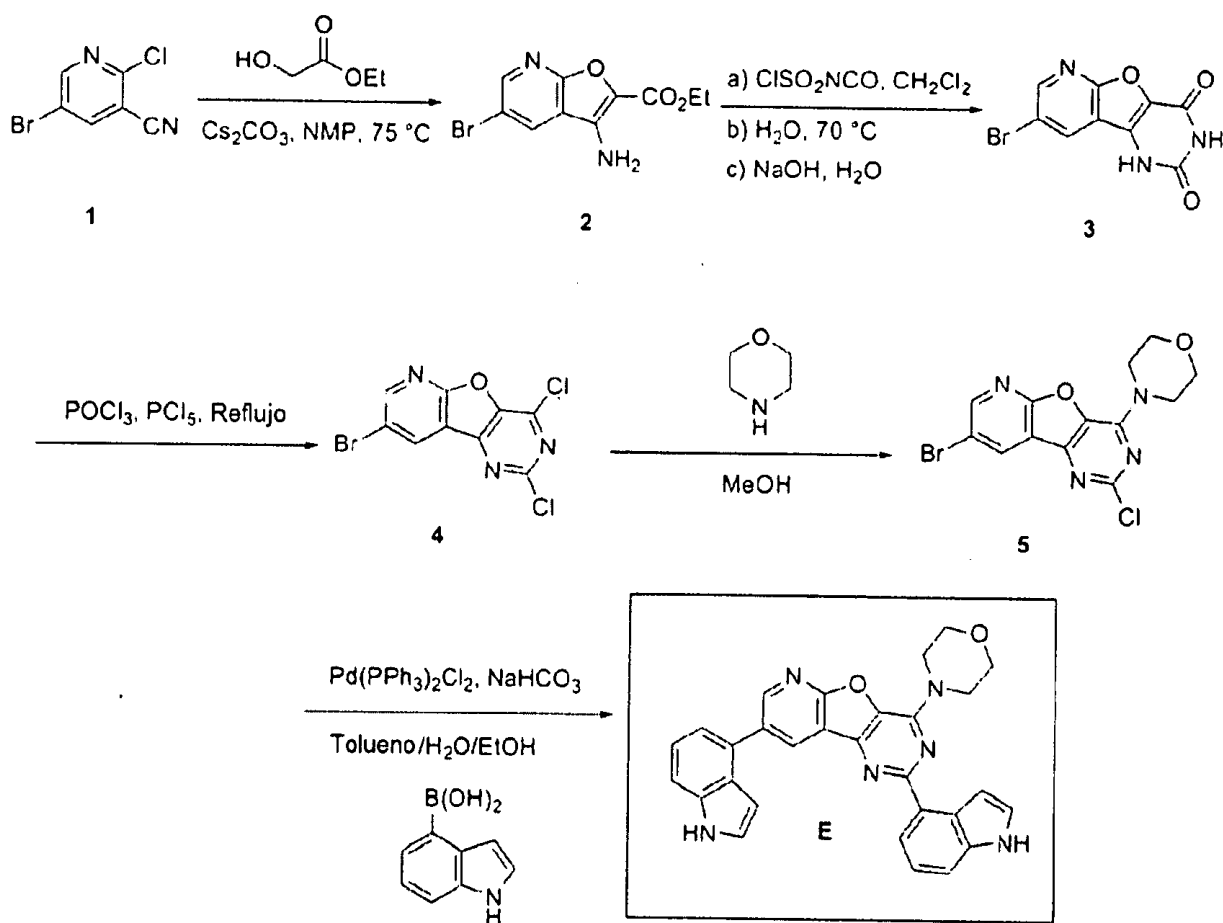
v. 4-Morfolin-4-il-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **D**

20 Bajo $\text{Ar}(\text{g})$, a una mezcla de compuesto **5** (20 mg, 0,069 mmol), pinacol éster de ácido 7-azaindol-4-borónico (18,5 mg, 0,076 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio (II) (2,4 mg, 0,003 mmol) e hidrógeno carbonato sódico (17,4 mg, 0,21 mmol) se añadió etanol (1 mL), seguido de tolueno (1,6 mL) y después agua (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó después en un microondas a 120°C (300 W) durante 1 h, y se enfrió posteriormente a temperatura ambiente; a continuación, la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 y agua, y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 30-90% de EtOAc/Hex) proporcionó **D** (20 mg, 0,054 mol, 78%) como un sólido blanquecino.

25 ^1H RMN (400 MHz, 9:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ_{H} : 8,61 (dd, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J = 5,0, 1,5$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 7,5, 5,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,15-4,24 (m, 4H), 3,84-3,92 (m, 4H).

MS (ES^+) 373 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo E: 2,8-Bis-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina



i. 3-Amino-5-bromo-furo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo, **2**

5-Bromo-2-cloro-3-piridincarbonitrilo, **1**, (4,802 g, 22,08 mmol), Cs₂CO₃ (21,6 g, 66,2 mmol) y glicolato de etilo (2,3 mL, 24,3 mmol) se colocaron en un matraz bajo Ar(g). Se añadió NMP seca (50 mL) y la suspensión se calentó a 75°C durante 20 h con agitación fuerte. La mezcla de reacción se enfrió a ta después de lo cual se añadió agua (200 mL) y Et₂O (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 15 mL) antes de ser secadas (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 15-25% de EtOAc/Hex) proporcionó **2** (1,701 g, 5,97 mmol, 27%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,00 (br. s., 2H), 4,44 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

MS (ES⁺) 309 (100%, [M+Na]⁺), 307 (100%, [M+Na]⁺).

ii. 8-Bromo-1H-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diona, **3**

Bajo Ar(g) y a 0°C, a una solución del compuesto **2** (1,701 g, 5,97 mmol) en CH₂Cl₂ (70 mL) se añadió gota a gota isocianato de clorosulfonilo (0,62 mL, 7,16 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y después de 2,5 h se concentró al vacío. Se añadió agua (140 mL) y la suspensión se agitó fuertemente mientras se calentaba a 70°C durante 1 h [el análisis MS mostró que la formación de la urea intermedia se había completado]. Después, la mezcla se enfrió a ta después de lo cual se añadió NaOH (5,6 g [para proporcionar una solución 1 M]). Después de 25 min se había formado un precipitado blanco/amarillo, se añadió HCl 1 M a la suspensión hasta que se alcanzó un pH 5, después de lo cual la mezcla se filtró, lavando con agua, para proporcionar **3** (1,418 g, 5,03 mmol, 84%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H: 12,01 (br. s., 1H), 11,58 (br. s., 1H), 8,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

MS (ES⁻) 282 (100%, [M-H]⁻), 280 (100%, [M-H]⁻).

iii. 2,4-Dicloro-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **4**

Al compuesto **3** (0,615 g, 2,18 mmol) y PCl_5 (7,2 g, 34,6 mmol) bajo Ar(g), se añadió POCl_3 (24 mL), y después la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 24 h. Después de que la mezcla se hubiera enfriado a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo triturado (400 mL) con agitación fuerte. La fase acuosa se extrajo entonces con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron posteriormente (MgSO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar una mezcla 1:1 de **4** y una impureza (0,532 g) como un sólido de color blanquecino que se usó directamente en la siguiente etapa.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,78 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H).

iv. 8-Bromo-2-cloro-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **5**

A una solución de **4** (532 mg) en metanol seco (25 mL) se añadió gota a gota morfolina (321 μl , 3,7 mmol), y la reacción resultante se agitó durante 1 h a ta. A continuación, el material precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar **5** (251 mg, 0,68 mmol, 31%, 2 etapas) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,07-4,21 (m, 4H), 3,85-3,91 (m, 4H).

MS (ES^+) 393 (100%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 391 (80%, $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

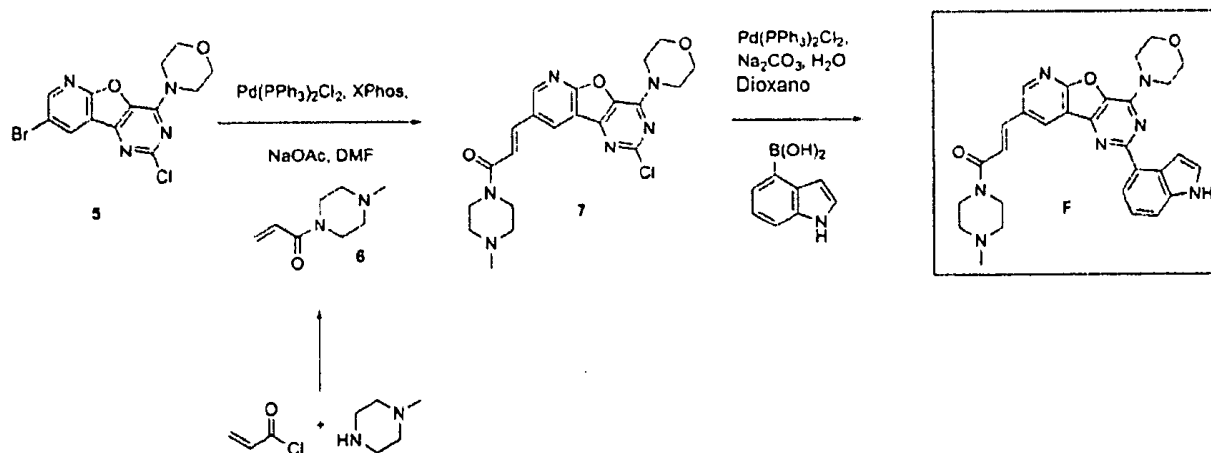
v. 2,8-Bis-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **E**

Bajo Ar(g), a una mezcla de compuesto **5** (8 mg, 0,022 mmol), ácido indol-4-borónico (10,5 mg, 0,065 mmol), diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II) (1,5 mg, 0,002 mmol) e hidrógeno carbonato sódico (8 mg, 0,097 mmol), se añadió etanol (1 mL) seguido de tolueno (1,6 mL) y después agua (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó después en un microondas a 120°C (300 W) durante 1 h, y se enfrió posteriormente a temperatura ambiente; a continuación, la mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 y agua, y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 20-40% de EtOAc/Hex) proporcionó **E** (2,7 mg, 0,005 mol, 25%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, 9:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ_{H} : 9,08 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,17-7,33 (m, 6H), 6,66 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,22-4,31 (m, $J = 4,5$ Hz, 4H), 3,85-3,95 (m, 4H).

MS (ES^+) 487 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo F: (E)-1-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-[4-morfolin-4-il-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-il]propenona



30

i. 1-(4-Metil-piperazin-1-il)propenona, **6**

A 0°C , a una solución de N -metilpiperazina (3 mL, 27 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL), se añadió gota a gota cloruro de acrililoilo (879 mL, 10,8 mmol) bajo Ar(g). Después de 2 h se añadió agua (20 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 10 mL), se secó (MgSO_4), antes de ser concentrada al vacío para proporcionar **6** (463 mg, 3 mmol, 28%) como un aceite de color amarillo pálido que no requirió más purificación.

35

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 6,56 (dd, $J = 16,6, 10,5$ Hz, 1H), 6,28 (dd, $J = 16,6, 2,0$ Hz, 1H), 5,61-5,75 (m, 1H), 3,54-3,79 (m, 4H), 2,38-2,49 (m, 4H), 2,33 (s, 3H).

MS (ES⁺) 155 (100%, [M+H]⁺).

ii. (E)-3-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-il)-1-(4-metil-piperazin-1-il)propenona, **7**

5 A un tubo sellado se añadió **5** (como en el Ejemplo E anterior, 50 mg, 0,14 mmol), **6** (20,9 mg, 0,14 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio (II) (2,9 mg, 0,004 mmol), XPhos (3,9 mg, 0,008 mmol) y NaOAc (33 mg, 0,41 mmol), seguido por DMF anhidro (4 mL) bajo Ar(g). La tapa se cerró herméticamente y el tubo se calentó a 110°C durante 16 h después de lo cual se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (40 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 mL); las capas acuosas combinadas se extrajeron después con CH₂Cl₂ (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 2-6% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó **7** (44 mg, 0,10 mol, 71%) como un sólido blanco.

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,62-8,76 (m, 2H), 7,82 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,07-4,23 (m, 4H), 3,85-3,92 (m, 4H), 3,68-3,84 (m, 4H), 2,47-2,61 (m, 4H), 2,39 (s, 3H).

MS (ES⁺) 443 (100%, [M+H]⁺).

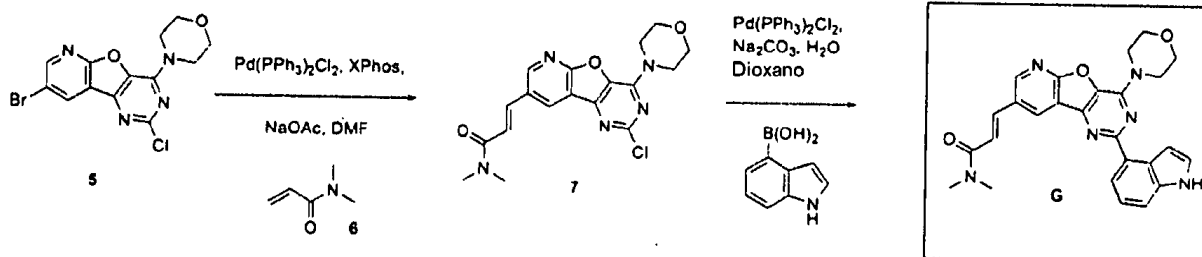
15 iii. (E)-1-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-[4-morfolin-4-il-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-il]-propenona, **F**

20 A un tubo sellado se añadió **7** (20 mg, 0,045 mmol), ácido indol-4-borónico (18 mg, 0,11 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio (II) (6,3 mg, 0,009 mmol) y Na₂CO₃ (9,6 mg, 0,09 mmol), seguido de dioxano (2 mL) y agua (0,8 mL) bajo Ar(g). La tapa se cerró herméticamente y el tubo se calentó a 88°C durante 20 h después de lo cual se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (30 mL) y salmuera al 50% (5 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) después y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 2-5% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó **F** (6,8 mg, 0,013 mol, 29%) como un sólido blanco.

25 ¹H RMN (400 MHz, 5:1 CDCl₃/CD₃OD) δ_H: 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,14 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,08-4,13 (m, 4H), 3,75-3,82 (m, 4H), 3,61-3,73 (m, 4H), 2,37-2,55 (m, 4H), 2,27 (s, 3H).

MS (ES⁺) 524 (100%, [M+H]⁺).

Ejemplo G. (E)-3-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-il]-N,N-dimetilacrilamida



i. (E)-3-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-il)-N,N-dimetilacrilamida, **7**

30 A un tubo sellado se añadió **5** (como en el Ejemplo E anterior, 50 mg, 0,14 mmol), dimetilacrilamida (**6**, 14 mL, 0,14 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio (II) (2,8 mg, 0,004 mmol), XPhos (3,9 mg, 0,008 mmol) y NaOAc (33 mg, 0,41 mmol) seguido de DMF anhidro (3,5 mL) bajo Ar(g). La tapa se cerró herméticamente y el tubo se calentó a 110°C durante 16 h, después de lo cual se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (40 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera al 50% (3 x 10 mL), después se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 50-100% de EtOAc/Hex, a continuación 1% de MeOH) proporcionó **7** (44 mg, 0,11 mol, 84%) como un sólido blanco.

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,70 (s, 2H), 7,82 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,11-4,19 (m, 4H), 3,85-3,93 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,11 (s, 3H).

MS (ES⁺) 388 (100%, [M+H]⁺).

40 ii. (E)-3-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-il]-N,N-dimetilacrilamida, **G**

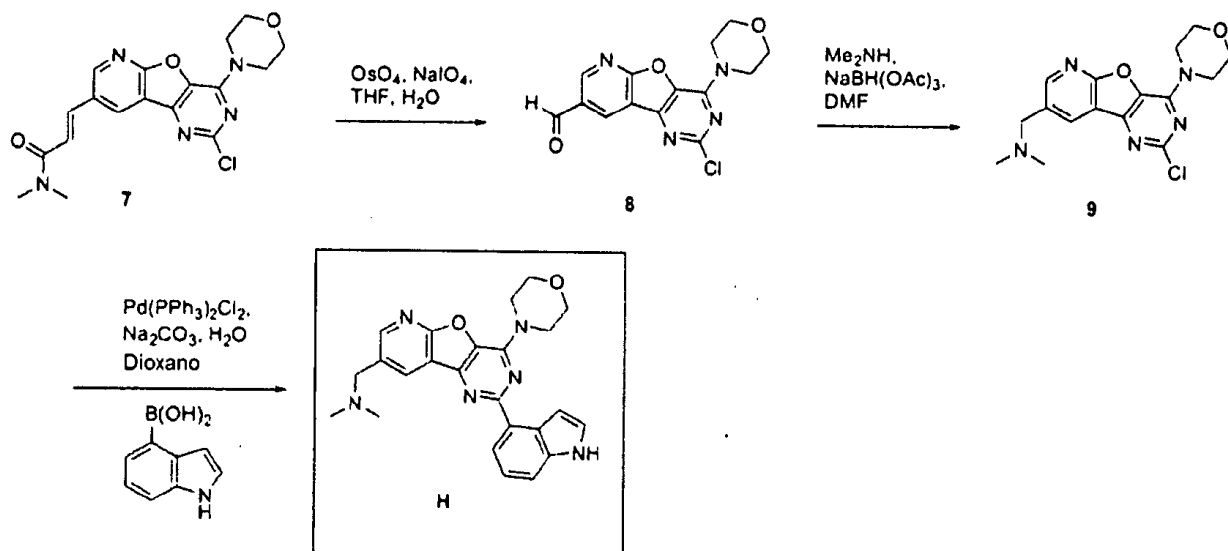
A un tubo sellado se añadió **7** (30 mg, 0,077 mmol), ácido indol-4-borónico (31 mg, 0,19 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio (II) (13,6 mg, 0,02 mmol) y Na₂CO₃ (24,4 mg, 0,23 mmol) seguido de dioxano (3 mL) y agua (1,2 mL) bajo Ar(g). La tapa se cerró herméticamente y el tubo se calentó a 88°C durante 20 h, después de lo cual

se enfrió a *t*_a y se diluyó con EtOAc (30 mL) y salmuera al 50% (3 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). Después, las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía rápida en columna sobre sílice (eluyente 1-3% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó **G** (6,9 mg, 0,015 mol, 19%) como un sólido blanquecino.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, 5:1 CDCl₃/CD₃OD) δ_H: 8,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,09 (s, 4H), 3,74-3,82 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 2,94 (s, 3H).

MS (ES⁺) 469 (100%, [M+H]⁺).

Ejemplo H: [2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-ilmetil]dimetil-amina



10

- i. 2-Cloro-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-carbaldehído, **8**

A una solución de (E)-3-(2-cloro-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-il)-N,N-dimetilacrilamida (**7**, como en el Ejemplo G anterior) (13 mg, 0,034 mmol) en THF (1,5 mL) se añadió H₂O (0,5 mL) seguido de NaIO₄ (22 mg, 0,10 mmol) y una solución de OsO₄ (2,5% p/v en ^tBuOH, 9 mL, 0,0009 mmol) bajo Ar(g). Después de agitar durante 2 días a temperatura ambiente, se añadió EtOAc (25 mL) y tiosulfato de sodio (0,1 M, 5 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (3 mL) antes de secar (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 5-20% de EtOAc/CH₂Cl₂) proporcionó **8** (8 mg, 0,025 mmol, 74%) como un sólido blanco.

15 ¹H NMR (9:1 CDCl₃/CD₃OD) δ_H: 10,13 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,99-4,13 (m, 4H), 3,73-3,84 (m, 4H).

20 LCMS (ES⁺) 351 (100%, [M+MeOH+H]⁺), 319 (40%, [M+H]⁺).

- ii. (2-Cloro-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-ilmetil)-dimetil-amina, **9**

A una suspensión de **8** (7,8 mg, 0,024 mmol) en DMF seca (2,5 mL) se añadió una solución de dimetilamina (2 M en MeOH, 24 ml, 0,049 mmol) seguida de NaBH(OAc)₃ (8 mg, 0,037 mmol) bajo Ar(g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 23 h, se añadió una cantidad adicional de dimetilamina (2 M en MeOH, 35 mL, 0,071 mmol) y NaBH(OAc)₃ (6 mg, 0,028 mmol). Después de 3 días, la reacción se concentró al vacío. Se añadió EtOAc (40 mL) y salmuera saturada al 50% (5 mL) y la capa orgánica se separó, extrayendo de nuevo la fase acuosa con EtOAc (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 1-6% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó **9** (5 mg, 0,014 mmol, 60%) como un sólido blanco.

30 ¹H RMN (CDCl₃) δ_H: 8,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,08-4,23 (m, 4H), 3,82-3,93 (m, 4H), 3,75 (br. s., 2H), 2,38 (s, 6H).

MS (ES⁺) 348 (100%, [M+H]⁺).

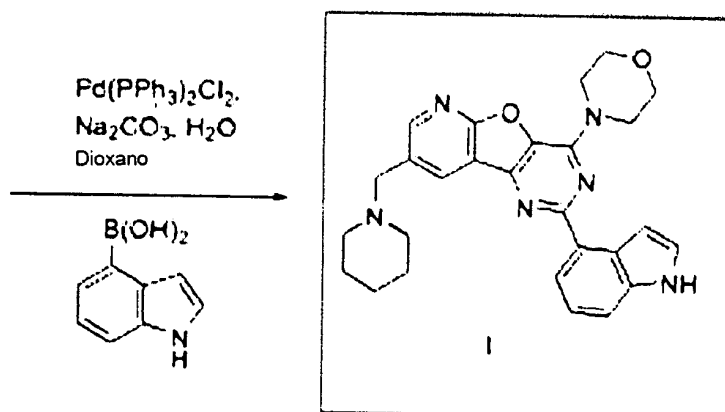
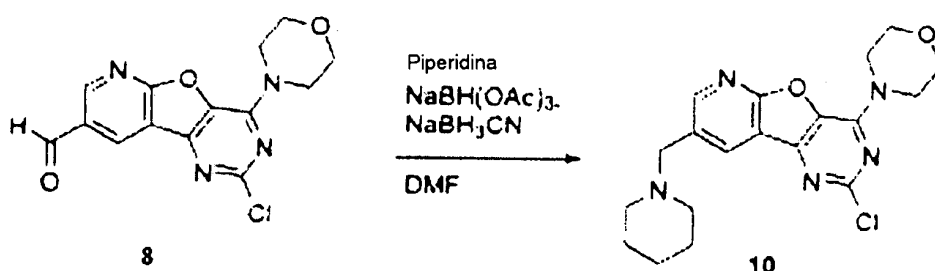
- iii. [2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-ilmetil]-dimetil-amina, **H**

5 A un tubo sellado se añadió **9** (5 mg, 0,014 mmol), ácido indol-4-borónico (5,8 mg, 0,036 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio (II) (2,0 mg, 0 0029 mmol) y Na₂CO₃ (3,1 mg, 0,029 mmol), seguido de dioxano (2 mL) y agua (0,8 mL) bajo Ar(g). La tapa se cerró herméticamente y el tubo se calentó a 88°C durante 18 h después de lo cual se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (35 mL) y salmuera saturada al 50% (5 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 2-5% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó **H** (2 mg, 0,005 mmol, 32%) como un sólido blanquecino.

10 ¹H RMN (400 MHz, 9:1 CDCl₃/CD₃OD) δ_H: 9,79 (br. s., 1H), 8,57 (br. s., 1H), 8,53 (br. s., 1H), 7,98 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,13-4,19 (m, 4H), 3,81-3,87 (m, 4H), 3,78 (br. s., 2H), 2,36 (s, 6H).

MS (ES⁺) 429 (100%, [M+H]⁺).

Ejemplo I: 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-8-piperidin-1-ilmetil-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina



i. 2-Cloro-4-morfolin-4-il-8-piperidin-1-ilmetil-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **10**

15 Al compuesto **8** (como en el Ejemplo H anterior) (19,7 mg, 0,062 mmol) en DMF seca (6,3 mL) se añadió piperidina (12,2 µL, 0,14 mmol) seguida de NaBH(OAc)₃ (20,05 mg, 0,095 mmol) y la de reacción se agitó durante 5 h. Momento después del cual se añadió NaBH₃CN (5,8 mg, 0,092 mmol) y la reacción se agitó durante 48 h más. La DMF se eliminó al vacío, se añadió EtOAc (50 mL), junto con salmuera saturada al 50% (50 mL), se separaron las capas, se extrajeron con EtOAc (2 x 30 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía rápida en columna de sílice (eluyente 0:1-6:94) MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó **10** (12,9 mg, 0,033 mmol, 54%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,15 (br. s., 4H), 3,84-3,90 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,42 (m, 4H), 1,59 (quin, *J* = 5,5 Hz, 4H), 1,41-1,49 (m, 2H).

MS (ES⁺) 388,2 (100%, [M+H]⁺).

25 ii. 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-8-piperidin-1-ilmetil-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **I**

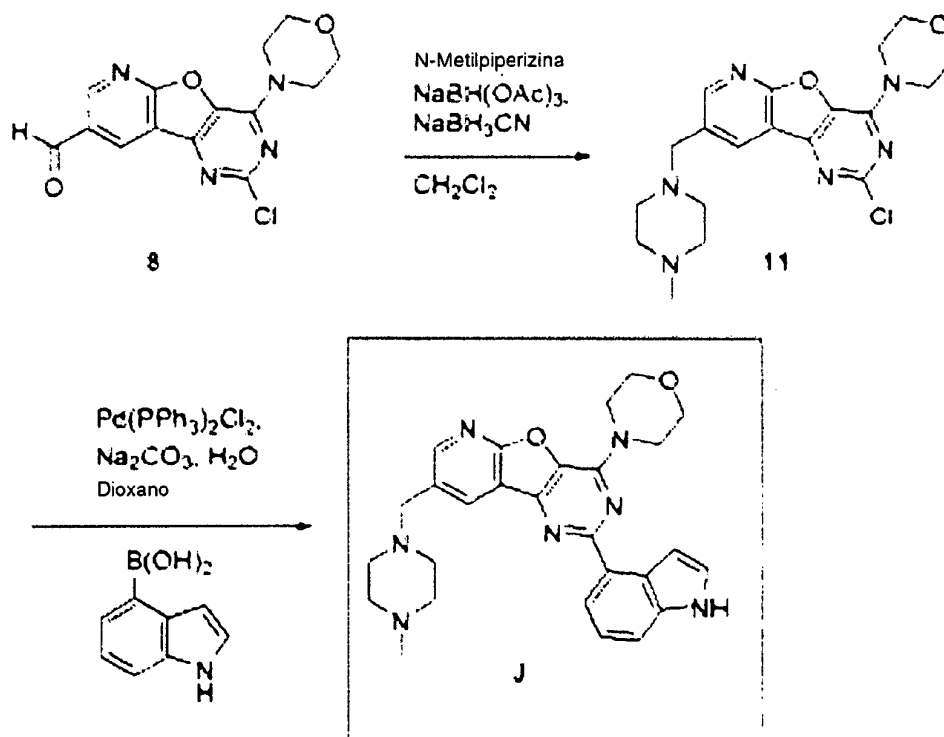
30 A ácido indol-4-borónico (13,4 mg, 0,083 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio (II) (4,60 mg, 0,0065 mmol) y carbonato de sodio (7,22 mg, 0,068 mmol), se añadió el compuesto **10** (12,9 mg, 0,033 mmol) disuelto en dioxano/agua (2 mL/0,8 mL). Después, la reacción se calentó en un tubo sellado a 88°C durante 16 h. La reacción se enfrió a ta en donde la reacción se repartió entre EtOAc/agua (30 mL/5 mL) y se separaron las capas, se extrajeron con EtOAc (3 x 10 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación mediante

cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 0:1-6:94) MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó **1** (4 mg, 0,0085 mol, 26%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, 9,5:0,5 CDCl₃/CD₃OD) δ_H: 8,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 4,22 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,87-3,92 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 2,44 (m, 4H), 1,54-1,62 (m, 4H), 1,39-1,46 (m, 2H).

MS (ES⁺) 469,2 (100%, [M+H]⁺).

Ejemplo J: 2-(1H-Indol-4-il)-8-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina



i. 2-Cloro-8-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **11**

10 Al compuesto **8** (como en el Ejemplo H anterior) (19,13 mg, 0,060 mmol) en CH₂Cl₂ seco (6,6 mL), se añadió N-metilpiperazina (13,3 µL, 0,12 mmol) seguido de NaBH₃CN (4,6 mg, 0,073 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 21 h. NaBH(OAc)₃ (11,3 mg, 0,053 mmol) se añadió después y la mezcla de reacción se agitó durante 6,5 h más. EtOAc (50 mL) se añadió junto con salmuera saturada al 50% (50 mL); se separaron las capas, se extrajeron con EtOAc (2 x 30 mL), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía
15 en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 0:1-1:9 de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó **11** (8,48 mg, 0,021 mmol, 35%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, 9:1 CDCl₃/CD₃OD) δ_H: 8,49 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,10 (br. s., 4H), 3,82 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,49 (br. s., 8H), 2,27 (s, 3H).

MS (ES⁺) 403,1 (100%, [M+H]⁺).

20 ii. 2-(1H-Indol-4-il)-8-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **J**

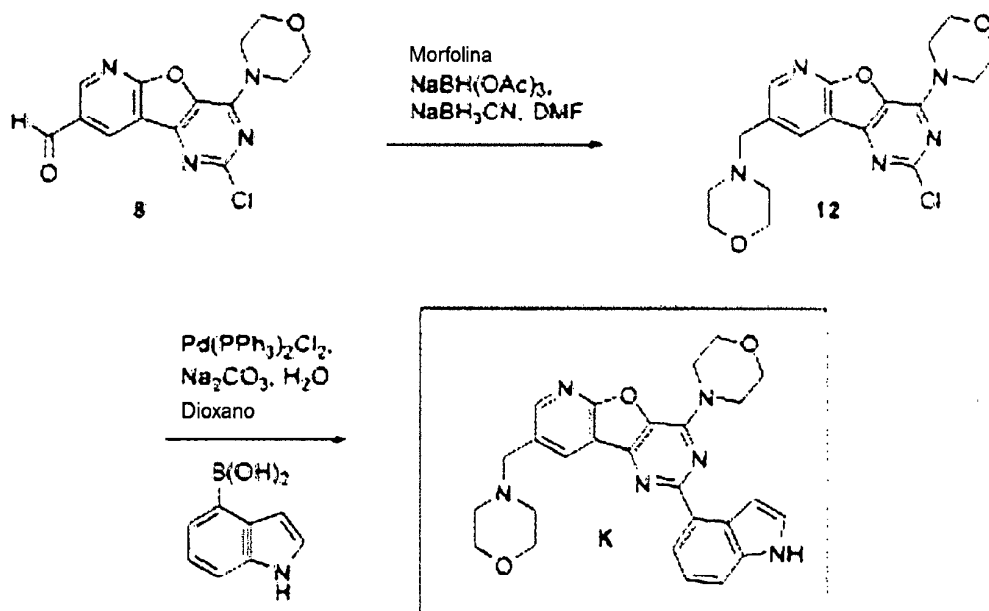
A ácido indol-4-borónico (14,1 mg, 0,088 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio (II) (4,77 mg, 0,0068 mmol) y carbonato de sodio (7,47 mg, 0,070 mmol), se añadió el compuesto **11** (13,1 mg, 0,032 mmol) disuelto en dioxano/agua (2 mL/0,8 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó después en un tubo sellado a 88°C durante 16 h. La mezcla se enfrió luego a ta y se repartió entre EtOAc/agua (30 mL/5 mL); las capas se separaron
25 subsiguientemente, se extrajeron con EtOAc (2 x 10 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 0:1-1:9) MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto **J** (3,97 mg, 0,0082 mol, 25%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, 9:1 CDCl₃/CD₃OD) δ_H: 8,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,06-8,12 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,20 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,88 (m, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,67 (s, 2H), 2,51 (br. s., 8H), 2,25 (s, 3H).

30

MS (ES⁺) 484,2 (100%, [M+H]⁺).

Ejemplo K: 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-8-morfolin-4-ilmetil-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina



i. 2-Cloro-4-morfolin-4-il-8-morfolin-4-ilmetil-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **12**

5 Al compuesto **8** (como en el Ejemplo H anterior) (19,7 mg, 0,062 mmol) en DMF seca (3 mL), se añadió morfolina (11 µl, 0,13 mmol) seguida de NaBH(OAc)₃ (20 mg, 0,095 mmol) bajo Ar(g) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días. A continuación se añadió NaBH₃CN (5 mg, 0,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h más. La DMF se eliminó entonces al vacío, y se añadió EtOAc (40 mL) junto con salmuera saturada al 50% (5 mL); las capas resultantes se separaron, se extrajeron con EtOAc (2 x 15 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 1-2,5% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó **12** (15 mg, 0,038 mmol, 61%) como un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃) δ_H: 8,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 4,08-4,21 (m, 4H), 3,83-3,91 (m, 4H), 3,65-3,79 (m, 6H), 2,43-2,59 (m, 4H).

MS (ES⁺) 390 (100%, [M+H]⁺).

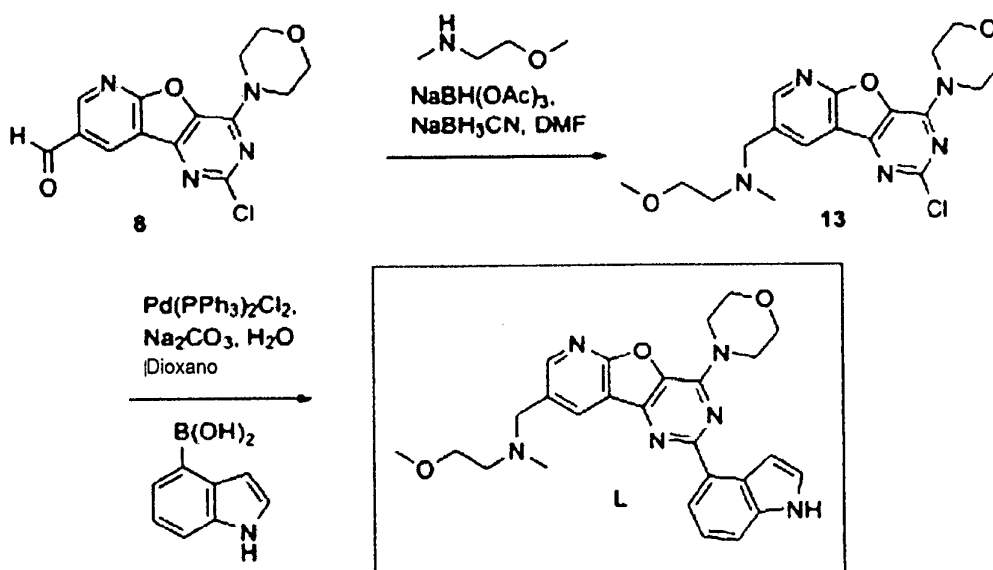
15 ii. 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-8-morfolin-4-ilmetil-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **K**

A un tubo sellado se añadió el compuesto **12** (15 mg, 0,038 mmol), ácido indol-4-borónico (15,5 mg, 0,1 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio (II) (5,4 mg, 0,008 mmol) y Na₂CO₃ (8,2 mg, 0,077 mmol), seguido de dioxano (2 mL) y agua (0,8 mL) bajo Ar(g). El tubo se calentó a 88°C durante 18 h, después de lo cual se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (35 mL) y salmuera saturada al 50% (5 mL). La capa orgánica se separó después y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron después (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 1-3% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó **K** (6,7 mg, 0,014 mmol, 37%) como un sólido blanquecino.

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (br. s., 1H), 8,39 (br. s., 1H), 8,24 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,58-7,67 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,19-4,33 (m, 4H), 3,90-4,01 (m, 4H), 3,67-3,84 (m, 6H), 2,45-2,67 (m, 4H).

MS (ES⁺) 471 (100%, [M+H]⁺).

Ejemplo L: [2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-ilmetil]-(2-metoxi-etil)-metil-amina



i. (2-Cloro-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-ilmetil]-(2-metoxi-etil)-metil-amina, **13**

Al compuesto **8** (como en el Ejemplo H anterior) (23 mg, 0,072 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 mL), MeOH (2 mL), se añadieron tamicos moleculares 3A, (2-metoxietil)metilamina (12 μL , 0,11 mmol) seguido de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (46 mg, 0,22 mmol) y NaBH_3CN (4,5 mg, 0,07 mmol) bajo Ar(g). Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró, lavando a fondo con CH_2Cl_2 (30 mL). A continuación, se añadió salmuera saturada al 50% (5 mL) al filtrado y las capas se separaron, extrayendo con CH_2Cl_2 seguido de EtOAc, se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía primera columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 1-4% de MeOH/ CH_2Cl_2) seguida por cromatografía en columna de intercambio iónico (SCX-3, MeOH- NH_3 0,5 M en MeOH) proporcionó **13** (11 mg, 0,028 mmol, 39%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,10-4,19 (m, 4H), 3,84-3,90 (m, 4H), 3,80 (br. s., 2H), 3,57 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,71 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H).

MS (ES^+) 392 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

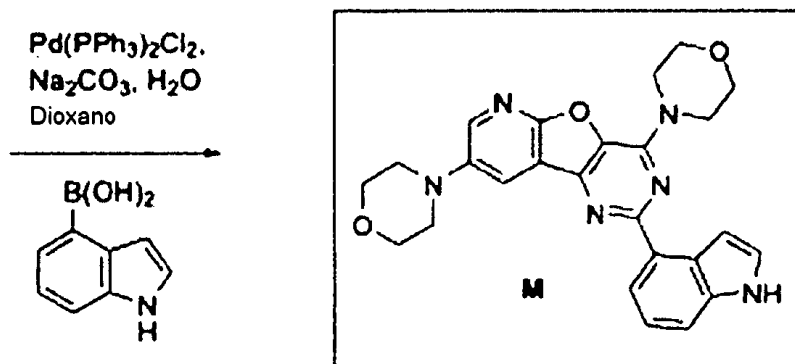
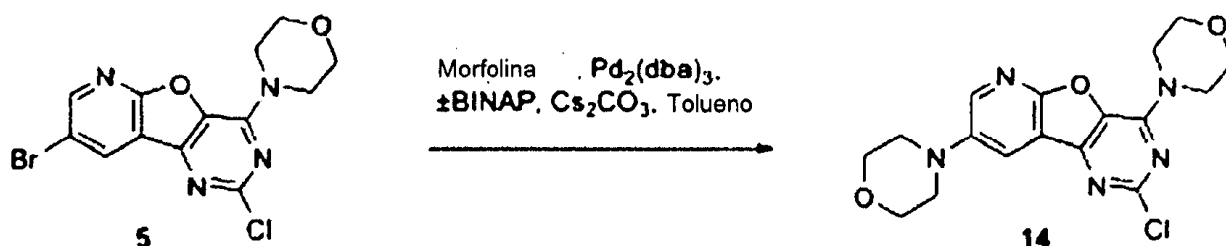
15 ii. [2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-ilmetil]-(2-metoxi-etil)-metil-amina, **L**

A un tubo sellado se añadió el compuesto **13** (11 mg, 0,028 mmol), ácido indol-4-borónico (11,3 mg, 0,07 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio (II) (4 mg, 0,006 mmol) y Na_2CO_3 (6 mg, 0,056 mmol), seguido de dioxano (2 mL) y agua (0,8 mL) bajo Ar(g). El tubo se calentó a 88°C durante 18 h después de lo cual se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (35 mL) y salmuera saturada al 50% (5 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 1-3% de MeOH/ CH_2Cl_2) proporcionó **L** (4,5 mg, 0,01 mmol, 34%) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, 9:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ_{H} : 9,80 (br. s., 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (br. s., 1H), 7,98 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,31 (br. s., 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,10-4,20 (m, 4H), 3,76-3,87 (m, 4H), 3,51 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,22-3,26 (m, 2H), 2,59-2,75 (m, 2H), 2,29 (s, 3H).

MS (ES^+) 473 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo M: 2-(1H-Indol-4-il)-4,8-di-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina



i. 2-Cloro-4,8-di-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **14**

5 A un tubo sellado se añadió el compuesto **5** (como en el Ejemplo E anterior, 20 mg, 0,054 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,5 mg, 0,0016 mmol), $\pm\text{BINAP}$ (2 mg, 0,0032 mmol) y Cs_2CO_3 (26 mg, 0,081 mmol), seguido de tolueno seco (2 mL) y morfolina (5,7 mL, 0,065 mmol) bajo Ar(g). El tubo se calentó a 90°C durante 18 h. Después de enfriar a ta, se añadió EtOAc (35 mL) y salmuera saturada al 50% (5 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 0,5-2% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionó **14** (10 mg, 0,027 mmol, 49%) como un sólido amarillo.

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,34 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,07-4,23 (m, 4H), 3,90-3,97 (m, 4H), 3,81-3,89 (m, 4H), 3,18-3,28 (m, 4H).

MS (ES^+) 376 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

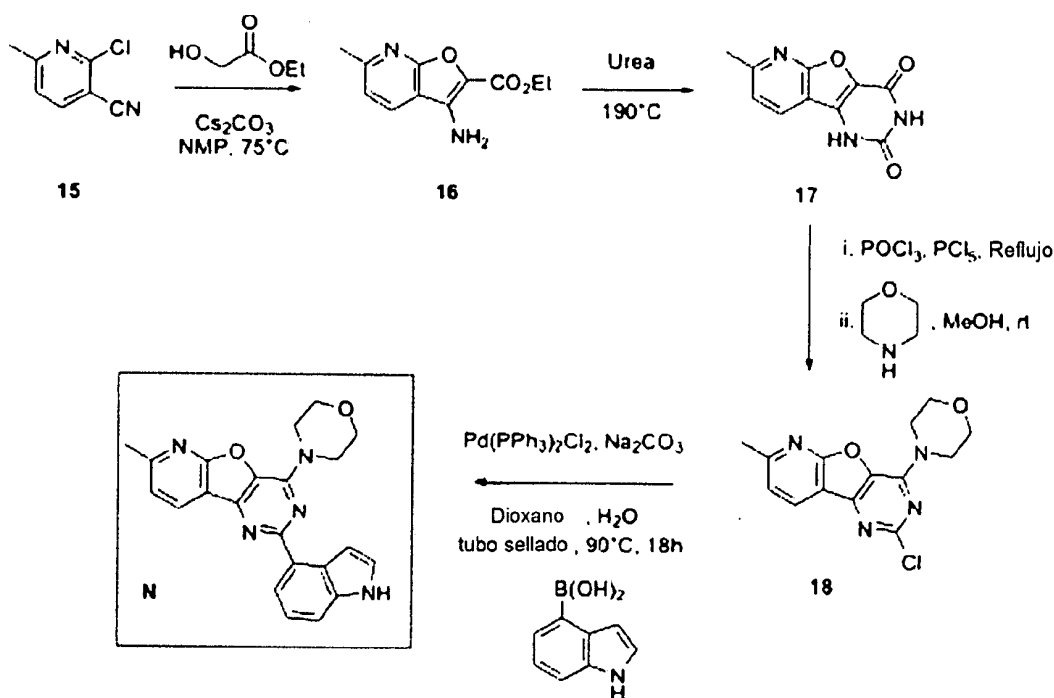
ii. 2-(1H-Indol-4-il)-4,8-di-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **M**

15 A un tubo sellado se añadió el compuesto **14** (10 mg, 0,027 mmol), ácido indol-4-borónico (10,9 mg, 0,068 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio (II) (3,7 mg, 0,005 mmol) y Na_2CO_3 (5,7 mg, 0,054 mmol), seguido de dioxano (2 mL) y agua (0,8 mL) bajo Ar(g). El tubo se calentó a 88°C durante 18 h, después de lo cual se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (35 mL) y salmuera saturada al 50% (5 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía primera columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 0,5-1,5% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) seguida por cromatografía en columna de intercambio iónico (SCX-3, MeOH-NH_3 0,5 M en MeOH) proporcionó **M** (3,2 mg, 0,007 mmol, 26%) como un sólido blanco.

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8,39 (br. s., 1H), 8,35 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,33-7,58 (m, 3H), 7,19-7,31 (m, 2H), 4,19-4,37 (m, 4H), 3,85-4,02 (m, 8H), 3,25-3,37 (m, 4H).

LCMS (ES^+) 457 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

25 Ejemplo N: 2-(1H-Indol-4-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5] furo[3,2-d]pirimidina



i. Éster etílico de ácido 3-amino-6-metil-furo[2,3-b]piridin-2-carboxílico, **16**

A una suspensión de 2-cloro-3-ciano-6-metilpiridina, **15** (2,0 g, 13,1 mmol, 1 eq) y carbonato de cesio (12,8 g, 39,3 mmol, 3 eq) en NMP anhidro (20 mL), se añadió a ta glicolato de etilo (1,36 mL, 14,4 mmol, 1,1 eq) bajo Ar(g). La mezcla de reacción se calentó hasta 75°C durante una noche; una vez enfriada, se repartió con H₂O (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 70 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron a fondo con H₂O (3 x 75 mL), después se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/EtOAc (4:1-1:3) para proporcionar **16** como un sólido amarillo pálido (1,30 g, 45%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,41 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,26 (br. s., 2H), 2,66 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

MS (ES⁺) 221,0 (50%, [M+H]⁺), 243,0 (50%, [M+Na]⁺).

ii. 7-Metil-1H-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diona, **17**

Un matraz de fondo redondo se cargó con éster etílico de ácido 3-amino-6-metil-furo[2,3-b]piridin-2-carboxílico, **16** (926 mg, 4,20 mmol, 1 eq) y urea (2,52 g, 42,0 mmol, 10 eq). La mezcla se calentó hasta 190°C durante 3 h hasta que no se observó más liberación de amoníaco. Se añadió H₂O (10 mL), y la mezcla de reacción se agitó fuertemente durante 30 min; a continuación, se filtró y el sólido se lavó con H₂O (3 x 10 mL) antes del secado para proporcionar el producto como un sólido marrón pálido (1,60 g, cuant.).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 8,24 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (br. s., 1H), 5,41 (br. s., 1H), 2,61 (s, 3H).

MS (ES⁺) 240,0 (100%, [M+Na]⁺).

iii. 2-Cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **18**

A una mezcla de 7-metil-1H-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diona (1,6 g, 4,20 mmol, 1 eq) **17** y PCl₅ (10,5 g, 50 mmol, 12 eq) se añadió a ta POCl₃ (33,5 mL, 357 mmol, 85 eq) bajo Ar(g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 115°C durante una noche. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla se vertió gota a gota muy lentamente sobre hielo triturado, se agitó durante 2 h, luego se calentó hasta ta durante 1 h. La fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y CH₂Cl₂ (4 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó al vacío. A este residuo en MeOH seco (50 mL) se añadió a ta morfolina (0,92 mL, 10,5 mmol, 2,5 eq) bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, después el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/EtOAc (1:1-0:1) para proporcionar el producto como un sólido marrón pálido (384 mg, 30%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,10-4,19 (m, 4H), 3,84-3,89 (m,

4H), 2,74 (s, 3H).

MS (ES⁺) 305,0 (90%, [M+H]⁺).

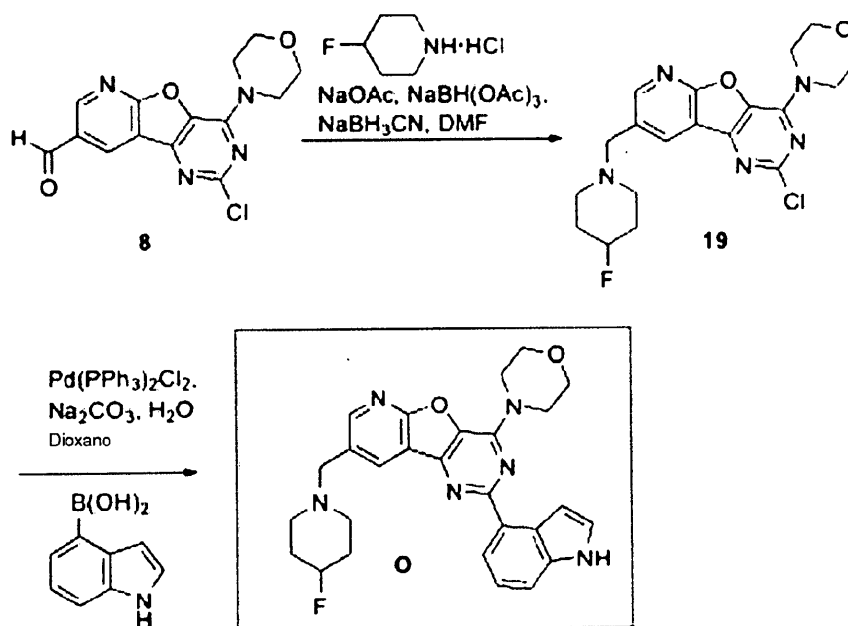
iv. 2-(1H-Indol-4-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **N**

5 A una solución de 2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **18** (27 mg, 0,09 mmol 1 eq), ácido indol-4-borónico (43 mg, 0,27 mmol, 3 eq) y PdCl₂(PPh₃)₂ (12,4 mg, 0,02 mmol, 20% mmol) en una mezcla de dioxano (2 mL) y H₂O (1,0 mL), se añadió Na₂CO₃ (19 mg, 0,18 mmol, 2 eq) bajo Ar(g). La mezcla de reacción se calentó después en un tubo de presión durante 18 h a 90°C. Una vez enfriada, la mezcla se repartió con H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) y EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante elución con cartucho SCX-3, con CH₂Cl₂/MeOH (1:0-0:1 luego + NH₃ 1 M) seguido de cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/EtOAc (3:1-0:1) para producir **N** como un sólido marrón pálido (5,4 mg, 16%).

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃ + 10% de MeOD) δ_H: 8,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,12 (m, J = 1,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,03-4,09 (m, 4H), 3,70-3,76 (m, 4H), 2,54 (s, 3H).

15 MS (ES⁺) 386,1 (100%, [M+H]⁺).

Ejemplo O: 8-(4-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina



i. 2-Cloro-8-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **19**

20 Al compuesto **8** (como en el Ejemplo H anterior) (80 mg, 0,25 mmol) en DMF seca (12 mL), se añadió hidrocloreto de 4-fluoropiperidina (70 mg, 0,5 mmol) y NaOAc (41 mg, 0,5 mmol) bajo Ar(g). Después de 20 minutos se añadió NaBH(OAc)₃ (106 mg, 0,5 mmol) y NaBH₃CN (16 mg, 0,25 mmol) y la suspensión se agitó durante 16 h. La DMF se retiró después al vacío, se añadió EtOAc (45 mL) junto con salmuera saturada al 50% (7 mL), las capas se separaron, se extrajeron con EtOAc (2 x 15 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 1-2% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó **9** (58 mg, 0,014 mmol, 57%) como un sólido blanco.

25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,58-4,86 (m, 1H), 4,06- 4,23 (m, 4H), 3,82-3,92 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 2,54-2,68 (m, 2H), 2,38-2,52 (m, 2H), 1,81-2,00 (m, 4H).

LCMS (ES⁺) 406 (100%, [M+H]⁺).

ii. 8-(4-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **O**

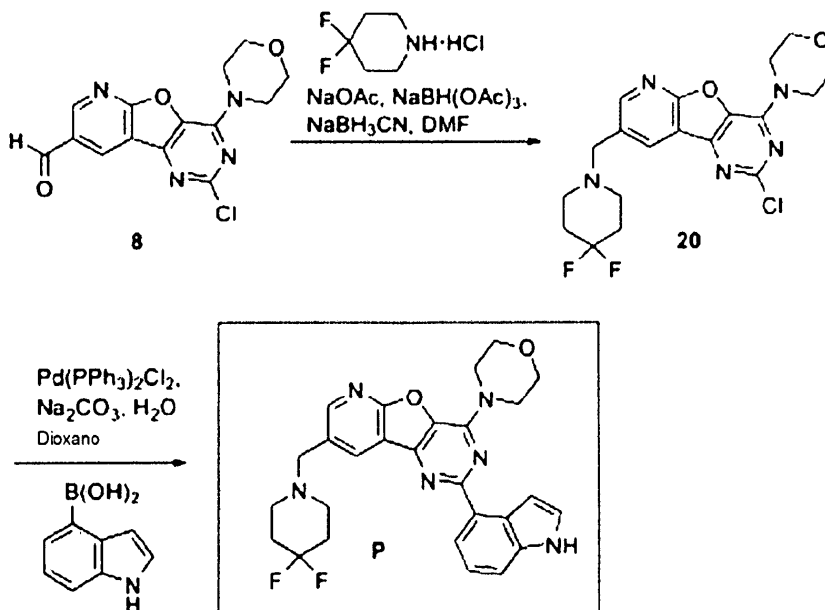
30 A un tubo sellado se añadió **19** (55 mg, 0,136 mmol), ácido indol-4-borónico (55 mg, 0,34 mmol), diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II) (19 mg, 0,027 mmol) y Na₂CO₃ (29 mg, 0,27 mmol), seguido de dioxano (3,5 mL) y agua (1,4 mL) bajo Ar(g). El tubo se calentó a 88°C durante 18 h, después de lo cual se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc

(45 mL) y salmuera saturada al 50% (7 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) a continuación y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 1-3% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó **O** (30 mg, 0,06 mmol, 45%) como un sólido marrón,

- 5 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,62 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (br. s., 1H), 8,24 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,59-7,68 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,31-7,41 (m, 2H), 4,57-4,88 (m, 1H), 4,20-4,34 (m, 4H), 3,89-4,00 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,57-2,74 (m, 2H), 2,39-2,54 (m, 2H), 1,81-2,04 (m, 4H).

LCMS (ES⁺) 487 (100%, [M+H]⁺).

Ejemplo P: 8-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina



10

- i. 8-(4,4-Difluoro-piperidin-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **20**

Al compuesto **8** (como en el Ejemplo H anterior) (80 mg, 0,25 mmol) en DMF seca (12 mL), se añadió clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (79 mg, 0,5 mmol) y NaOAc (41 mg, 0,5 mmol) bajo Ar(g). Después de 20 minutos, se añadió NaBH(OAc)₃ (106 mg, 0,5 mmol) y NaBH₃CN (16 mg, 0,25 mmol) y la suspensión se agitó durante 16 h. La DMF se retiró después al vacío, se añadió EtOAc (45 mL) junto con salmuera saturada al 50% (7 mL), se separaron las capas, se extrajeron con EtOAc (2 x 15 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 1-2% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó **20** (41 mg, 0,097 mmol, 39%) como un sólido blanco.

15

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,08-4,23 (m, 4H), 3,82-3,93 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 2,54-2,66 (m, 4H), 1,92-2,12 (m, 4H).

20

LCMS (ES⁺) 424 (100%, [M+H]⁺).

- ii. 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-ilmetil]-(2-metoxi-etil)-metil-amina, **N**

A un tubo sellado se añadió **20** (41 mg, 0,097 mmol), ácido indol-4-borónico (39 mg, 0,24 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfín)paladio (II) (13,6 mg, 0,02 mmol) y Na₂CO₃ (21 mg, 0,19 mmol), seguido de dioxano (3,5 mL) y agua (1,4 mL) bajo Ar(g). El tubo se calentó a 88°C durante 18 h, y luego la mezcla de reacción se enfrió después a ta y se diluyó con EtOAc (45 mL) y salmuera saturada al 50% (7 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 0,5-2% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó **P** (7,4 mg, 0,015 mmol, 15%) como un sólido blanco.

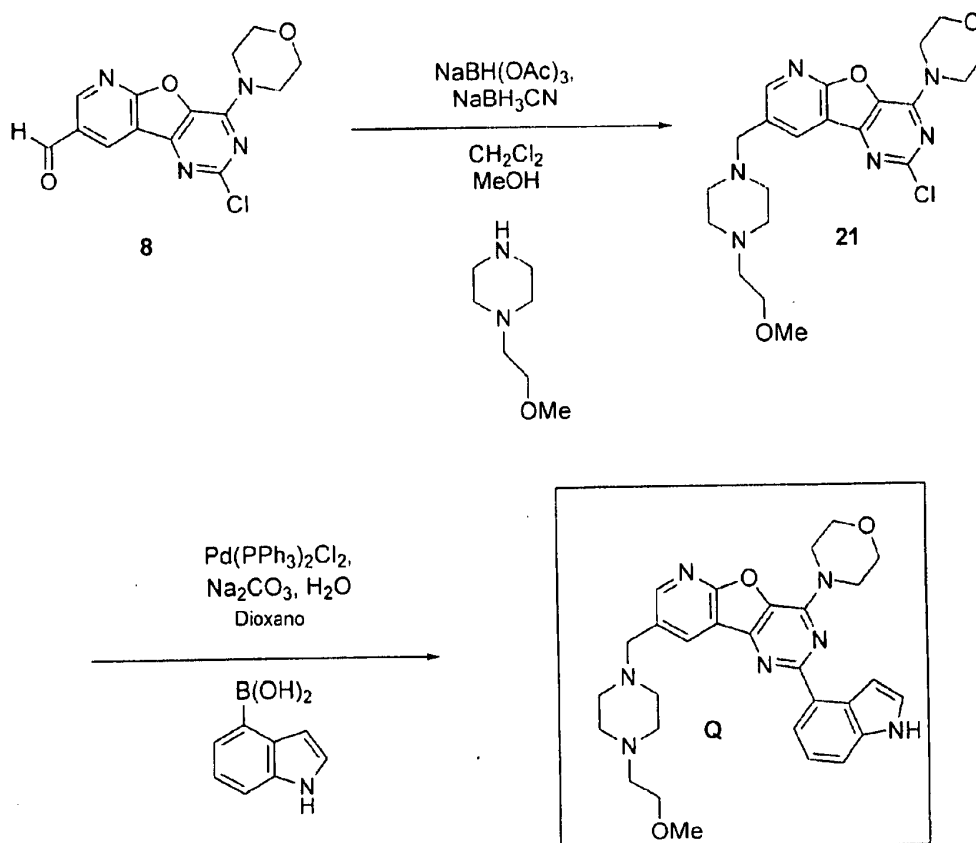
25

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ_H: 8,61 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,38 (br. s., 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,5, 0,8 Hz, 1H), 7,58-7,65 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,21-4,32 (m, 4H), 3,91-3,99 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 2,56-2,70 (m, 4H), 1,95-2,14 (m, 4H).

30

LCMS (ES⁺) 505 (100%, [M+H]⁺).

Ejemplo Q: 2-(1H-Indol-4-il)-8-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina



i. 2-Cloro-8-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **21**

Al compuesto **8** (como en el Ejemplo H anterior) (22,2 mg, 0,070 mmol) en CH_2Cl_2 seco/MeOH (5 mL/2 mL), se añadió 1-(2-metoxietil)piperazina (13 μL , 0,093 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. A continuación, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (45,8 mg, 0,022 mmol), seguido por NaBH_3CN (4,4 mg, 0,070 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h. Se añadió EtOAc (30 mL) junto con agua/salmuera saturada (10 mL/5 mL); las capas se separaron, se extrajeron con EtOAc (2 x 30 mL), se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 2:98-6:94 de MeOH/ CH_2Cl_2) proporcionó **21** (10 mg, 0,022 mmol, 32%) como un sólido blanco.

^1H RMN (300 MHz, 9,5:0,5 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ_{H} 8,53 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,47-8,52 (m, 1H), 4,14 (br. s., 4H), 3,83-3,93 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,48-3,57 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,47-2,66 (m, 10H).

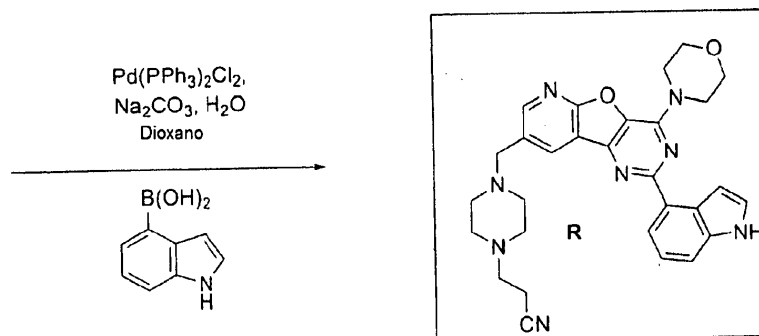
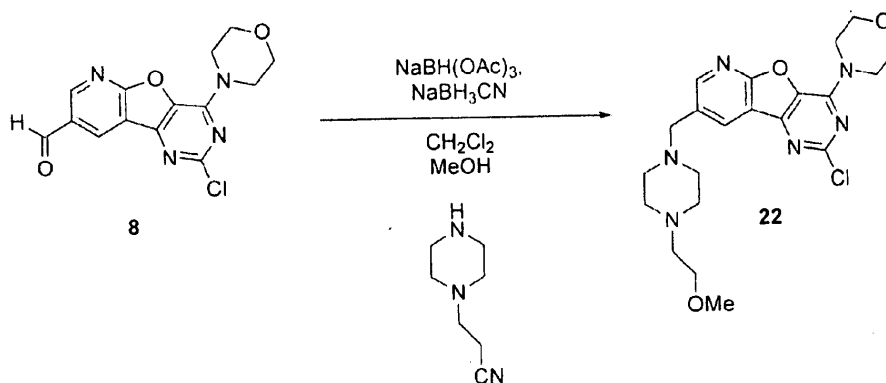
MS (ES^+) 447,2 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

ii. 2-(1H-Indol-4-il)-8-[4-(2-metoxi-etil)piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina, **Q**

A ácido indol-4-borónico (8,6 mg, 0,053 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio (II) (3,0 mg, 0,0043 mmol) y carbonato de sodio (4,7 mg, 0,045 mmol), se añadió el compuesto **21** (10,0 mg, 0,022 mmol) disuelto en dioxano/agua (2 mL/0,8 mL). Después, la reacción se calentó en un tubo sellado a 88°C durante 16 h, y se enfrió posteriormente a temperatura ambiente; a continuación, se repartió entre EtOAc/agua (30 mL/5 mL), se separaron las capas, se extrajeron con EtOAc (2 x 30 mL), se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 0:1-2:98 de MeOH/ CH_2Cl_2) proporcionó **Q** (1,09 mg, 0,0021 mol, 9%) como un sólido blanco.

LCMS (ES^+) 528,3 (100%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo R: 3-[4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-ilmetil]-piperazin-1-il]-propionitrilo



i. 3-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-ilmetil)-piperazin-1-il]-propionitrilo, **22**

Al compuesto **8** (como en el Ejemplo H anterior) (24,2 mg, 0,076 mmol) en CH₂Cl₂ seco/MeOH (5 mL/2 mL), se añadió 3-(1-piperazinil)-propionitrilo (15 µL, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadió NaBH(OAc)₃ (47,8 mg, 0,023 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 17 horas. Se añadió NaBH₃CN (4,8 mg, 0,076 mmol) y después de una agitación adicional durante 5 h más, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/agua/salmuera saturada (30 mL/10 mL/5 mL), se separaron las capas, se extrajeron con EtOAc (2 x 30 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación usando una columna SCX-2 con MeOH/CH₂Cl₂ (1:9-1:1-1:1+ NH₃ 0,2 M en MeOH), seguida por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 1:9 de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó **22** (15,1 mg, 0,034 mmol, 45%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, 9:1 CDCl₃/CD₃OD) δ_H 8,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,04 (br. s., 4H), 3,76 (t, 4H, *J* = 5,0 Hz), 3,60 (s, 2H), 2,57-2,64 (m, 2H), 2,40-2,51 (m, 10H).

MS (ES⁺) 442,1 (100%, [M+H]⁺).

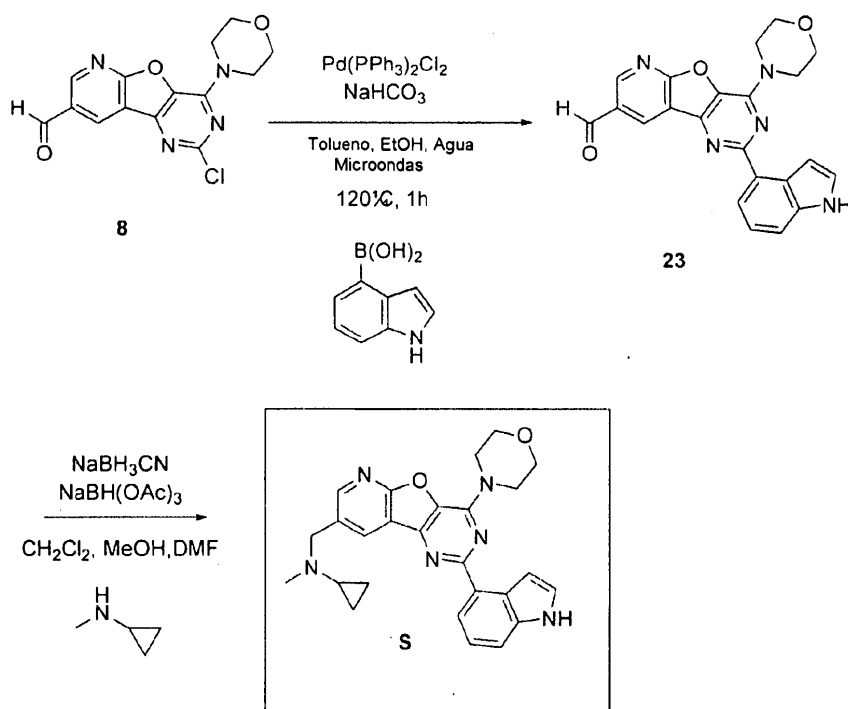
ii. 3-[4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-ilmetil]-piperazin-1-il]-propionitrilo, **R**

A ácido indol-4-borónico (14,6 mg, 0,091 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfin)paladio (II) (4,7 mg, 0,0066 mmol) y carbonato de sodio (7,5 mg, 0,071 mmol), se añadió **22** (15,1mg, 0,034 mmol) disuelto en dioxano/agua (2 mL/0,8 mL). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 88°C durante 16 h, se enfrió posteriormente a temperatura ambiente, y luego se repartió entre EtOAc/agua (30 mL/5 mL). Las capas se separaron, se extrajeron con EtOAc (2 x 30 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 2:98-4:96-6:94) MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó **R** (6,8 mg, 0,013 mol, 38%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (br. s., 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (br. s., 1H), 7,34 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 4,3 Hz, 4H), 3,94 (t, *J* = 4,5 Hz, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,69-2,75 (m, 2H), 2,48-2,65 (m, 10H).

MS (ES⁺) 523,2 (100%, [M+H]⁺).

Ejemplo S: Ciclopropil-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-ilmetil]-metil-amina



i. 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-carbaldehído, **23**

- 5 Al compuesto **8** (como en el Ejemplo H anterior) (40 mg, 0,13 mmol, 1 eq), ácido indol-4-borónico (61 mg, 0,38 mmol, 3 eq) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (18,0 mg, 0,03 mmol, 20% mol), en una mezcla de tolueno (2,5 mL), etanol (1,5 mL) y H_2O (0,8 mL) se añadió $NaHCO_3$ (32 mg, 0,38 mmol, 3 eq) bajo Ar(g). La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 1 h a $120^\circ C$. Una vez enfriada, la mezcla se repartió con H_2O (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) y EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice con $CH_2Cl_2/MeOH$ (1:0-19:1) para proporcionar el producto, **23**, como un sólido amarillo pálido (33,0 mg, 65%),
- 10 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ_H : 11,27 (br. s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,16 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 9,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,58-7,67 (m, 2H), 7,49 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,08-4,16 (m, 4H), 3,83-3,90 (m, 4H).

MS (ES^+) 432,0 (100%, $[M+H+MeOH]^+$).

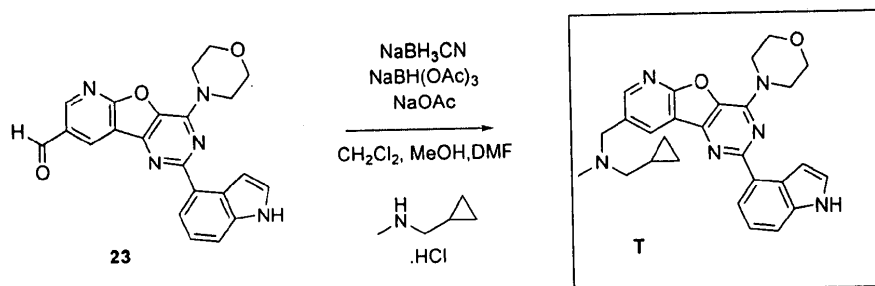
ii. Ciclopropil-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-ilmetil]-metil-amina, **S**

- 15 A una solución del compuesto **23** (19 mg, 0,048 mmol, 1 eq), $NaBH_3CN$ (6,0 mg, 0,096 mmol, 2 eq), $NaBH(OAc)_3$ (31 mg, 0,144 mmol, 3 eq), en una mezcla de CH_2Cl_2 anhidro (2 mL), MeOH (2 mL) y DMF (0,5 mL), se añadió ciclopropil-metil-amina (19 μL , 0,19 mmol, 4 eq) bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y los disolventes se eliminaron al vacío. Después, el residuo resultante se repartió con H_2O (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice con $CH_2Cl_2/MeOH$ (1:0-24:1) para proporcionar el producto, **S**, como un sólido blanco (9,56 mg, 44%).
- 20

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H : 8,55 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,33 (br. s., 1H), 8,23 (dd, $J = 7,5$, 0,8 Hz, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 1H), 4,22-4,30 (m, 4H), 3,91-3,98 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 1,76-1,84 (m, 1H), 0,43-0,58 (m, 4H).

- 25 MS (ES^+) 455,1 (100%, $[M+H]^+$).

Ejemplo T: Ciclopropilmetil-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidin-8-ilmetil]-metil-amina

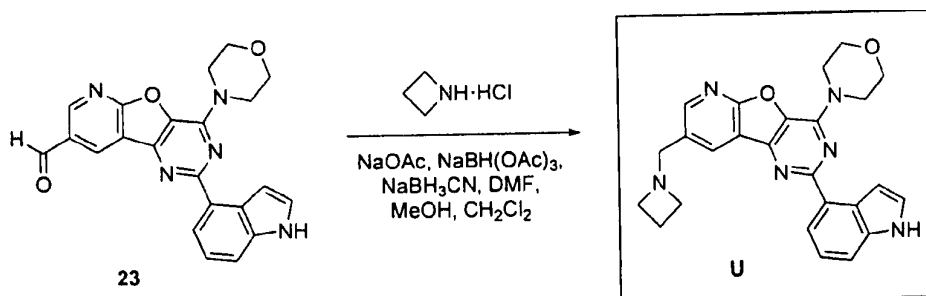


A una solución del compuesto **23** (como en el Ejemplo S anterior) (19 mg, 0,048 mmol, 1 eq), NaBH₃CN (6,0 mg, 0,096 mmol, 2 eq), NaBH(OAc)₃ (31 mg, 0,144 mmol, 3 eq), NaOAc (15,7 mg, 0,19 mmol, 4 eq) en una mezcla de CH₂Cl₂ anhidro (2 mL), MeOH (2 mL) y DMF (0,5 mL), se añadió clorhidrato de ciclopropilmetil-metil-amina (23 mg, 0,19 mmol, 4 eq) bajo Ar(g). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Los disolventes se eliminaron al vacío. A continuación, el residuo se repartió con H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) y EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (1:0-47:3) para proporcionar el producto, **T**, como un sólido blanco (8,35 mg, 37%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃ + 10% CD₃OD) δ_H: 8,57 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 3,4, 0,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 4H), 3,84-3,90 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 2,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 0,46-0,54 (m, 2H), 0,04-0,12 (m, 2H).

MS (ES⁺) 469,1 (100%, [M+H]⁺).

Ejemplo U: 8-azetidín-1-ilmetil-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pirimidina



Al compuesto **23** (como en el Ejemplo S anterior) (17 mg, 0,04 mmol) en una mezcla de DMF seca (2 mL), CH₂Cl₂ (0,5 mL) y MeOH (0,2 mL), se añadió hidrocloreto de azetidina (16 mg, 0,17 mmol) y NaOAc (14 mg, 0,17 mmol) bajo Ar(g). Después de 5 minutos, se añadió NaBH(OAc)₃ (27 mg, 0,13 mmol) y NaBH₃CN (5,4 mg, 0,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se añadió EtOAc (45 mL) junto con salmuera saturada al 50% (5 mL); se separaron las capas, se extrajeron con EtOAc (3 x 10 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyente 2-8% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó **U** (5,4 mg, 0,012 mmol, 28%) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (300 MHz, 9:1 CDCl₃/CD₃OD) δ_H: 8,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 3,4, 0,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,15-4,21 (m, 4H), 3,83-3,89 (m, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,20-3,33 (m, 4H), 2,01- 2,15 (m, 2H).

LCMS (ES⁺) 441 (100%, [M+H]⁺).

Datos biológicos

1) Datos bioquímicos de la isoforma PI3K

Compuesto	Cl ₅₀ (nM) PI3K			
	p110α	p110β	p110δ	p110γ
A	54	137	15	873
B	159	19	6	317
D	104	57	33	103
E	88	69	7	627
F	127	109	6	269

ES 2 534 326 T3

Compuesto	CI ₅₀ (nM) PI3K			
	p110α	p110β	p110δ	p110γ
G	223	83	5	1655
H	398	63	6	213
I	508	503	10	4946
J	680	277	26	1039
K	355	64	6	2612
L	604	111	21	1820
M	96	25	10	219
R	597	131	22	2536

2) Actividad antiinflamatoria: inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias a partir de células mononucleares de sangre periférica humana estimuladas (hPBMCs)

5 Los compuestos se sometieron a ensayo a una concentración de 1 uM para la inhibición de la liberación de citocinas en hPBMCs estimuladas con LPS (TNFα), PHA (IFNγ) y anti-CD3 (IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-23):

Compuesto	% de inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias a 1 uM					
	TNFα	IFNγ	IL-17A	IL-17F	IL-21	IL-23
B	26	73	99	96	96	94
F	74	67	77	74	82	93
H	75	87	99	96	96	93
I	61	80	95	95	96	90

3) Inhibición *in vitro* de la proliferación de fibroblastos sinoviales de artritis reumatoide (RASf)

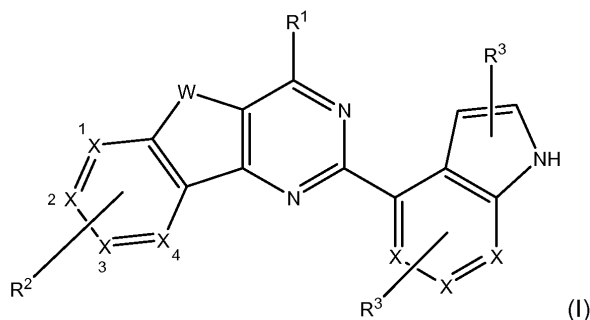
Compuesto	CI ₅₀ (nM) de la proliferación de RASf
A	1347
B	817
F	2237
H	1901
I	5722
K	3020
M	1610

4) Inhibición *in vitro* de la proliferación de células tumorales

Compuesto	CI ₅₀ (nM)		
	PC3 (Tumor de próstata)	MCF7 (Tumor de mama)	A549 (Tumor de pulmón)
A	3013	331	151
B	1339	145	229
F	7294	215	1152
G	3770	127	186
H	3030	165	466
K	3336	352	682
L	3244	119	1605

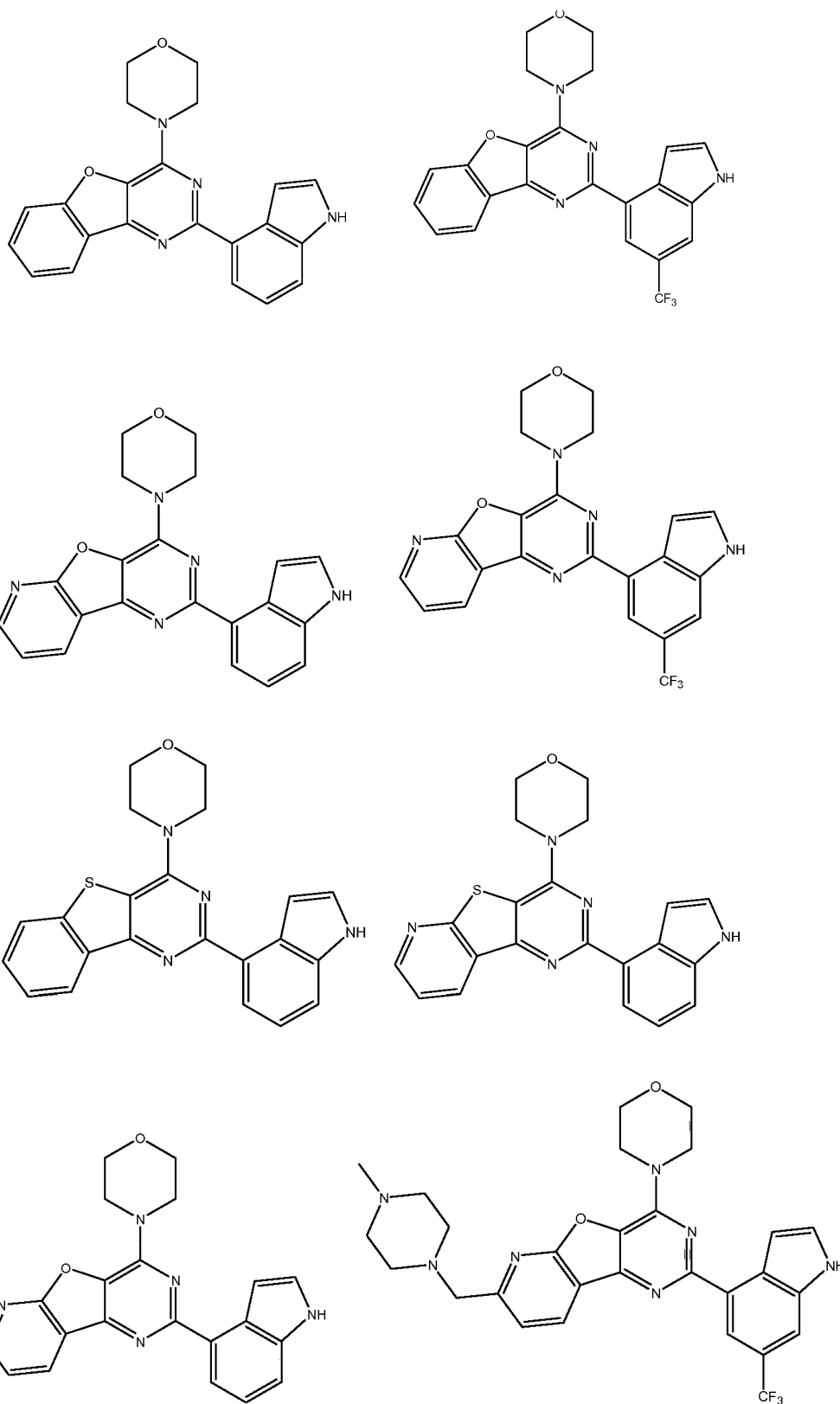
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



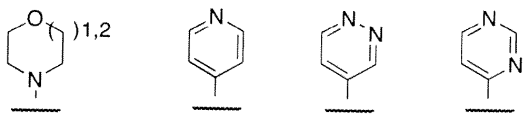
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 W es O, N-H, N-(alquilo C₁-C₁₀) o S;
 cada X es independientemente CH o N;
 R¹ es un heterociclo de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido que contiene al menos 1 heteroátomo seleccionado entre N u O;
 R² es (LQ)_mY;
- 10 cada L es independientemente un enlace directo, alquilenilo C₁-C₁₀, alquenilenilo C₂-C₁₀, alquinilenilo C₂-C₁₀, arileno o cicloalquilenilo C₃-C₁₀;
 cada Q es independientemente un enlace directo, heteroarileno, un enlazador heterociclo, -O-, -NR³-, -C(O)-, -C(O)NR³-, -SO₂-, -SO₂NR³-, -N-C(O)-NR³-, -N-SO₂NR³, halógeno, -C(halógeno)_a(R³_(2-a))-, -NR⁴R⁵-, -C(O)NR⁴R⁵, en donde R⁴ y R⁵ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un enlazador heterociclo de 5 a 7 miembros;
- 15 m es de 0 a 5;
 Y es H, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, arilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclo, heteroarilo, -OR³, -N(R³)₂, -C(O)R³, -C(O)OR³, -C(O)N(R³)₂, -N(R³)₂, -SO₂-R³, -SO₂-N(R³)₂, -N-C(O)-N(R³)₂, -N-SO₂-N(R³)₂, halógeno, -C(halógeno)_bR³_(3-b), -CN, -NR⁴R⁵-, -C(O)NR⁴R⁵, en donde R⁴ y R⁵ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 miembros;
- 20 b es de 1 a 3;
 a es 1 o 2; y
 cada R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₁₀, arilo o heteroarilo,
 con la condición de que el compuesto no sea

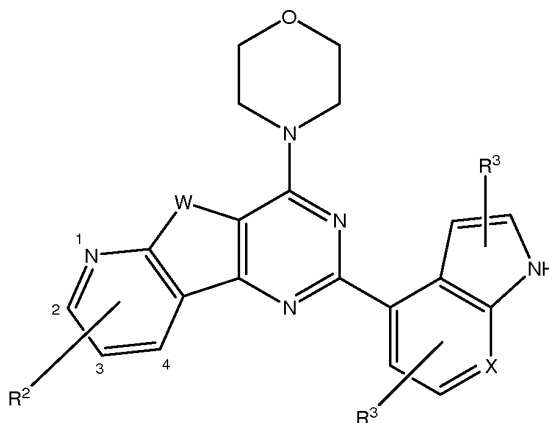


2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R_2 está en la posición 3, como se muestra en la Fórmula I, y en donde R_2 no es H.

5 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^1 está representado por cualquiera de las siguientes estructuras:



4. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 3, con la estructura



5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R₂ no es H y en el que R² está unido al átomo 3.

5 6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que W es O o S.

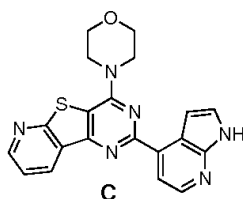
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que ambos grupos R³ que se unen al sistema de anillo 6,5 en la fórmula I son H.

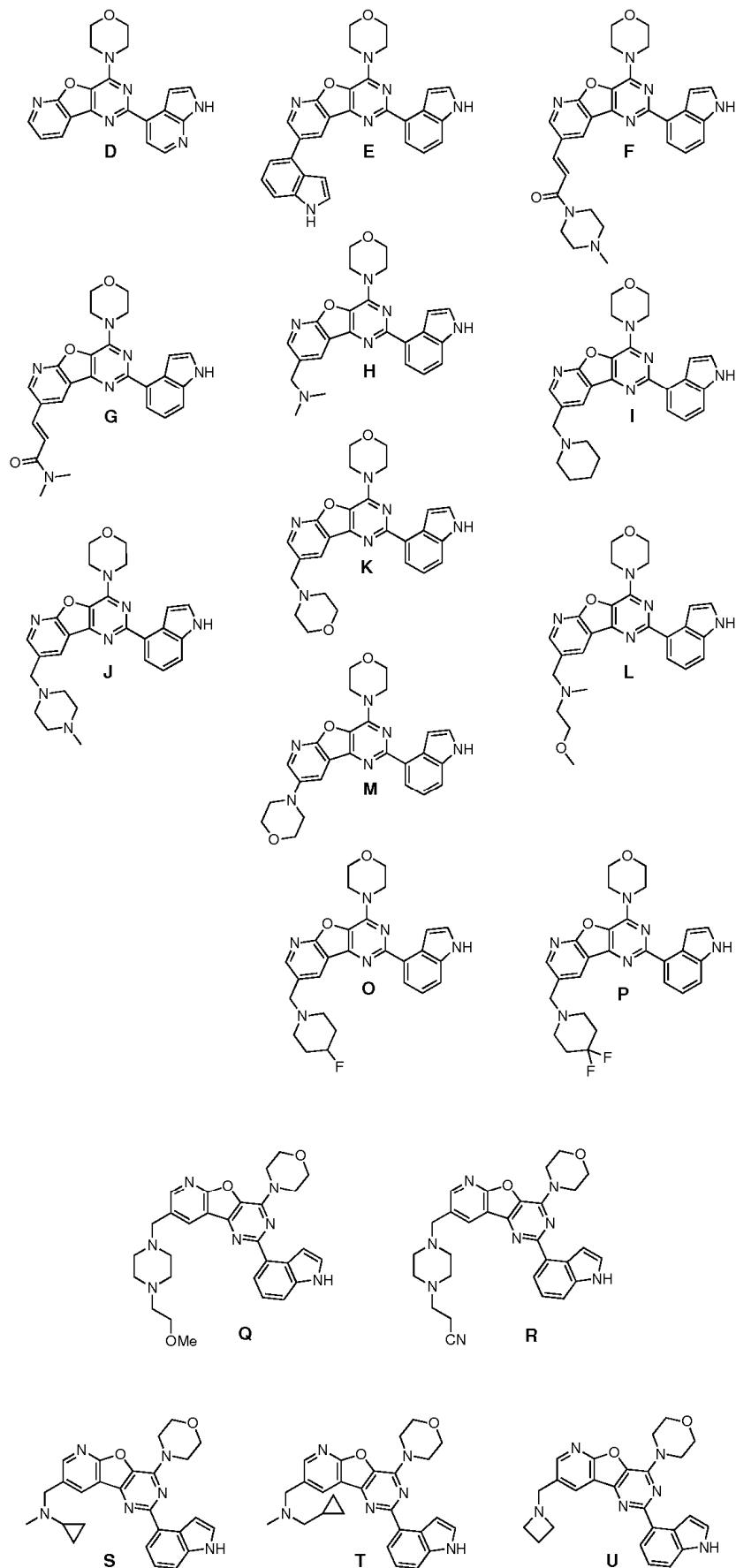
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R² comprende -(alquilen C₁-C₁₀)-NR⁴R⁵ o R² comprende -(alquilen C₁-C₁₀)-NR³-(alquilen C₁-C₁₀)-cicloalquilo, en donde R², R⁴ y R⁵ son como se han definido en la reivindicación 1.

10

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que m es 0, 1 o 2.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene cualquiera de las estructuras que se muestran a continuación:





11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
12. Un compuesto o una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en terapia.
- 5 13. Un compuesto o una composición según la reivindicación 12, en donde la terapia es contra el cáncer, un trastorno inmune o un trastorno inflamatorio, en donde el cáncer es preferentemente una leucemia o un tumor sólido negativo para PTEN.
14. Un compuesto según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en el que la terapia es contra la artritis reumatoide.
- 10 15. Un compuesto o una composición según la reivindicación 11, para uso en una terapia contra el rechazo después de un trasplante de órgano.