

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 082**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/04** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2007 E 12177885 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 2518074**

54 Título: **Compuestos inhibidores de fosfoinosítido 3-quinasa y métodos de uso**

30 Prioridad:

**07.12.2006 US 873448 P**

**03.10.2007 US 977257 P**

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

**27.08.2015**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (50.0%)**

**Grenzacherstrasse 124**

**4070 Basel, CH y**

**GENENTECH, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BAYLISS, TRACY;**

**CCHUCKOWREE, IRINA;**

**FOLKES, ADRIAN;**

**OXENFORD, SALLY;**

**WAN, NAN CHI;**

**CASTANEDO, GEORGETTE;**

**GOLDSMITH, RICHARD;**

**GUNZER, JANET;**

**HEFFRON, TIM;**

**MATHIEU, SIMON;**

**OLIVERO, ALAN;**

**STABEN, STEVEN;**

**SUTHERLIN, DANIEL P y**

**ZHU, BING-YANG**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones :**

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

**ES 2 544 082 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 inhibidores de fosfoinosítido 3-quinasa y métodos de uso

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere generalmente a compuestos con actividad anticáncer y de forma más específica a compuestos que inhiben la actividad de la PI3 quinasa. La invención también se refiere a métodos para uso de los compuestos para diagnóstico *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* o tratamiento de células de mamífero, o afecciones patológicas asociadas.

**Antecedentes de la invención**

10 El fosfatidilinositol (en lo sucesivo en el presente documento denominado "PI") es uno de una serie de fosfolípidos encontrados en las membranas celulares. En los últimos años, ha sido evidente que el PI desempeña un papel importante en la transducción de señales intracelulares. La señalización celular a través de fosfoinosítidos fosforilados en la posición 3' se ha implicado en una diversidad de procesos celulares, por ejemplo, transformación maligna, señalización del factor de crecimiento, inflamación, en inmunidad (Rameh *et al.* (1999) *J. Biol Chem*, 274: 8347-8350). La enzima responsable de la generación de estos productos de señalización fosforilados, la fosfatidilinositol 3-quinasa (también denominada PI 3-quinasa o PI3K), se identificó originalmente como una actividad asociada con oncoproteínas virales y tirosina quinasa receptoras del factor de crecimiento que fosforilan el fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el hidroxilo en la posición 3' del anillo de inositol (Panayotou *et al.* (1992) *Trends Cell Biol* 2: 358-60).

20 Las fosfoinosítidos 3-quinasas (PI3K) son quinastas lípidas que fosforilan lípidos en el resto de hidroxilo en la posición 3 de un anillo de inositol (Whitman *et al.* (1988) *Nature*, 332: 664). Los fosfolípidos fosforilados en la posición 3 (PIP3) generados por las PI3-quinasas actúan como segundos mensajeros que reclutan quinastas con dominios de unión a lípidos (incluyendo regiones de homología de pleckstrina (PH)), tales como Akt y quinasa 1 dependiente de fosfoinosítido (PDK1). La unión de Akt a los PIP3 de membrana provoca la translocación de Akt a la membrana plasmática, poniendo a Akt en contacto con PDK1, que es responsable de la activación de Akt. La fosfatasa supresora de tumores, PTEN, desfosforila la PIP3 y por lo tanto actúa como un regulador negativo de la activación de Akt. Las PI3-quinastas, Akt y PDK1, son importantes en la regulación de muchos procesos celulares que incluyen la regulación del ciclo celular, proliferación, supervivencia, apoptosis y motilidad y son componentes significativos de los mecanismos moleculares de enfermedades tales como cáncer, diabetes e inflamación inmune (Vivanco *et al.* (2002) *Nature Rev. Cancer* 2: 489; Phillips *et al.* (1998) *Cancer* 83: 41).

30 La isoforma principal de la PI3-quinasa en cáncer es la PI3-quinasa de Clase I, p110  $\alpha$  (alfa) (documento de Patente de EE.UU. N° 5824492; documento de Patente de EE.UU. N° 5846824; documento de Patente de EE.UU. N° 6274327). Otras isoformas están implicadas en enfermedades cardiovasculares y Inflamatorias inmunes (Workman P (2004) *Biochem Soc Trans* 32: 393-396; Patel *et al.* (2004) *Proceedings of the American Association of Cancer Research* (Resumen LB-247) 95° Encuentro Anual, 27-31 de marzo, Orlando, Florida, EE.UU.; Ahmadi K y Waterfield MD (2004) *Encyclopedia of Biological Chemistry* (Lennarz W J Lane M D eds) Elsevier/Academic Press).

40 La ruta de la PI3 quinasa/Akt/PTEN es una diana atractiva para el desarrollo de fármacos para el cáncer dado que sería de esperar que tales agentes inhiban la proliferación, inviertan la represión de la apoptosis y superen la resistencia a agentes citotóxicos en células cancerígenas. Se ha informado sobre inhibidores de la PI3 quinasa (Yaguchi *et al.* (2006) *Jour. of the Nat. Cancer Inst.* 98 (8): 545-556; documento de Patente de EE.UU. N° 7173029; documento de Patente de EE.UU. N° 7037915; documento de Patente de EE.UU. N° 6608056; documento de Patente de EE.UU. N° 6608053; documento de Patente de EE.UU. N° 6838457; documento de Patente de EE.UU. N° 6770641; documento de Patente de EE.UU. N° 6653320; documento de Patente de EE.UU. N° 6403588; documento de Patente de EE.UU. N° 6703414; documento de patente WO 97/15658; documento de patente WO 2006/046031; documento de patente WO 2006/046035; documento de patente WO 2006/046040; documento de patente WO 2007/042806; documento de patente WO 2007/042810; documento de patente WO 2004/017950; documento de patente US 2004/092561; documento de patente WO 2004/007491; documento de patente WO 2004/006916; documento de patente WO 2003/037886; documento de patente US 2003/149074; documento de patente WO 2003/035618; documento de patente WO 2003/034997; documento de patente US 2003/158212; documento de patente EP 1417976; documento de patente US 2004/053946; documento de patente JP 2001247477; documento de patente JP 08175990; documento de patente JP 08176070).

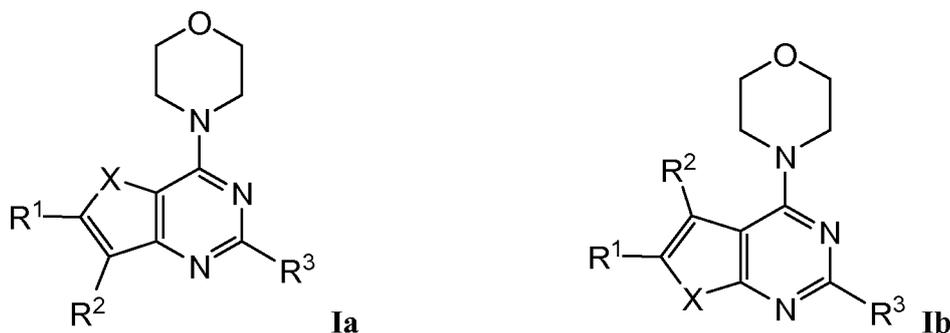
55 Ciertos compuestos de tienopirimidina tienen unión a p110 alfa, actividad inhibitoria de PI3 quinasa e inhiben el crecimiento de células cancerígenas (documento de patente WO 2006/046031; documento de patente WO 2006/046035; documento de patente WO 2006/046040; documento de patente WO 2007/122410; documento de patente WO 2007/127183; documento de patente WO 2007/127175; documento de patente de EE.UU. con N° de Serie 11/789.423, "PHARMACEUTICAL COMPOUNDS", Chuckowree *et al.*, Fecha de Presentación 24 de abril de 2007; y documento de patente de EE.UU. con N° de Serie 60/873.422, "PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE", Castanedo *et al.*, Fecha de Presentación 7 de diciembre de 2006).

**Sumario de la invención**

La invención se refiere generalmente a compuestos de heteroarilo 2-monocíclico, tienopirimidina y furanopirimidina sustituidas con 4-morfolino con actividad anticáncer, y más específicamente se refiere a la actividad inhibitoria de la PI3 quinasa. Ciertos trastornos hiperproliferativos se caracterizan por la modulación de la función de la PI3 quinasa, por ejemplo por mutaciones o sobreexpresión de las proteínas. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como cáncer. Los compuestos pueden inhibir el crecimiento tumoral en mamíferos y pueden ser útiles para tratar pacientes humanos con cáncer.

La invención también se refiere a métodos para usar los compuestos para diagnóstico *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* O tratamiento de células de mamífero, organismos, o afecciones patológicas asociadas.

De forma más específica, un aspecto de la invención proporciona compuestos de heteroarilo 2-monocíclico, 4-tienopirimidina (X = S) y furanopirimidina (X = O) sustituidas con morfolino de Fórmulas Ia y Ib:



y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de tienopirimidina o furanopirimidina de Fórmula Ia-b y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre agentes antiproliferativos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, factores neurotrópicos, agentes para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, agentes para el tratamiento de enfermedad hepática, agentes antivirales, agentes para tratar entre trastornos sanguíneos, agentes para el tratamiento de diabetes, y agentes para el tratamiento de trastornos por inmunodeficiencia.

Los métodos para la inhibición de la actividad de la PI3 quinasa comprenden poner en contacto una PI3 quinasa con una cantidad inhibitoria eficaz de un compuesto de Fórmula Ia-b, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Algunos métodos para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno modulado por PI3 quinasas comprenden la administración a un mamífero con necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula Ia-b, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Algunos ejemplos de tales enfermedades, afecciones y trastornos incluyen, pero no se limitan a, trastornos hiperproliferativos (por ejemplo, cáncer, incluyendo melanoma y otros cánceres de la piel), neurodegeneración, hipertrofia cardiaca, dolor, migraña, enfermedades neurotraumáticas, apoplejía, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedades virales, enfermedades autoinmunes, aterosclerosis, reestenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con las hormonas, afecciones asociadas con trasplante de órganos, trastornos por inmunodeficiencia, trastornos óseos destructivos, trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas, afecciones asociadas con la muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (CML), enfermedad hepática, afecciones inmunes patológicas que implican la activación de linfocitos T, y trastornos del SNC.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia-b, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero.

Otro aspecto de la invención incluye kits para tratar una afección mediada por PI3K que comprenden un compuesto de Fórmula Ia-b, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un envase, y opcionalmente un prospecto o etiqueta que indica un tratamiento.

En la descripción que sigue a continuación se expondrán parcialmente ventajas adicionales y nuevas características de la presente invención, y parcialmente serán evidentes para los expertos en la materia después del examen de la siguiente memoria descriptiva o se pueden aprender mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la

invención se pueden realizar y alcanzar por medio de los instrumentos, combinaciones, composiciones, y métodos señalados en particular en las reivindicaciones adjuntas.

### Descripción detallada de las realizaciones a modo de ejemplo

5 A continuación se hará referencia con detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá en conjunto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no se pretende que limitan la invención a esas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes que se pueden incluir dentro del alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones. Un experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en el presente documento, que se podrían usar en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada en modo alguno a los métodos y materiales que se describen. En el caso de que uno o más de la bibliografía, patentes, y materiales similares incorporados difieran o contradigan a la presente solicitud, que incluye, pero no se limita a términos definidos, uso de términos, técnicas descritas, o similares, la presente solicitud tiene el control.

### Definiciones

15 Los términos "alquilo" o "alqu" cómo se usan en el presente documento se refieren a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono ( $C_1-C_{12}$ ), En el que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen a continuación. En otra realización, un radical alquilo tiene de uno a ocho átomos de carbono ( $C_1-C_8$ ), o De uno a seis átomos de carbono ( $C_1-C_6$ ). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me,  $-CH_3$ ), etilo (Et,  $-CH_2CH_3$ ), 1-propilo (n-Pr, n-propilo,  $-CH_2CH_2CH_3$ ), 2-propilo (i-Pr, i-propilo,  $-CH(CH_3)_2$ ), 1-butilo (n-Bu, n-butilo,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-butilo (s-Bu, s-butilo,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo,  $-C(CH_3)_3$ ), 1-pentilo (n-pentilo,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-pentilo ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ), 3-pentilo ( $-CH(CH_2CH_3)_2$ ), 2-metil-2-butilo ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ), 3-metil-2-butilo ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 3-metil-1-butilo ( $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-metil-1-butilo ( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 1-hexilo ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-hexilo ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-hexilo ( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ), 2-metil-2-pentilo ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-metil-2-pentilo ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 4-metil-2-pentilo ( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ), 3-metil-3-pentilo ( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ), 2-metil-3-pentilo ( $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 2,3-dimetil-2-butilo ( $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ), 3,3-dimetil-2-butilo ( $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ ), 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

30 El término "alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono ( $C_2-C_8$ ) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace  $sp^2$ , carbono-carbono, en el que el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etilenilo o vinilo ( $-CH=CH_2$ ), alilo ( $-CH_2CH=CH_2$ ), y similares.

35 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono ( $C_2-C_8$ ) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace  $sp$ , carbono-carbono, en el que el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo ( $-C\equiv CH$ ), propinilo (propargilo,  $-CH_2C\equiv CH$ ), y similares.

40 Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carboxílico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo no aromático, saturado o parcialmente insaturado monovalente que tiene de 3 a 12 átomos de carbono ( $C_3-C_{12}$ ) como un anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos se pueden colocar, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos en el anillo se pueden colocar como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o como sistemas unidos por puente tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Algunos ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoñilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares.

50 "Ariilo" se refiere a un radical de hidrocarburo aromático monovalente de 6 a 20 átomos de carbono ( $C_6-C_{20}$ ) que se deriva de la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático precursor. Algunos grupos ariilo se representan en las estructuras a modo de ejemplo como "Ar". Ariilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado a un anillo saturado, parcialmente insaturados, o anillo carbocíclico aromático. Algunos grupos ariilo habituales incluyen, pero no se limitan a, radicales que se derivan de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares. Los grupos ariilo están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a un radical carbocíclico saturado o uno parcialmente insaturados (es decir, que tiene uno o más dobles

y/o triples enlaces dentro del anillo) de 3 a 20 átomos de anillo en el que al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, siendo los átomos del anillo restantes C, en el que uno o más átomos de anillo está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros en el anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6]. Algunos heterociclos se describen en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), en particular en los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley e Hijos, Nueva York, 1950 hasta la actualidad), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. "Heterociclilo" también incluye radicales en los que los heterociclo se condensan con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Algunos ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihydropiranilo, dihydrotienilo, dihydrofuranilo, pirazolidinimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo quinolinilo y N-piridil ureas. Dentro del alcance de esta definición también están incluidos restos espiro. Algunos ejemplos de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. En el presente documento, los grupos heterociclo están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente con anillos de 5, 6, o 7 miembros, e incluyen sistemas de anillos condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-20 átomos, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar unidos a carbono (unido a carbono), o nitrógeno (unido a nitrógeno) cuando esto sea posible. A modo de ejemplo y no de limitación, algunos heterociclos o heteroarilos unidos a carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, en la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, en la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, en la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, en la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahydropirrol, en la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, en la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, en la posición 2 o 3 de una aziridina, en la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una quinolina o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una isoquinolina.

A modo de ejemplo y no de limitación, algunos heterociclos o heteroarilos unidos a nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, en la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, en la posición 4 de una morfolina, y en la posición 9 de un carbazol, o  $\beta$ -carbolina.

La expresión "heteroarilo monocíclico" (MoHy) se refiere a un radical heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros, sin sustituir o sustituido, que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S. El heteroarilo monocíclico se puede unir en la posición C-2 del anillo de pirimidina de acuerdo con las Fórmulas Ia-d en cualquier átomo de carbono (unido a carbono), o nitrógeno (unido a nitrógeno) del grupo heteroarilo R<sup>3</sup> monocíclico. Algunos radicales heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a: 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-triazolilo, 1-triazolilo, 5-tetrazolilo, 1-tetrazolilo, y 2-tetrazolilo. Algunos heteroarilos monocíclicos están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, en los que el objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o la propagación del cáncer. Para los fines de la presente invención, algunos resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de síntomas, disminución del alcance de la enfermedad, patología estabilizada (es decir, que no empeora), retraso o disminución del avance de la enfermedad, mejora o paliación de la patología, y remisión (parcial o total), detectable o indetectable. "Tratamiento" también

puede hacer referencia a prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada sino se recibe tratamiento. Los que tienen necesidad de tratamiento incluyen los que ya tienen la afección o trastorno así como los propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que la afección o trastorno se va a evitar.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección, o trastorno en particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más  
10 síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno en particular, o (iii) evita por retrasar el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno en particular que se describen en el presente documento. En el caso de cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerígenas; puede reducir el tamaño del tumor; puede inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la  
15 infiltración de células cancerígenas en órganos periféricos; puede inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; y/o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en la que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o eliminar las células cancerígenas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para el tratamiento del cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, evaluando el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la tasa de respuesta (RR).

Los términos "cáncer" y "cancerígeno" se refieren a o describen la afección fisiológica en mamíferos que por lo general se caracteriza por un crecimiento celular desregulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerígenas. Algunos ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, y leucemia o neoplasias linfoides. Algunos ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen cáncer de células  
20 escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epitelial), cáncer de pulmón que incluye cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico ("NSCLC"), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago que incluye cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o uterino, carcinoma de glándulas salivares, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva,  
25 cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como cáncer de cabeza y cuello.

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. algunos ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), sunitinib (SUTENT®, Pfizer/Sugen), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), finasunato (VATALANIB®, Novartis), oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), leucovorina, Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyet) Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafamib (SCH 66336), sorafenib (NEXAVAR, Bayer Labs), y gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, agentes de alquilación tales como tiotepa y CYTOXAN®  
30 ciclofosfamida; sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilmelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; callistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adocesina, carcelesina y bicelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CBI-TM1); eleuterobina; pancrastatina; una sarcodictina; espongiatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafacina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina; melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enediyna (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma 11 y caliqueamicina omega 11 (Angew Chem. Inti. Ed. Engl. (1994) 33: 183-186); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarcinostatina y cromóforos antibióticos de enediyna relacionados con cromoproteínas), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puomicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetroxato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitiostano, testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; suministradores de ácido fólico tales como ácido frofínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatrexato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinino; una eptilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguzona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido

tenuazónico; triaciuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (libre de Cremophor), formulaciones de nanopartículas modificadas por ingeniería con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), y TAXOTERE® (docetaxel, doxetaxel; Sanofi-Aventis); clorambucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RES 2000; difluorometilomita (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mencionados anteriormente.

En la definición de "agente quimioterapéutico" también se incluyen: (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de las hormonas en tumores tales como antiestrógenos y moduladores de receptores de estrógenos selectivos (SERM), que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógenos en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, 4 (5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de citosina de nucleósido 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de proteína quinasa; (v) inhibidores de quinasa lípida; (vi) oligonucleótidos antisentido, en particular los que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización implicadas en la proliferación de células anómalas, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) y inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas para terapia genética, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de la topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mencionados anteriormente.

El término "profármaco" como se usa en la presente solicitud se refiere a un precursor o forma derivada de un compuesto de la invención que puede ser menos citotóxico para las células en comparación con el compuesto precursor o fármaco y es capaz activarse o convertirse de forma enzimática o hidrolítica en la forma precursora más activa. Véase, por ejemplo, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" *Biochemical Society Transactions*, 14, pp. 375-382, 615° Encuentro en Belfast (1986) y Stella *et al.*, "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery", *Directed Drug Delivery*, Borchardt *et al.*, (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985). Los profármacos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptidos, profármacos modificados con D-aminoácidos, profármacos glicosilados, profármacos que contienen β-lactamas, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituida, profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituida, 5-fluorocitosina y otros profármacos de 5-fluorouridina que se pueden convertir en el fármaco libre citotóxico más activo. Algunos ejemplos de fármacos citotóxicos que se pueden derivatizar en una forma de profármaco para uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos de la invención y agentes quimioterapéuticos Tal como se ha descrito anteriormente.

Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el organismo de un compuesto específico o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto se pueden identificar usando técnicas de rutina conocidas en la técnica y sus actividades se pueden determinar usando ensayos tales como los que se describen en el presente documento. Tales productos pueden provenir, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye metabolitos de compuestos de la invención, que incluyen compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

Un "liposoma" es una vesícula pequeña formada por diversos tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensioactivo que es útil para la administración de un fármaco (tal como los inhibidores de la PI3 quinasa que se desvelan en el presente documento y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico) a un mamífero. Los componentes del liposoma se colocan normalmente en una formación de bicapa, similar a la colocación lipídica de las membranas biológicas.

El término "prospecto" se usa para hacer referencia a instrucciones incluidas habitualmente en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información aproximada sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias con respecto al uso de tales productos terapéuticos.

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

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen constitución química idéntica, pero se diferencian con respecto a la colocación de los átomos o grupos en el espacio.

5 "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen pérdidas físicas diferentes, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar con procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

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

10 Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento por lo general siguen a S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley e Hijos, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, que incluyen, pero no se limitan a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos  
15 tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en un plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula sobre su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se usan para designar el signo de rotación de la luz polarizada en un plano por el compuesto, con (-) o l significando que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto en que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede referir a un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a menudo se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla de enantiómeros a 50:50 se denomina mezcla racémica o racemato, que se puede producir cuando no se produce estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Las expresiones "mezcla racémica" y  
20 "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que se pueden que interconvertir a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de migración de un protón, tales como isomerías ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones del enlace.  
30

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Algunas sales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ión acetato, un ión succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el compuesto precursor. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.  
35  
40

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxiaácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como benzoico ácido o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.  
45  
50

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Algunos ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.  
55

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser químicamente y/o

toxicológicamente compatible, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se está tratando con la misma.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Algunos ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

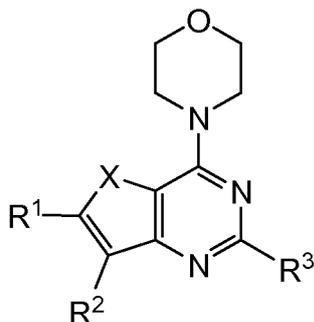
La expresión "grupo protector" se refiere a un sustituyente que normalmente se usa para bloquear o proteger un grupo funcional en particular a la vez que reacciona con otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege al grupo funcional amino en el compuesto. Algunos grupos protectores de amino incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De forma análoga, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege al grupo funcional hidroxilo. Algunos grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege al grupo funcional carboxi. Algunos grupos protectores de carboxi habituales incluyen fenilsulfonietilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y sus usos, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley e Hijos, Nueva York, 1991.

Las expresiones "compuesto de la presente invención", y "compuestos de la presente invención" y "compuestos de Fórmula la-d" incluyen compuestos de Fórmulas la-d y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

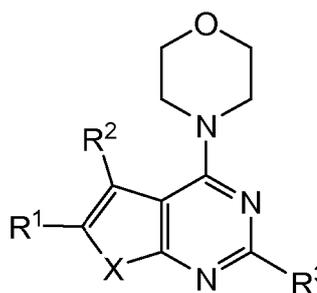
El término "mamífero" incluye, pero no se limita a, seres humanos, ratones, ratas, cobayas, monos, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, y ovejas.

#### COMPUESTOS INHIBIDORES DE PI3 QUINASA

La presente invención proporciona compuestos de 4-morfolino tienopirimidina y furanopirimidina, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por PI3 quinasas. De forma más específica, la presente invención proporciona compuestos de Fórmulas la y lb.



Ia

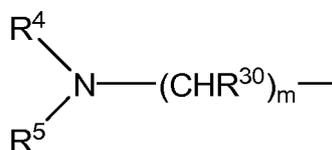


Ib

y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables De los mismos, en las que:

X es O o S;

R<sup>1</sup> es un grupo de fórmula:



35

R<sup>2</sup> se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup> es un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado entre piridilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, furanilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, en el que el grupo heteroarilo monocíclico está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CN, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -N(C(O)R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -C(=O)OR<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-OR<sup>10</sup>;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo seleccionado entre piperazina, piperidina, pirrolidina, oxazolidinona, morfolina, tiomorfolina, diazepano y 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]-heptano, cuyo grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CN, CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, oxo, -C(=Y)R<sup>10</sup>, -C(=Y)OR<sup>10</sup>, -C(=Y)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>C(=Y)R<sup>10</sup>, -NR<sup>12</sup>C(=Y)OR<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>C(=Y)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, =NR<sup>12</sup>, OR<sup>10</sup>, -OC(=Y)R<sup>10</sup>, -OC(=Y)OR<sup>10</sup>, -OC(=Y)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>(OR<sup>10</sup>), -OP(=Y)(OR<sup>10</sup>)(OR<sup>11</sup>), -OP(OR<sup>10</sup>)(OR<sup>11</sup>), SR<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)(OR<sup>10</sup>), -S(O)<sub>2</sub>(OR<sup>10</sup>), -SC(=Y)R<sup>10</sup>, -SC(=Y)OR<sup>10</sup>, -SC(=Y)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido, y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido;

o uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>q</sub>-heterociclilo (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), o -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>q</sub>-OR<sup>10</sup> y el otro es un grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o -(alquilo)<sub>q</sub>-heterociclilo (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), en el que dicho grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o heterociclilo está sustituido o sin sustituir con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>q</sub>-OR<sup>10</sup> o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>,

o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> que contiene opcionalmente uno o más átomos adicionales en el anillo seleccionados entre N, O o S, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre oxo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, I, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, C(=O)R<sup>10</sup>, NR<sup>12</sup>C(=Y)R<sup>11</sup>, C(=Y)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>;

R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo,

o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> saturado o parcialmente insaturado,

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

Y es O, S, o NR<sup>12</sup>;

cada q es independientemente 0 o 1;

m es 0 o 1; y

r es 0 o 1;

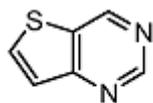
con las condiciones de que

(i) cuando en la Fórmula (Ia) X es S, R<sup>1</sup> es un grupo (4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metilo y R<sup>2</sup> es H, entonces R<sup>3</sup> no es un grupo seleccionado entre imidazolilo que está sustituido con un grupo CH<sub>3</sub> y piridinilo que está sustituido con un grupo F;

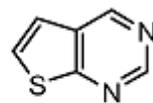
(ii) cuando en la Fórmula (Ia) X es S, R<sup>1</sup> es un grupo (4-metilpiperazin-1-il)metilo y R<sup>2</sup> es H, entonces R<sup>3</sup> no es piridinilo que está sustituido con un grupo OH; y

(iii) cuando en la Fórmula (Ib) X es S, R<sup>1</sup> es un grupo (4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metilo y R<sup>2</sup> es H, entonces R<sup>3</sup> no es pirimidinilo que está sustituido con un grupo -OCH<sub>3</sub> o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

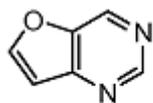
Los compuestos de Fórmula la-b son are regioisómeros, es decir, se diferencian en la colocación del átomo X en sistema de anillos de tienopirimidina (X = azufre) o furanopirimidina (X = oxígeno). Las moléculas precursoras de compuestos de Fórmula la-b son:



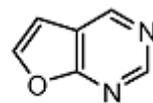
**tieno[3,2-d]pirimidina**



**tieno[2,3-d]pirimidina**

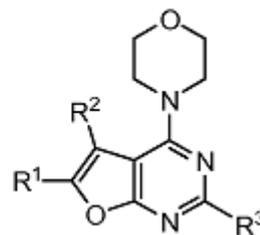
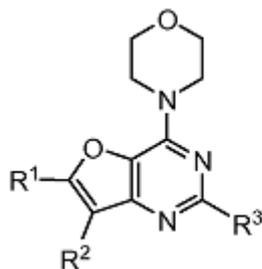
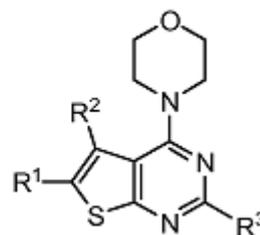
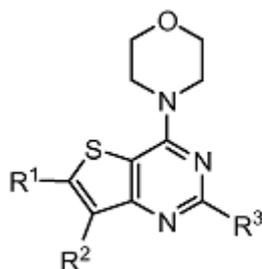


**furo[3,2-d]pirimidina**

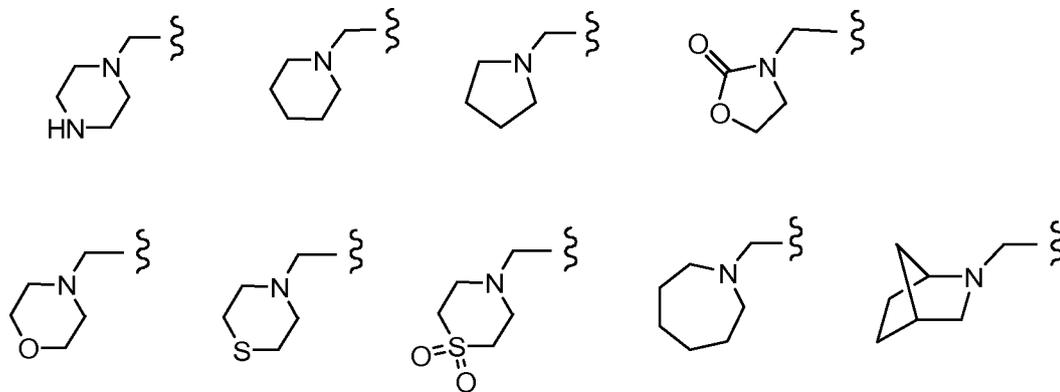


**furo[2,3-d]pirimidina**

- 5 Por lo tanto, los compuestos de la invención incluyen tanto regioisómeros de cada uno de los compuestos de 4-morfolino tienopirimidina como de 4-morfolino furanopirimidina, y las formas sustituidas como se describen con R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> en el presente documento:



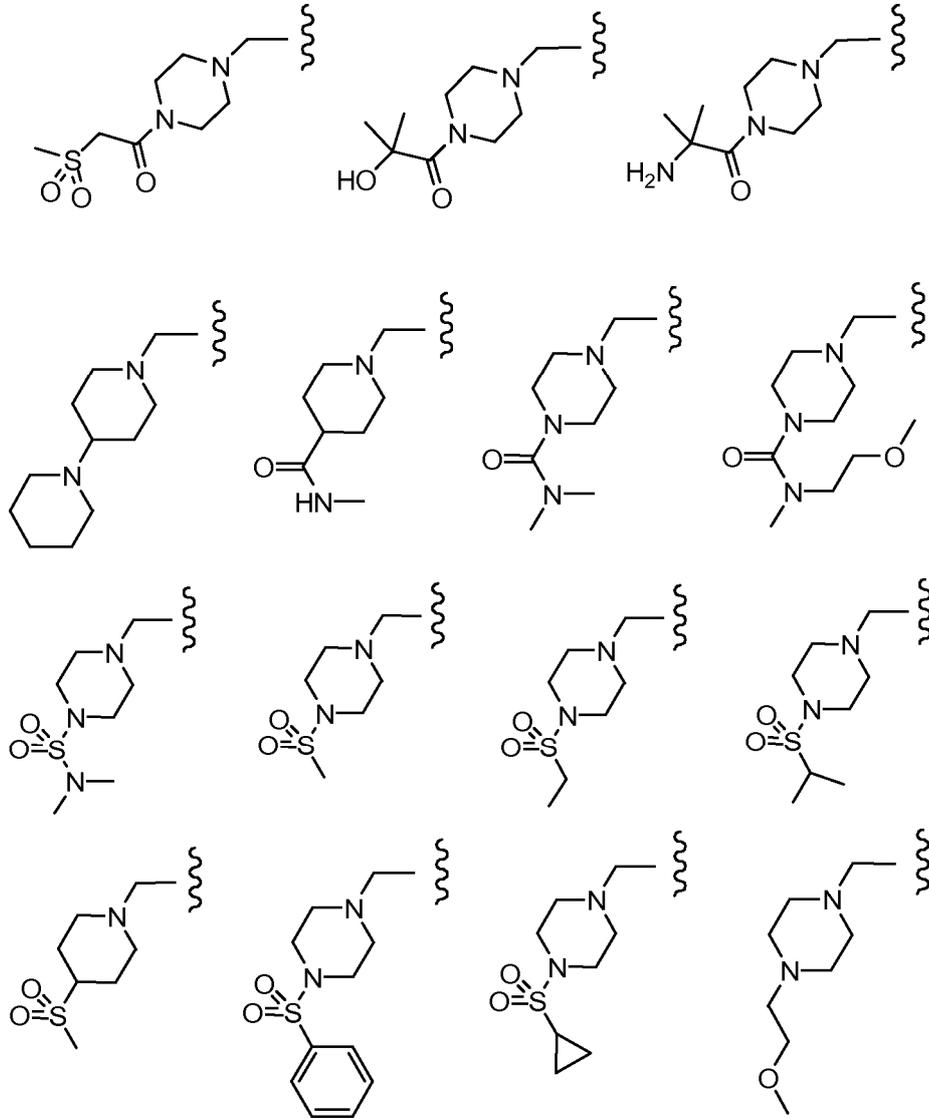
En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona entre los grupos:

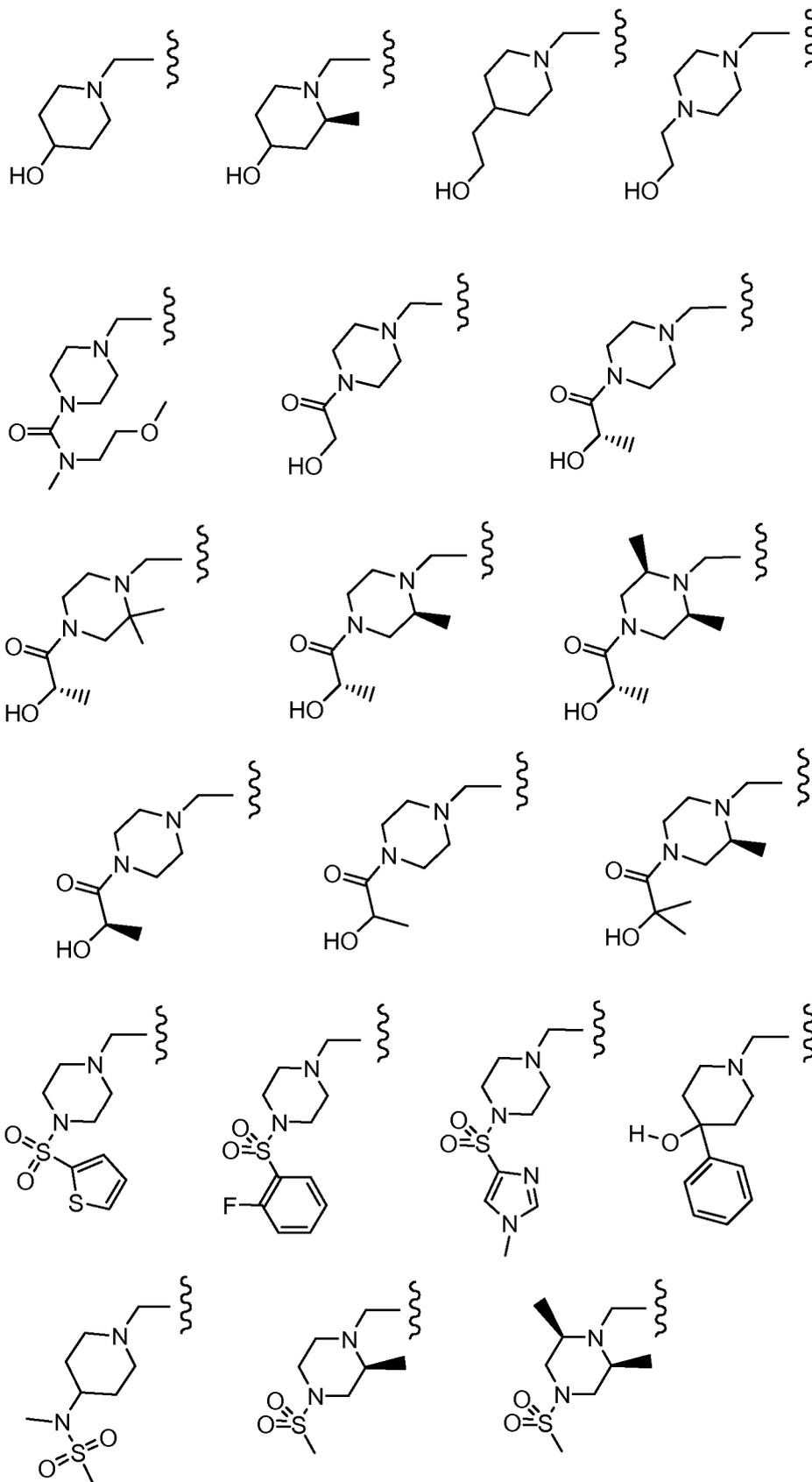


- 10 en los que R<sup>1</sup> está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, CN, CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, oxo, -C(=Y)R<sup>10</sup>, -C(=Y)OR<sup>10</sup>, -C(=Y)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -  
 15 (CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>C(=Y)R<sup>10</sup>, -NR<sup>12</sup>C(=Y)OR<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>C(=Y)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, =NR<sup>12</sup>, OR<sup>10</sup>, -OC(=Y)R<sup>10</sup>, -OC(=Y)OR<sup>10</sup>, -OC(=Y)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>(OR<sup>10</sup>), -OP(=Y)(OR<sup>10</sup>)(OR<sup>11</sup>), -OP(OR<sup>10</sup>)(OR<sup>11</sup>), SR<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)(OR<sup>10</sup>), -S(O)<sub>2</sub>(OR<sup>10</sup>), -SC(=Y)R<sup>10</sup>, -SC(=Y)OR<sup>10</sup>, -SC(=Y)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo

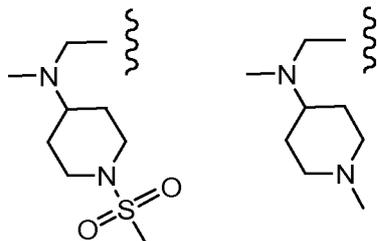
C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, carbociclo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona entre los grupos:



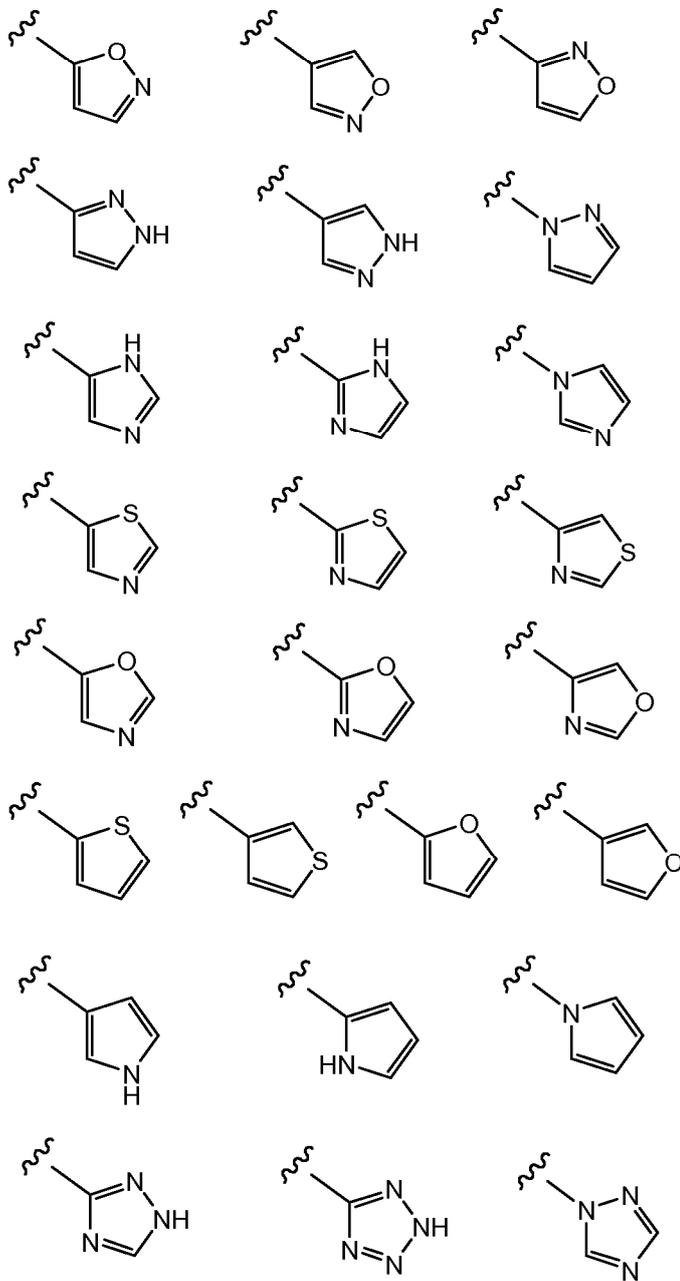


En ciertas realizaciones,  $R^1$  se selecciona entre los grupos:

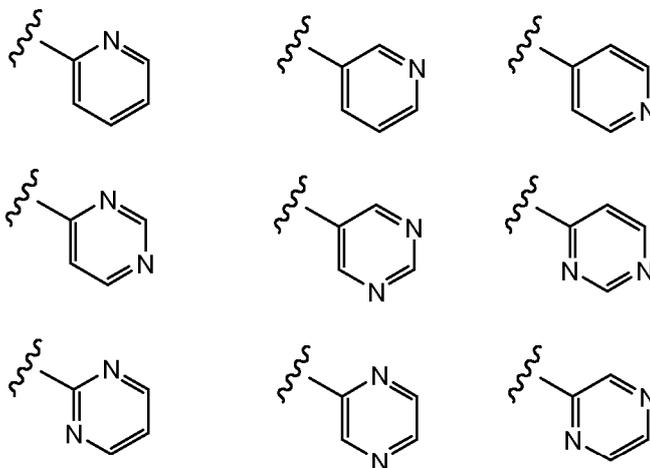


En ciertas realizaciones,  $R^2$  es H o  $CH_3$ .

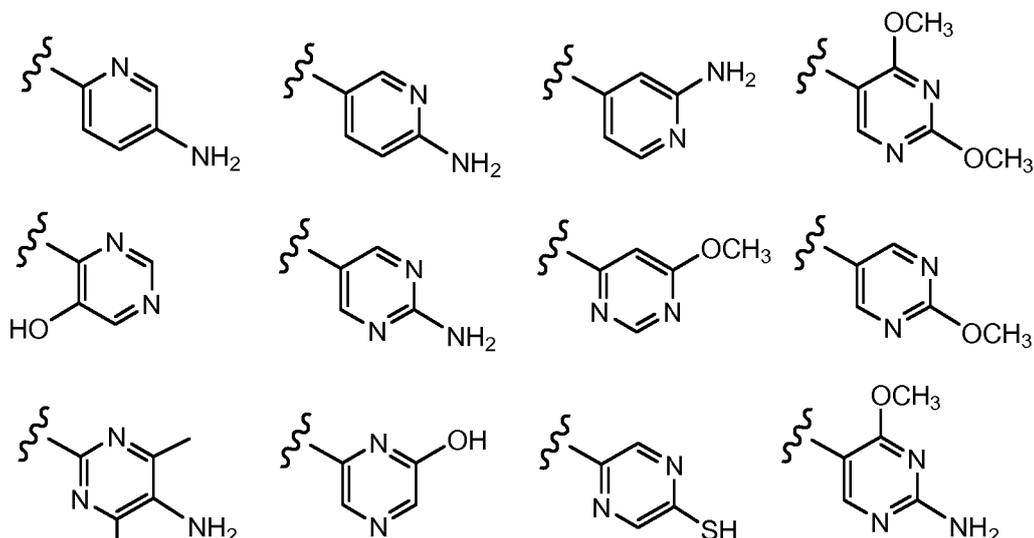
En ciertas realizaciones,  $R^3$  se selecciona entre las estructuras:



En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> se selecciona entre las estructuras:



En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> se selecciona entre las estructuras:



- 5 En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo monocíclico está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -N(C(O)CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CHO, -CH<sub>2</sub>OH, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, y -CH<sub>3</sub>.

- 10 Los compuestos de Fórmula la-b de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, que incluyen, pero no se limitan a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

- 15 Además, la presente invención incluye todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula la-b incorpora un doble enlace o un anillo condensado, las formas cis y trans, así como mezclas de las mismas, están incluidas dentro del alcance de la invención. Tanto los isómeros de posición individuales como las mezclas de isómeros de posición también están dentro del alcance de la presente invención.

- 20 En las estructuras que se muestran en el presente documento, en las que no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral en particular, entonces todos los estereoisómeros se contemplan y se incluyen como los compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica se especifica mediante una unión sólida o una línea discontinua que representa una configuración en particular, entonces ese estereoisómero se especifica y se define de este modo.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptable tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención incluya formas tanto solvatadas como sin solvatar.

- 25 Los compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y todas esas formas están incluidas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a

isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de migración de un protón, tales como isomerías ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones del enlace.

5 La presente invención también incluye compuestos de la presente invención marcados de forma isotópica que son idénticos a los que se mencionan en el presente documento, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado normalmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento en particular tal como se especifican se incluyen dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Algunos isótopos a modo de ejemplo que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  e  $^{125}\text{I}$ . Ciertos compuestos de la presente invención marcados de forma isotópica (por ejemplo, los marcados con  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ) son útiles en ensayos de distribución de tejido compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritados ( $^3\text{H}$ ) y de carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo requisitos de, aumento de la vida media o dosificación reducida *in vivo*) y por lo tanto pueden ser preferentes en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones tales como O, N, C y F son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos de la presente invención marcados de forma isotópica se pueden preparar generalmente siguiendo procedimientos análogos a los que se desvelan en los Esquemas y/o en los Ejemplos que siguen a continuación en el presente documento, por sustitución de un reactivo marcado de forma isotópica por un reactivo no marcado de forma isotópica.

#### PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA Ia-b

25 Los compuestos de tienopirimidina y furanopirimidina de Fórmula Ia-b se pueden sintetizar mediante rutas de síntesis que incluyen procesos análogos a los que se conocen bien en las técnicas químicas, en particular a la vista de la descripción contenida en el presente documento. Por lo general, los materiales de partida están disponibles a partir de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, se preparan con métodos que se describen generalmente en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponible a través de la base de datos en línea de Beilstein).

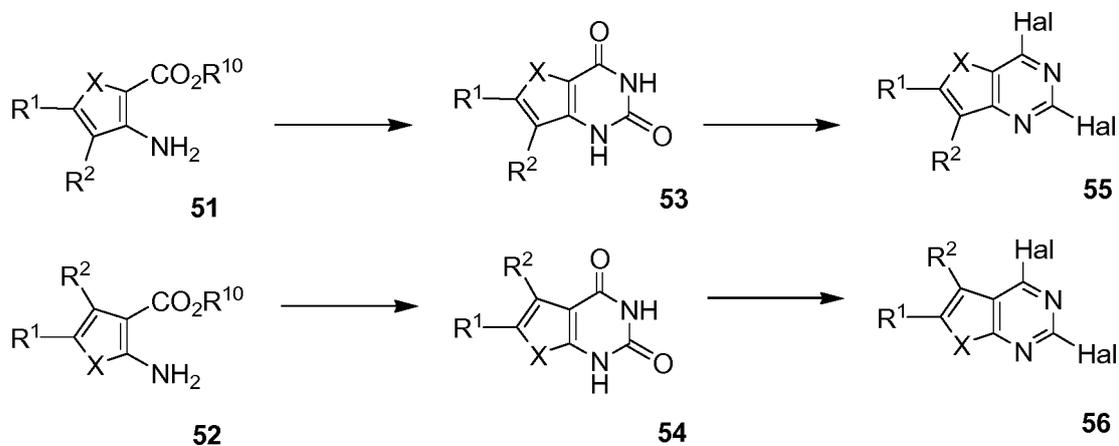
30 En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula Ia o Ib se pueden preparar fácilmente usando procedimientos bien conocidos para preparar tiofenos, furanos, pirimidinas (documento de Patente de EE.UU. N° 6608053; documento de Patente de EE.UU. N° 6492383; documento de Patente de EE.UU. N° 6232320; documento de Patente de EE.UU. N° 6187777; documento de Patente de EE.UU. N° 3763156; documento de Patente de EE.UU. N° 3661908; documento de Patente de EE.UU. N° 3475429; documento de Patente de EE.UU. N° 5075305; documento de patente US 2003/220365; documento de Patente del Reino Unido N° 1393161; documento de patente WO 93/13664;); y otros heterociclos, que se describen en: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Editores Katritzky y Rees, Pergamon Press, 1984.

40 Los compuestos de Fórmula Ia y Ib se pueden preparar de forma individual o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de Fórmula Ia-d se pueden preparar mediante un enfoque combinatorio de 'división y mezcla' o mediante múltiples síntesis en paralelo usando química en fase de solución o en fase sólida, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos compuesto que comprende al menos 2 compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 Para fines ilustrativos, los Esquemas 1-4 muestran métodos generales para prepararlos compuestos de la presente invención así como compuestos intermedios fundamentales. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos que sigue a continuación. los expertos en la materia observarán que se pueden usar otras rutas de síntesis para sintetizar los compuestos de invención. Aunque en los Esquemas se representan materiales de partida y reactivos específicos y se analizan a continuación, otros materiales y reactivos de partida se pueden sustituir fácilmente para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados con los métodos que se describen a continuación se pueden modificar adicionalmente a la vista de la presente divulgación usando química convencional bien conocida por los expertos en la materia.

55 En la preparación de los compuestos de Fórmulas Ia y Ib, puede ser necesaria la protección del grupo funcional alejado (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de los compuestos intermedios y será necesario. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza del grupo funcional alejado y las condiciones de los métodos de preparación. Algunos grupos protectores de amino incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). La necesidad de tal protección la determina

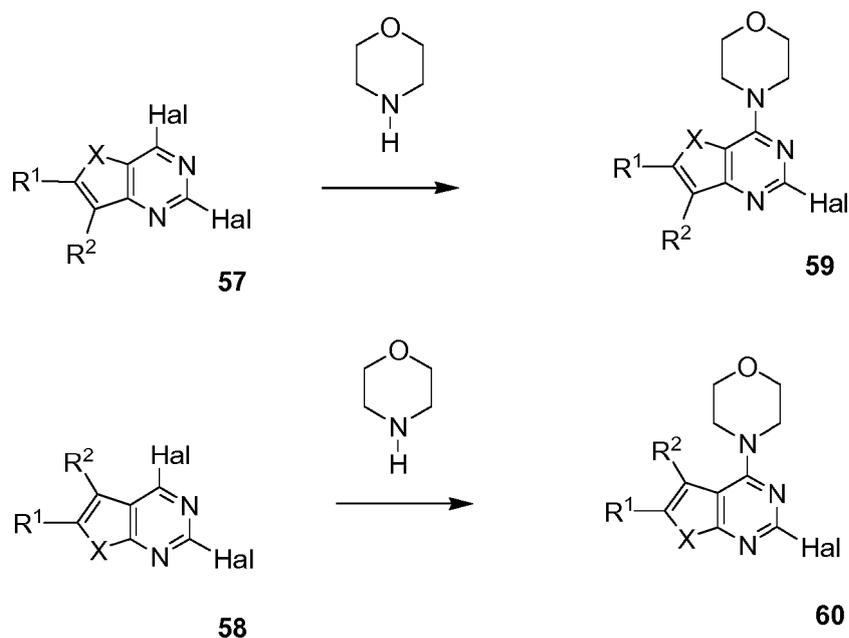
fácilmente un experto en la materia. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley e Hijos, Nueva York, 1991.



### 5 Esquema 1

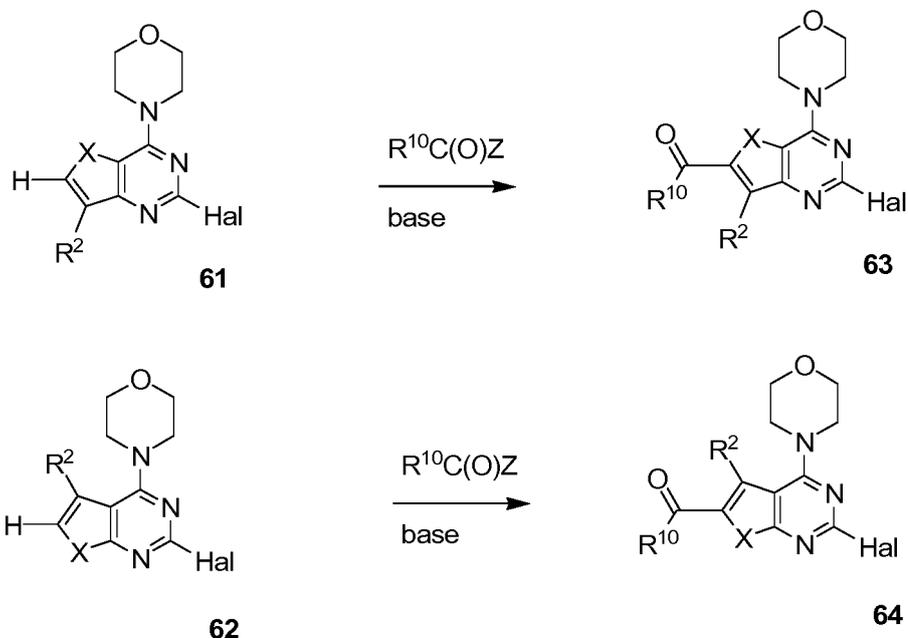
El Esquema 1 muestra un método general para la preparación de los compuestos intermedios de tienopirimidina y furanopirimidina **55** y **56** a partir de reactivos de 2-carboxiéster, 3-amino tiofeno (X = S) y furano (X = O), y 2-amino, 3-carboxi éster tiofeno (X = S) y furano (X = O), respectivamente **51** y **52**, en los que X es O o S; Hal es Cl, Br, o I; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>10</sup> son como se definen para los compuestos de Fórmula Ia-d, o precursores o profármacos de los mismos.

10



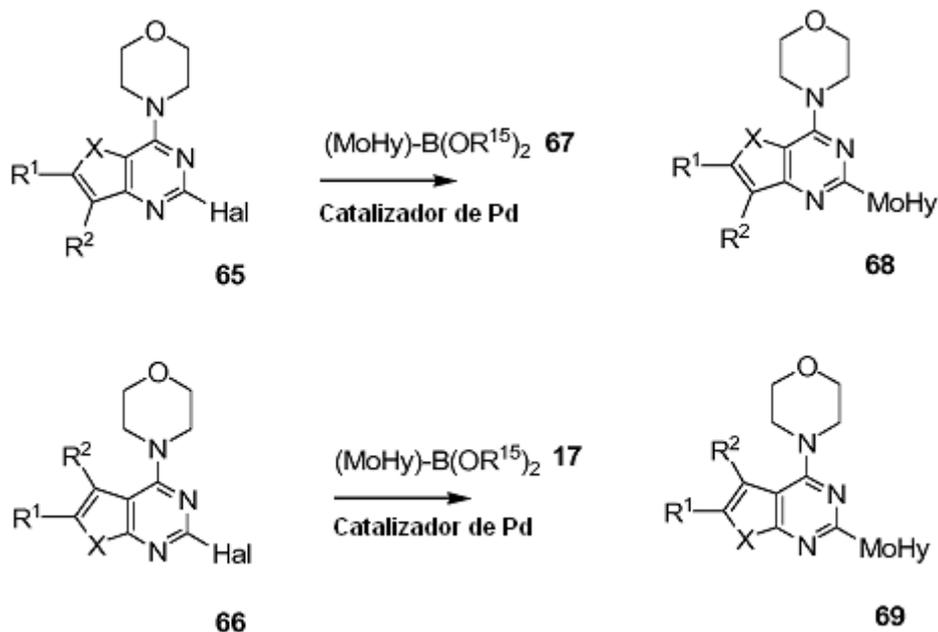
## Esquema 2

El Esquema 2 muestra un método general para desplazar de forma selectiva un 4-haluro a partir de los compuestos intermedios **57** y **58** de bis-halo tienopirimidina y 4-morfolino furanopirimidina con morfolina en condiciones básicas en un disolvente orgánico para preparar los compuestos **59** y **60** de 2-halo, 4-morfolino tienopirimidina y 4-morfolino furanopirimidina respectivamente, en los que X es O o S; Hal es Cl, Br, o I; y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen para los compuestos de Fórmula Ia-d, o precursores o profármacos de los mismos.



## Esquema 3

El Esquema 3 muestra un método general para derivatizar la posición 6 de los compuestos **61** y **62** de 2-halo, 4-morfolino, 6-hidrógeno tienopirimidina y 4-morfolino furanopirimidina en los que R<sup>1</sup> es H. el tratamiento de **61** o **62** con un reactivo de litación para retirar el protón de la posición 6, seguido de adición de un reactivo de acilación R<sup>10</sup>C(O)Z en el que Z es un grupo saliente, tal como haluro, éster de NHS, carboxilato, o dialquilamino, proporciona los compuestos **63** y **64** de 2-halo, 4-morfolino, 6-acilo tienopirimidina y 4-morfolino furanopirimidina, en los que X es O o S; Hal es Cl, Br, o I; y R<sup>2</sup> y R<sup>10</sup> son como se definen para los compuestos de Fórmula Ia-d, o precursores o profármacos de los mismos. Un ejemplo de R<sup>10</sup>C(O)Z para preparar compuestos de 6-formilo (R<sup>10</sup> = H) es N,N'-dimetilformamida (DMF).



Esquema 4

El Esquema 4 muestra un método general para acoplamiento de tipo Suzuki de un compuesto intermedio de 2-halo pirimidina (**65** y **66**) con un reactivo de boronato de heteroarilo monocíclico ácido ( $R^{15} = H$ ) o del éster ( $R^{15} =$  alquilo) **67** para preparar los compuestos (**68** y **69**) de heteroarilo 2-monocíclico (MoHy), 4-morfolino tienopirimidina y 4-morfolino furanopirimidina de Fórmulas Ia y Ib en las que X es O o S; Hal es Cl, Br, o I; y  $R^1$  y  $R^2$  son como se definen para los compuestos Fórmula Ia y Ib, o precursores o profármacos de los mismos. Para revisiones de la reacción de Suzuki, véase: Miyaura *et al.* (1995) Chem. Rev. 95: 2457-2483; Suzuki, A. (1999) J. Organomet. Chem. 576: 147-168; Suzuki, A. en Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Diederich, F., Stang, P.J., Eds., VCH, Weinheim, DE (1998), pp 49-97. El catalizador de paladio puede ser cualquiera que se usa por lo general para acoplamientos cruzados de tipo Suzuki, tales como  $PdCl_2(PPh_3)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(OAc)_2$ ,  $PdCl_2(dppf)-DCM$ ,  $Pd_2(dba)_3/Pt-Bu_3$  (Owens *et al.* (2003) Bioorganic & Med. Chem. Letters 13: 4143-4145; Molander *et al.* (2002) Organic Letters 4 (11): 1867-1870; documento de Patente de EE.UU. N° 6448433).

## MÉTODOS DE SEPARACIÓN

En los métodos para preparar los compuestos de la presente invención, puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o series de etapas se separan y/o purifican (en lo sucesivo en el presente documento se separan) hasta el grado de homogeneidad deseado mediante las técnicas comunes en la técnica. Por lo general, tales separaciones implican extracción de múltiples fases, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación, o cromatografía. La cromatografía por implicar cualquier número de métodos que incluyen, por ejemplo: métodos y aparatos de cromatografía en fase inversa y en fase normal; exclusión o tamaño; intercambio iónico; líquida a presión elevada, media y baja; analítica la pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía preparativa en capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía en capa fina y ultrarrápida a pequeña escala.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a o para hacer que se pueda separar un producto deseado, material de partida sin reaccionar, producto secundario de reacción, o similares. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbono activo, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, agentes quemantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción de iones líquido/líquido (LIX), o similares.

La selección de los métodos de separación apropiados depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, punto de ebullición y peso molecular en destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de materiales en medios ácidos y básicos en extracción de múltiples fases, y similares. Un experto en la materia aplicará las técnicas con mayor probabilidad para conseguir la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar por conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruros de ácidos de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. Algunos enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Un solo estereoisómero, por ejemplo, un enantiómero, básicamente libre de su estereoisómero se puede obtener por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley e Hijos, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113 (3): 283-302). Algunas mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquier método adecuado, que incluye: (1) formación de sales iónicas, diastereoméricas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quiral, separación de los diastereómeros, y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros básicamente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).

Con el método (1), se pueden formar sales diastereoméricas por reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina,  $\alpha$ -metil- $\beta$ -feniletamina (anfetamina), y similares con compuestos asimétricos que portan grupo funcional ácido, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas se pueden inducir para separarse por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales,

tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico puede dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas.

Como alternativa, con el método (2), el sustrato a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de compuesto un quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley e Hijos, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos se pueden formar por reacción de compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica la preparación de ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, (-)cloroformiato de mentilo en presencia de base, o éster de Mosher, acetato de  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilo (Jacob HE J. Org. Chem., (1982) 47: 4165), de la mezcla racémica, y analizando el espectro de RMN  $^1\text{H}$  para la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de los compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar mediante cromatografía normal y en fase inversa Siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento de patente WO 96/15111). Con el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros se puede separar por cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513: 375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir con métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

#### EVALUACIÓN BIOLÓGICA

La determinación de la actividad de PI3 quinasa de un compuesto de Fórmula la o lb es posible mediante un número de métodos de detección directos e indirectos. Ciertos compuestos a modo de ejemplo que se describen en el presente documento se sometieron a ensayo para su actividad de unión a PI3K (Ejemplo 200) y actividad *in vitro* frente a células tumorales (Ejemplo 201). El intervalo de actividades de unión a PI3K era de inferior a 1 nM (nanomolar) a aproximadamente 10  $\mu\text{M}$  (micromolar). Ciertos compuestos de la invención a modo de ejemplo presentaban valores de  $\text{CI}_{50}$  de actividad de unión a PI3K inferiores a 10 nM. Ciertos compuestos de la invención presentaban valores de  $\text{CI}_{50}$  de actividad basados en células tumorales inferiores a 100 nM.

La actividad citotóxica o citostática de los compuestos de Fórmula la y lb a modo de ejemplo se midió mediante: establecimiento de una línea de células tumorales de mamífero en proliferación en un medio de cultivo celular, añadiendo un compuesto de Fórmula la o lb, cultivo de las células durante un período de tiempo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 5 días; y medida de la viabilidad celular (Ejemplo 201). Algunos ensayos *in vitro* basados en células se usaron para medir la viabilidad, es decir, proliferación ( $\text{CI}_{50}$ ), citotoxicidad es ( $\text{CE}_{50}$ ), e inducción de apoptosis (activación de caspasas).

La potencia *in vitro* de los compuestos de Fórmula la-b a modo de ejemplo se midió mediante el ensayo de proliferación celular, Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo®, disponible en el mercado en Promega Corp., Madison, WI (Ejemplo 201). Este método de ensayo homogéneo se basa en la expresión recombinante de luciferasa de *Coleoptera* (documento de Patente de EE.UU. N° 5583024; documento de Patente de EE.UU. N° 5674713; documento de Patente de EE.UU. N° 5700670) y determina el número de células viables en cultivo basándose en la cuantificación del ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas (Crouch *et al.* (1993) J. Immunol. Met. 160: 81-88; documento de Patente de EE.UU. N° 6602677). El Ensayo CellTiter-Glo® se realizó en formato de 96 o 384 pocillos, haciéndolo susceptible A identificación sistemática de alto rendimiento automatizada (HTS) (Cree *et al.* (1995) AntiCancer Drugs 6: 398-404). El procedimiento de ensayo homogéneo implica la adición de un solo reactivo (Reactivo CellTiter-Glo®) directamente a las células cultivadas en el medio complementado con suero. No son necesarias etapas de lavado celular, retirada del medio y pipeteo múltiple. El sistema detecta tan solo 15 células/pocillo en un formato de 384 pocillos 10 minutos después de la adición de reactivo y mezcla.

El formato de "añadir-mezclar-medir" homogéneo da como resultado lisis celular y generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad del ATP presente. La cantidad de ATP es directamente proporcional al número de células presentes en cultivo. El Ensayo CellTiter-Glo® genera una señal luminiscente "de tipo brillo", producida por la reacción de la luciferasa, que tiene una vida media generalmente superior a cinco horas, dependiendo del tipo de célula y medio usados. Las células viables se reflejan en unidades relativas de luminiscencia (RLU). El sustrato, Luciferina de Escarabajo, se descarboxila de forma oxidativa mediante luciferasa de luciérnaga recombinante con conversión simultánea de ATP en AMP y generación de fotones. La vida media prolongada elimina la necesidad del uso de inyectores de reactivo y proporciona flexibilidad para procesamiento de modo continuo o en modo discontinuo de múltiples placas. Este ensayo de proliferación celular se puede usar con diversos formatos de múltiples pocillos, por ejemplo formato de 96 o 384 pocillos. Los datos se pueden registrar mediante luminómetro o dispositivo de formación de imágenes con cámara CCD. La salida de luminiscencia se presenta comunidades relativas de luminiscencia (RLU), medido en el tiempo.

Los efectos antiproliferativos de los compuestos de Fórmula la y lb a modo de ejemplo se midieron con el Ensayo CellTiter-Glo® (Ejemplo 201) frente a varias líneas de células tumorales, incluyendo PC3, Detroit 562, y MDAMB361.1. Los valores de  $\text{CE}_{50}$  se establecieron para los compuestos sometidos a ensayo. El intervalo de

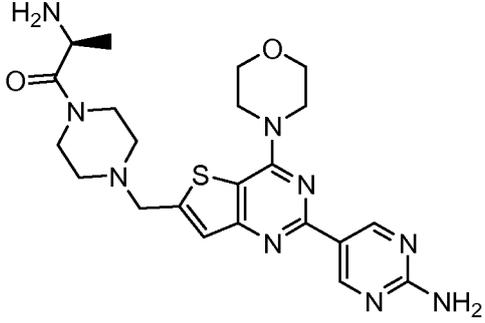
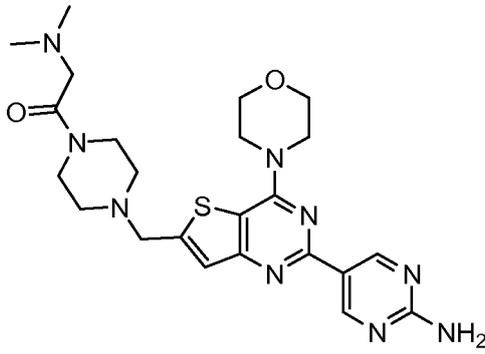
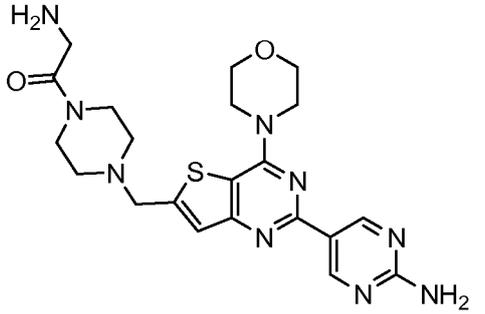
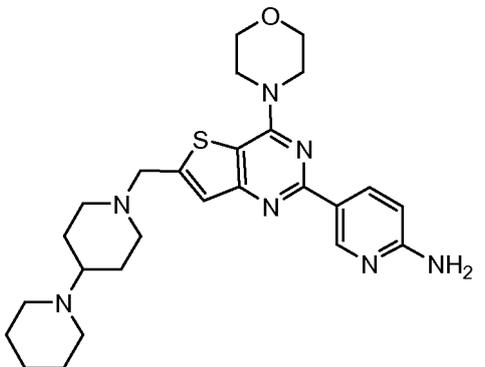
actividades de potencia celular *in vitro* fue de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 10  $\mu$ M.

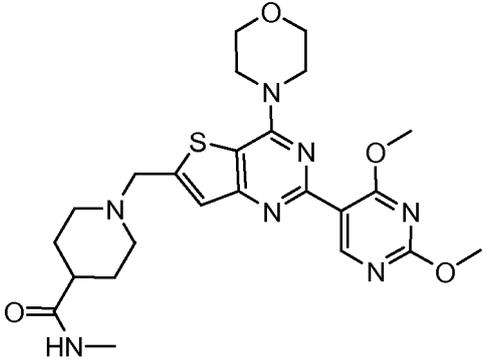
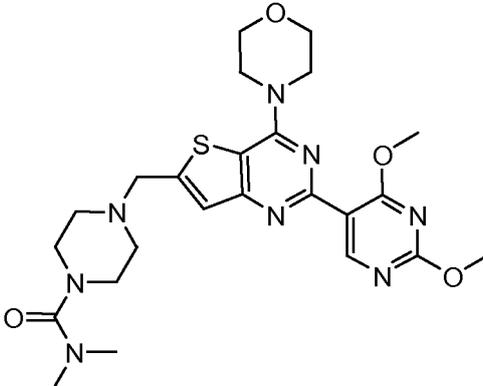
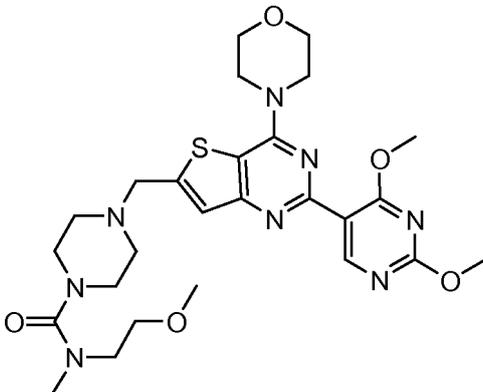
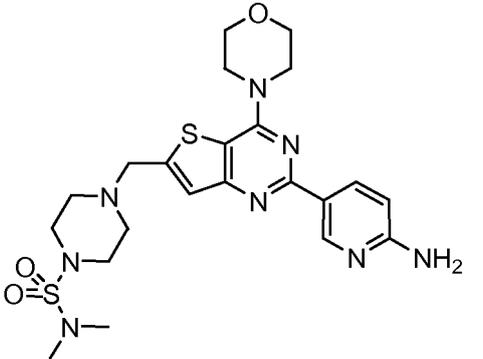
5 Ciertas propiedades de ADME se midieron para ciertos compuestos a modo de ejemplo mediante ensayos que incluyen: Permeabilidad a Caco-2 (Ejemplo 202), Eliminación de Hepatocitos (Ejemplo 203), Inhibición del Citocromo P450 (Ejemplo 204), Inducción del Citocromo P450 (Ejemplo 205), Unión a Proteína Plasmática (Ejemplo 206), y bloqueo de los canales de hERG (Ejemplo 207).

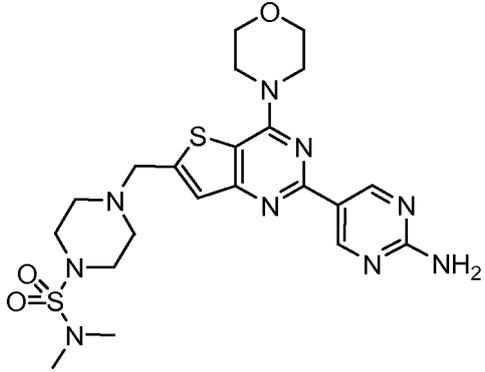
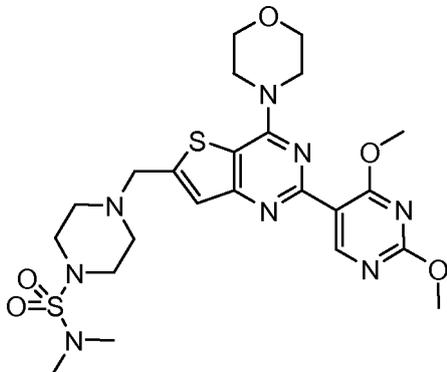
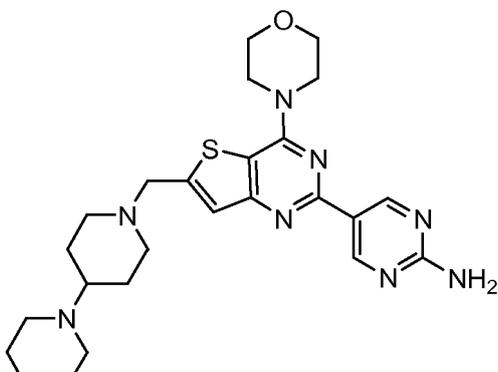
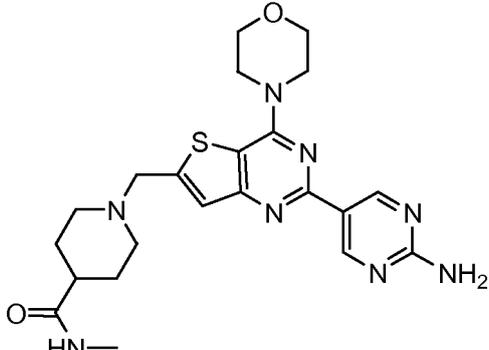
Los compuestos de Fórmula I y Ib a modo de ejemplo N<sup>os</sup> 101-318 en la Tabla 1, que se prepararon de acuerdo con los métodos de la presente invención, tienen las siguientes estructuras y sus nombres correspondientes (ChemDraw Ultra, Versión 9.0.1, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) en la Tabla 1.

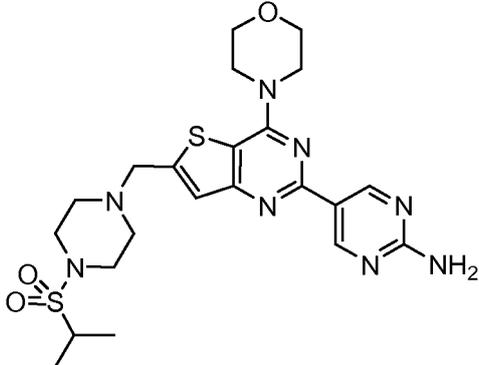
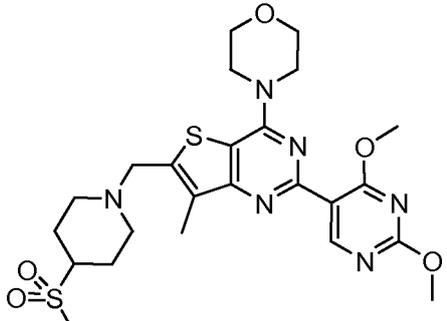
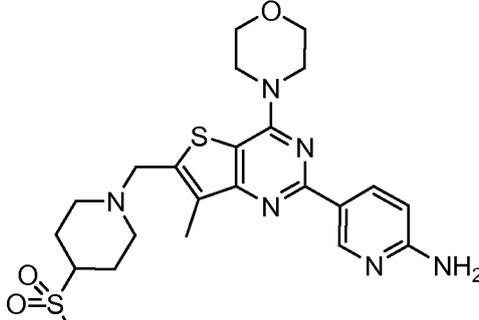
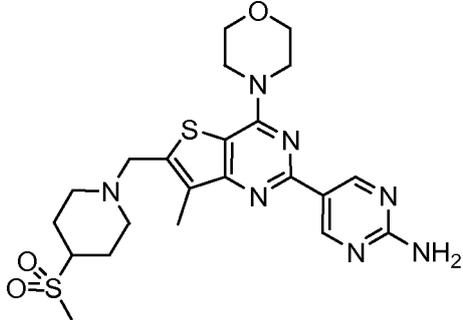
Tabla 1

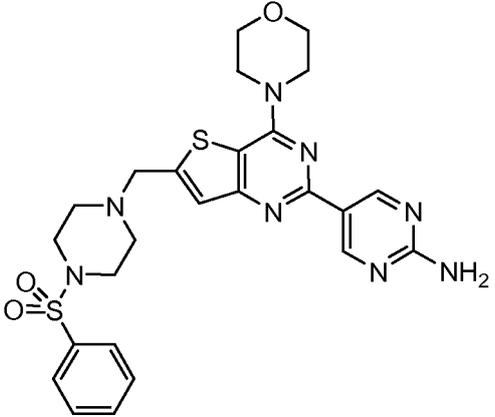
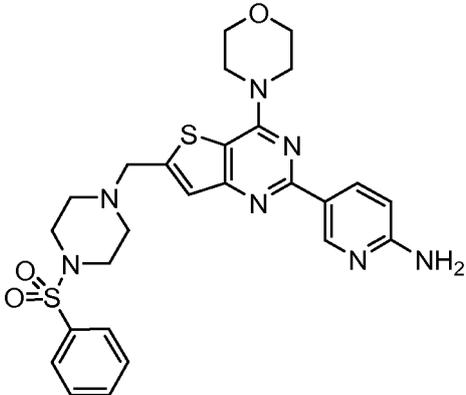
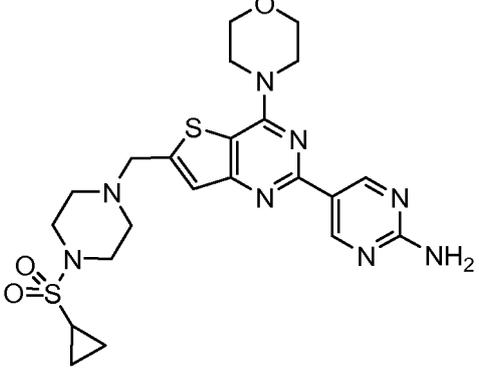
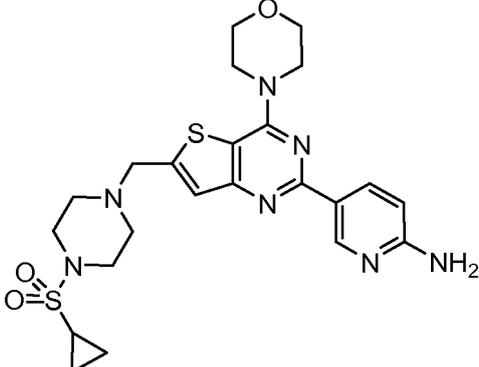
Compuesto	Estructura	Nombre
101		1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-ilo)-2-(metilsulfonyl)etanona
102		1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-ilo)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona
103		2-amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-ilo)-2-metilpropan-1-ona

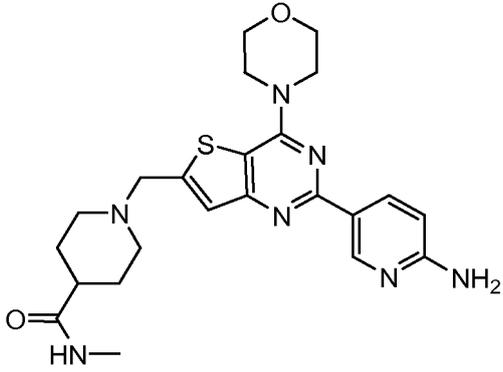
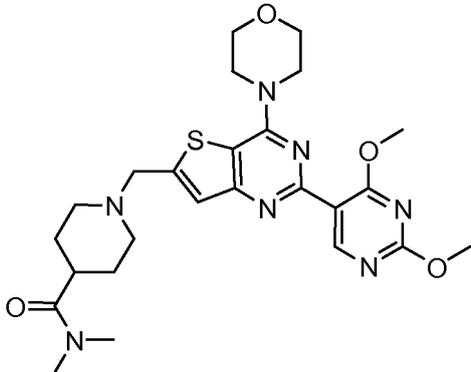
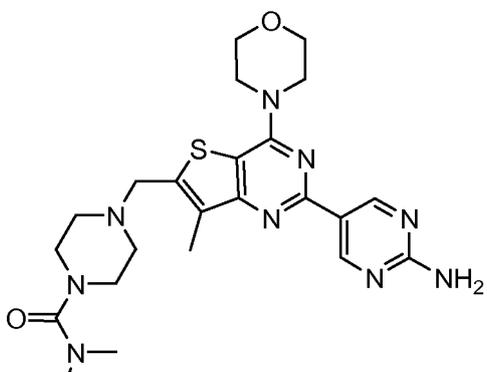
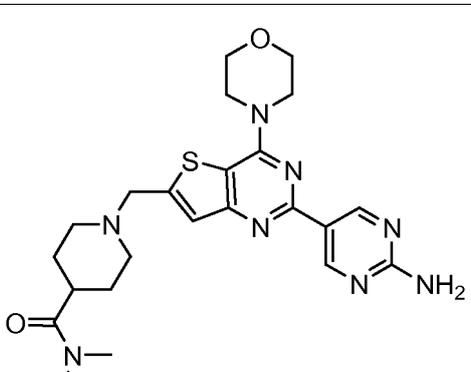
Compuesto	Estructura	Nombre
104		(S)-2-amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona
105		1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona
106		2-amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanona
107		5-(4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina

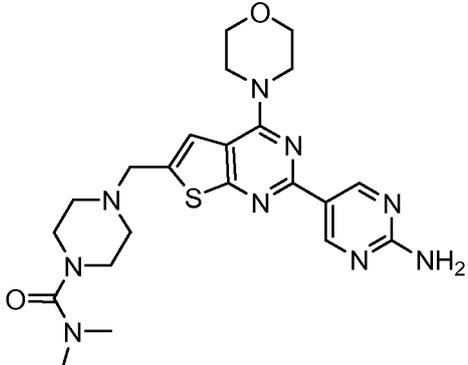
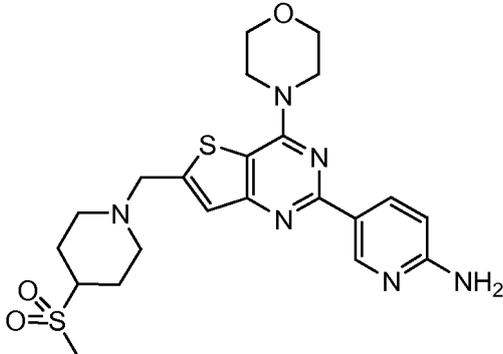
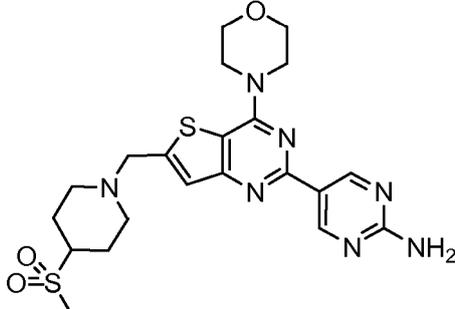
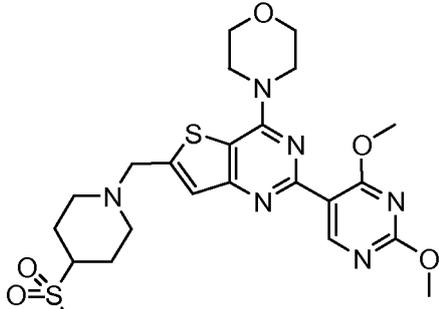
Compuesto	Estructura	Nombre
108		1-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida
109		4-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida
110		N-(2-metoxietil)-4-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida
111		5-(4-morfolino-6-((4-N-dimetilaminosulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina

Compuesto	Estructura	Nombre
112		5-(4-morfolino-6-((4-N-dimetilaminosulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
113		2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4- morfolino-6-((4-N- dimetilaminosulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina
114		5-(4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2- d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
115		1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6- il)metil)-N-metilpiperidina-4- carboxamida

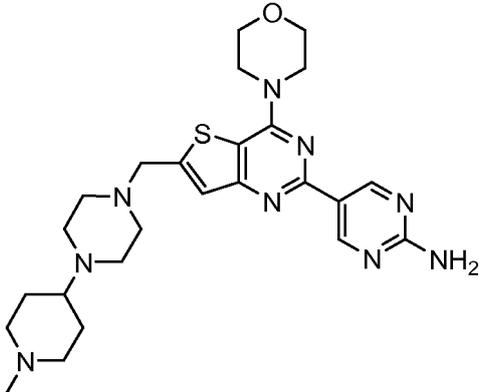
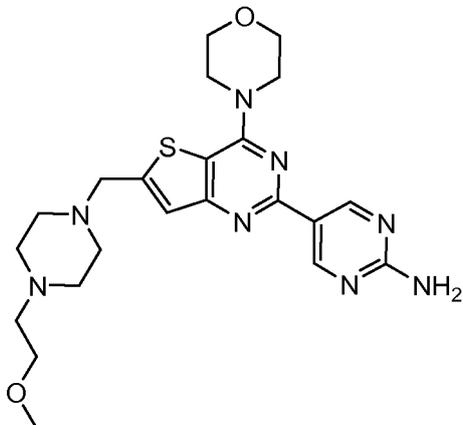
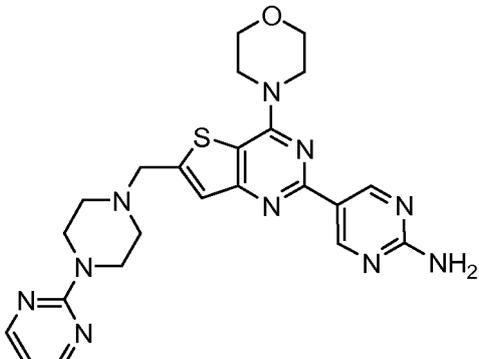
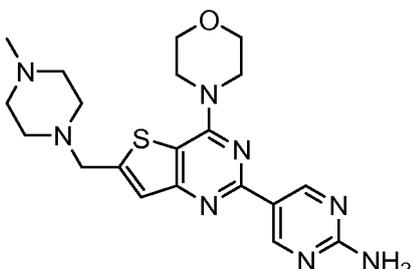
Compuesto	Estructura	Nombre
116		5-(4-morfolino-6-((4-N-isopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
117		2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-7-metil-6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina
118		5-(7-metil-6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
119		5-(7-metil-6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

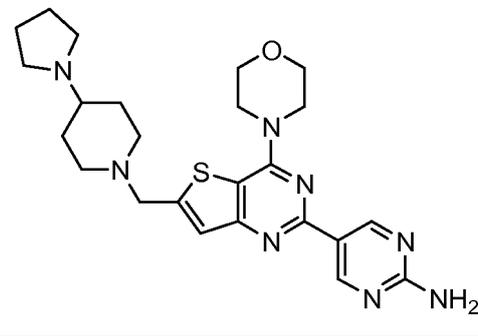
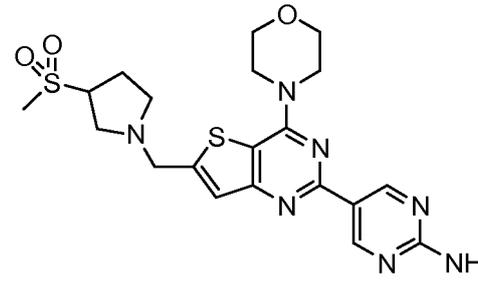
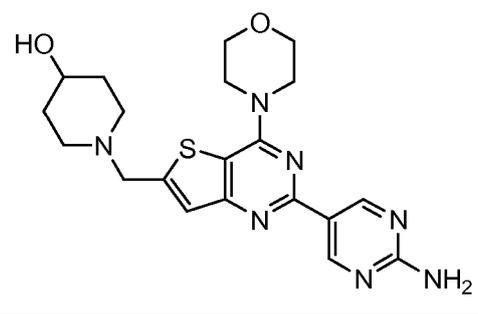
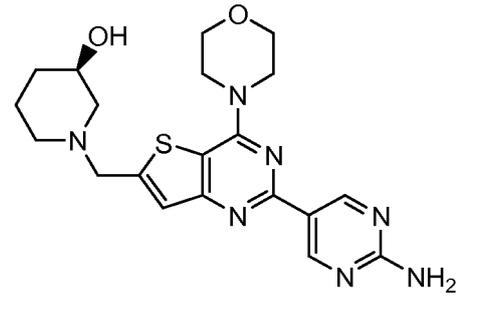
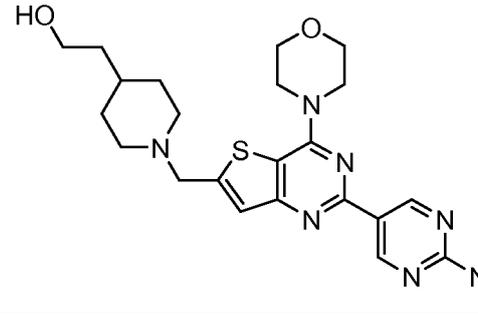
Compuesto	Estructura	Nombre
120		5-(4-morfolino-6-((4-N-fenilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
121		5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
122		5-(4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
123		5-(4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina

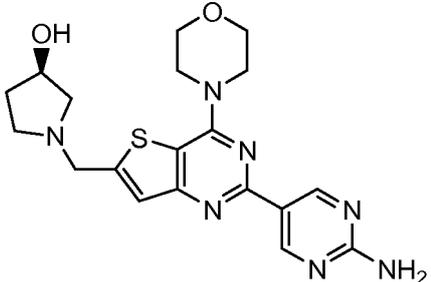
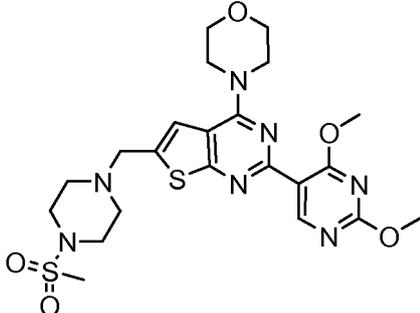
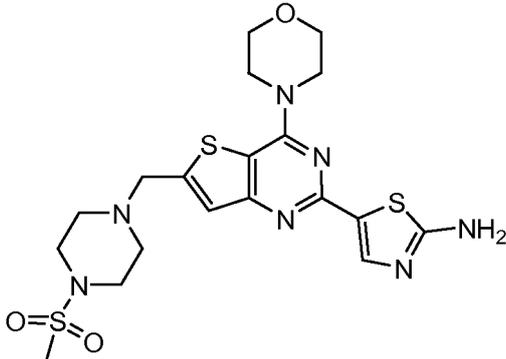
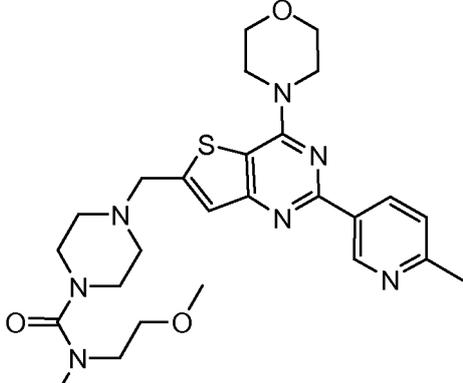
Compuesto	Estructura	Nombre
124		1-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida
125		1-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida
126		4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida
127		1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida

Compuesto	Estructura	Nombre
128		4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1- carboxamida
129		5-(6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1- il)metil)-4-morfolinotieno[3,2- d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
130		5-(6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1- il)metil)-4-morfolinotieno[3,2- d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
131		2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina

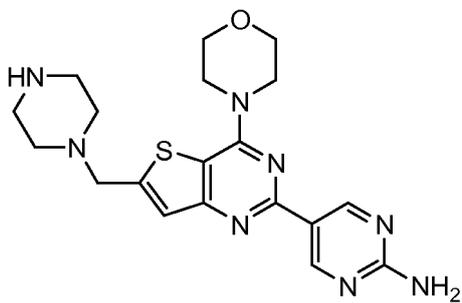
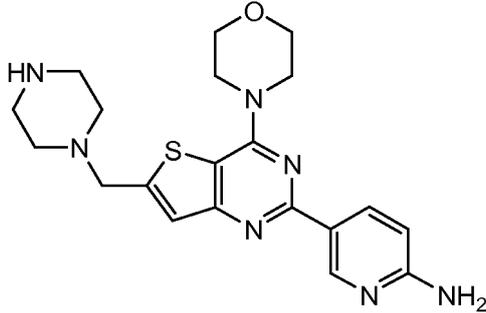
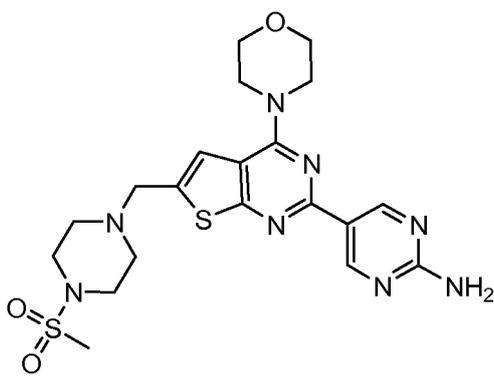
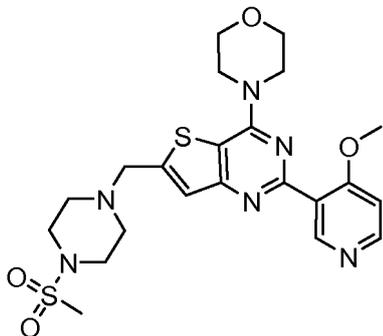
Compuesto	Estructura	Nombre
132		2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-(piperidin-1- il)piperidin-1- il)metil)tieno[3,2- d]pirimidina
133		1-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6- il)metil)-N,N-dimetilpiperidina-4- carboxamida
134		2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4- morfolino-6-((4-(piperidin-1- il)piperidin-1- il)metil)tieno[3,2- d]pirimidina
135		5-(4-morfolino-6-((4-N- metilsulfonilpiperazin-1- il)metil)tieno[2,3- d]pirimidin-2- il)tiazol-2-amina

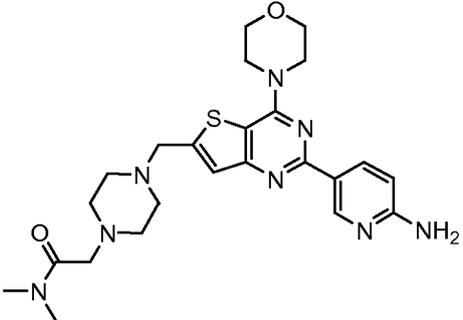
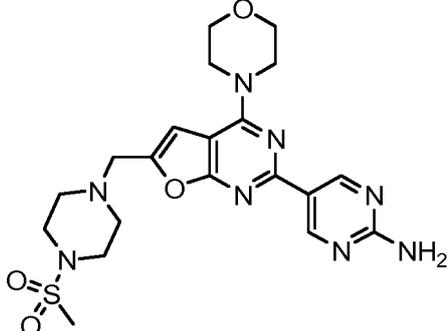
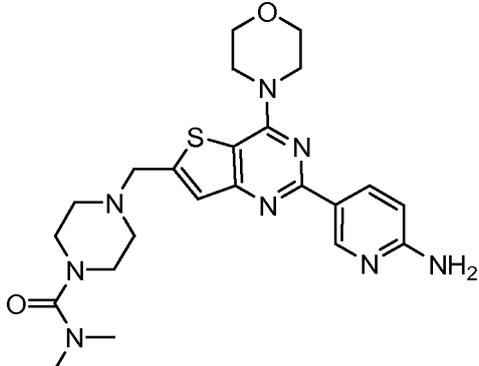
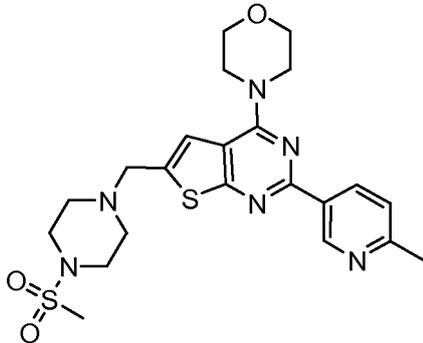
Compuesto	Estructura	Nombre
136		5-(6-((4-(1-metilpiperidin-4- ilo)piperazin-1- il)metil)-4- morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2- il)pirimidin-2-amina
137		5-(6-((4-(2-metoxietil)piperazin-1- il)metil)-4-morfolinotieno[3,2- d]pirimidin-2- il)pirimidin-2-amina
138		5-(4-morfolino-6-((4-(pirimidin-2- il)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2- d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
144		5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2- il)pirimidin-2-amina

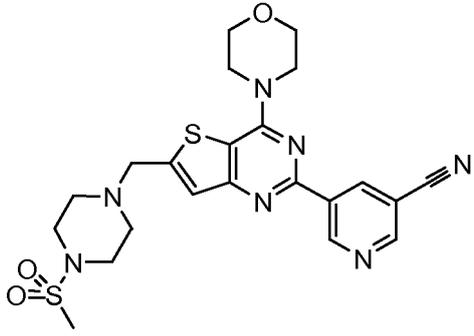
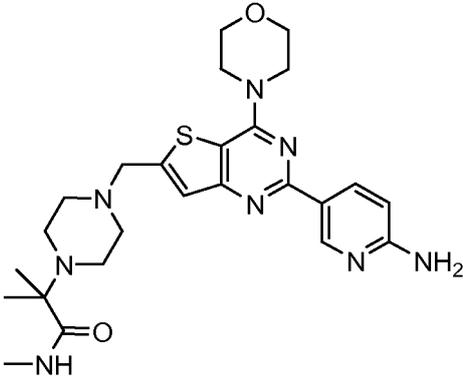
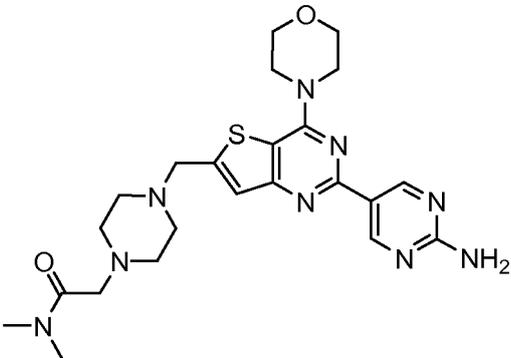
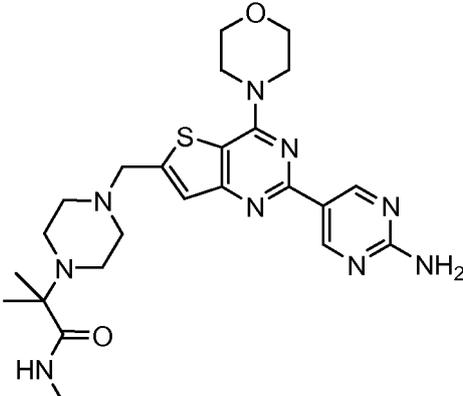
Compuesto	Estructura	Nombre
145		5-(4-morfolino-6-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
146		5-(6-((3-(metilsulfonyl)pirrolidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
147		1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ol
148		(R)-1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-3-ol
149		2-(1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-il)etanol

Compuesto	Estructura	Nombre
150		(R)-1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)pirrolidin-3-ol
151		2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4- morfolino-6-((4-N- metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina
153		5-(4-morfolino-6-((4-N- metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
154		N-(2-metoxietil)-N-metil-4-((2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxamida

Compuesto	Estructura	Nombre
155		4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida
156		4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida
157		2-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanol
158		2-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanol

Compuesto	Estructura	Nombre
159		5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
160		5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
161		5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
162		2-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina

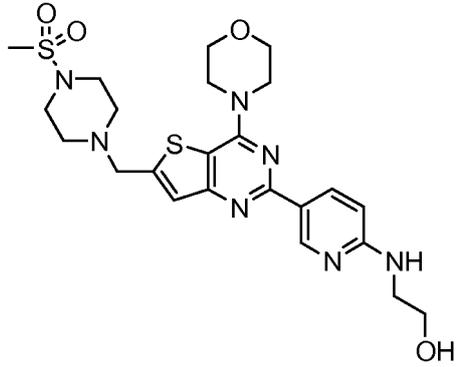
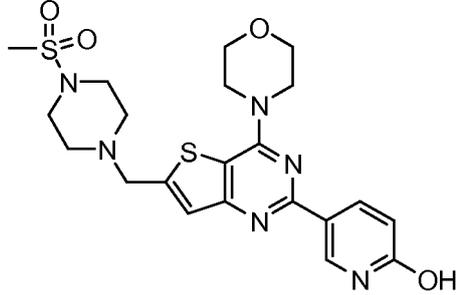
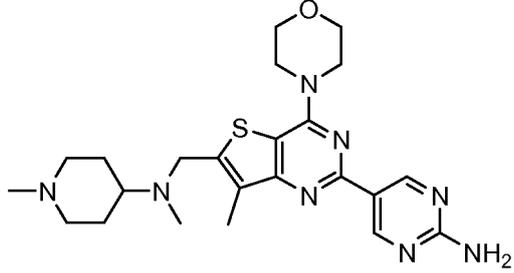
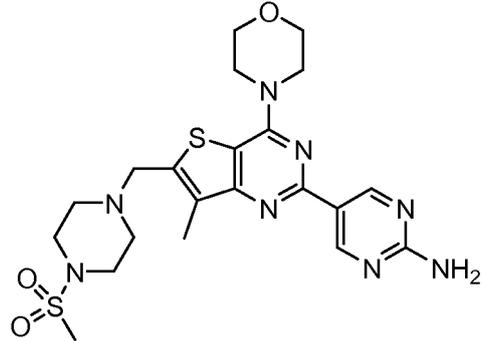
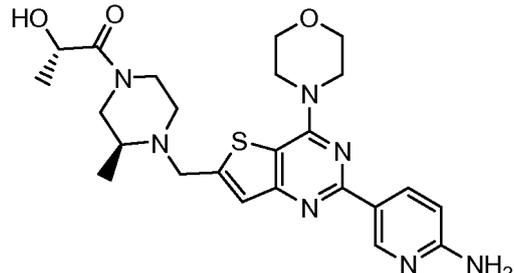
Compuesto	Estructura	Nombre
163		2-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida
165		5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
166		4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida
167		2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina

Compuesto	Estructura	Nombre
170		5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbonitrilo
171		2-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,2-dimetilpropanamida
172		2-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida
173		2-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,2-dimetilpropanamida

Compuesto	Estructura	Nombre
174		N,N-dimetil-2-(4-((2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)acetamida
175		4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida
176		2-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina
177		N,2-dimetil-2-(4-((2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propanamida

Compuesto	Estructura	Nombre
178		1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona
179		1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona
180		1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona
181		1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona
182		(S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona

Compuesto	Estructura	Nombre
183		(S)-1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona
184		N-(5-(6-((4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida
185		1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiacetona
186		1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiacetona
187		5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirazin-2-amina

Compuesto	Estructura	Nombre
188		2-(5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilamino)etanol
189		5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ol
190		5-(6-((1-metilpiperidin-4-il-N-metilamino)metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
191		5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
193		(S)-1-((S)-4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona

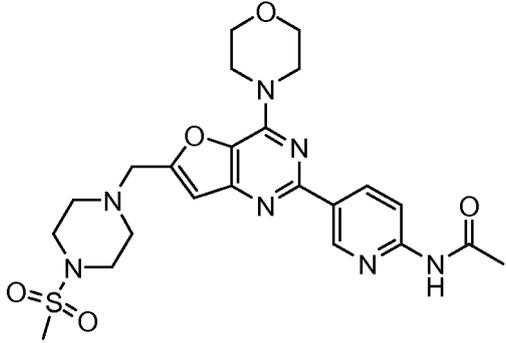
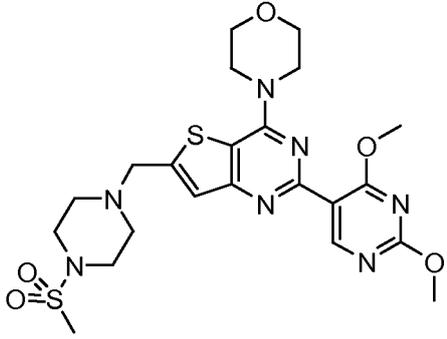
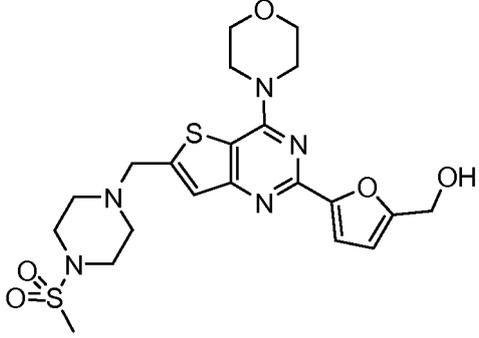
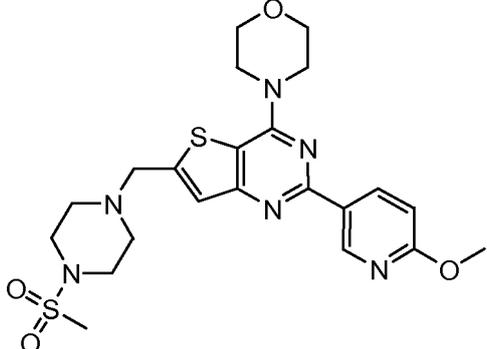
Compuesto	Estructura	Nombre
194		2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina
195		N-metil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
196		N-metil-N-(5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida
197		5-(6-((1-metilpiperidin-4-ilamino)N-metilaminometil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina

Compuesto	Estructura	Nombre
199		N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)formamida
200		N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-il)formamida
201		(S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona
202		(S)-1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona
203		(S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(2-metoxipirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona

Compuesto	Estructura	Nombre
204		(S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona
207		(S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona
208		(S)-1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona
209		(S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona
210		(S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona

Compuesto	Estructura	Nombre
214		N,1-dimetil-N-((4-morfolino-2-(6-aminopiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4- amina
215		N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonylpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2- il)pirimidin-2-il)acetamida
216		5-(6-((4-N-metilsulfonylpiperazin-1- il)metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2- il)piridin-2- amina
218		N-((2-(2-aminopiridin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6- il)metil)-N-metil(N-1- metilsulfonyl)piperidin-4- amina

Compuesto	Estructura	Nombre
219		<p>N-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6- il)metil)-N-metil(N-1- metilsulfonyl)piperidin-4-amina</p>
220		<p>N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6- il)metil)-N-metil(N-1- metilsulfonyl)piperidin-4-amina</p>
221		<p>5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonylpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2- il)pirimidin-2-amina</p>
222		<p>5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonylpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2- il)pirimidin-2-amina</p>

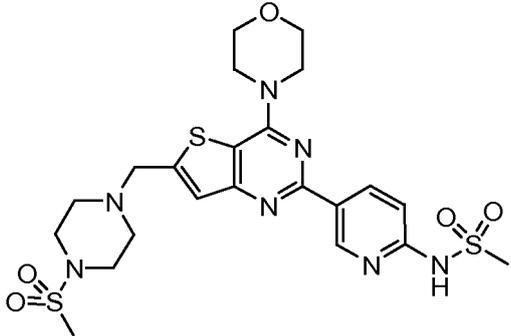
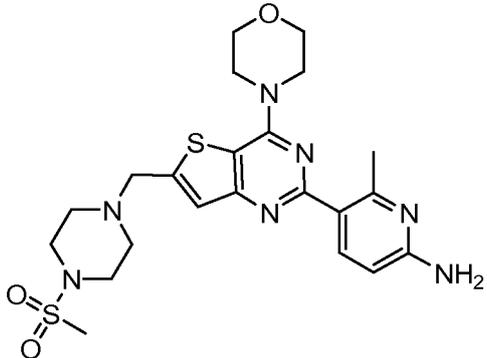
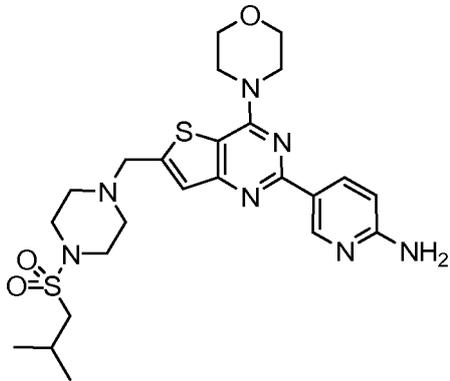
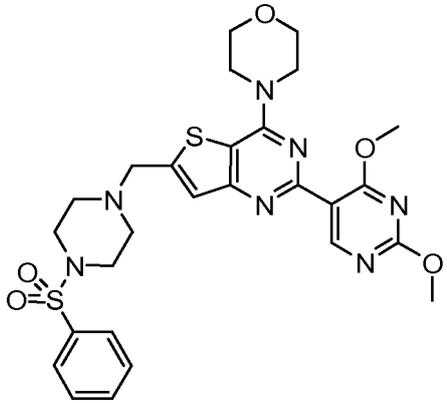
Compuesto	Estructura	Nombre
223		N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida
225		2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina
226		(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)furan-2-il)metanol
227		2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina

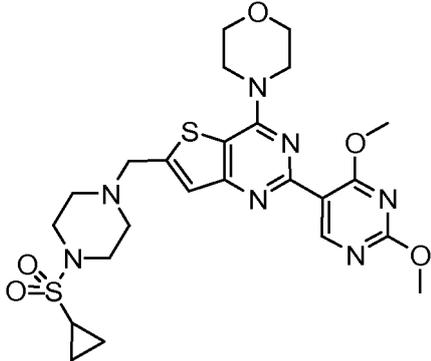
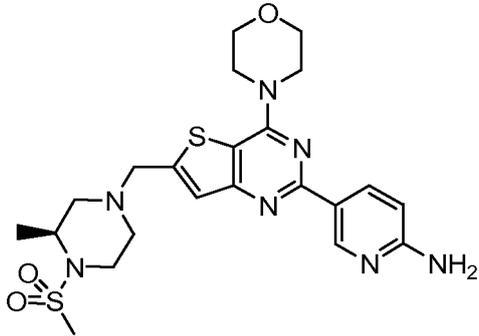
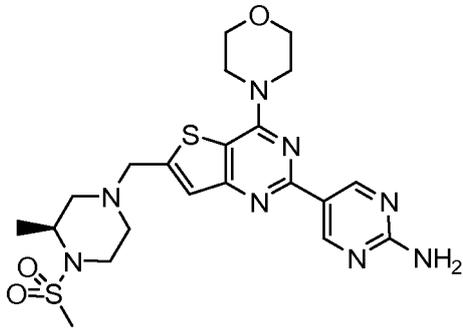
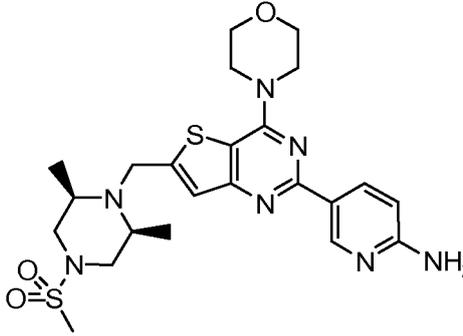
Compuesto	Estructura	Nombre
229		(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)tiofen-2-il)metanol
230		2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina
232		(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanol
233		N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida

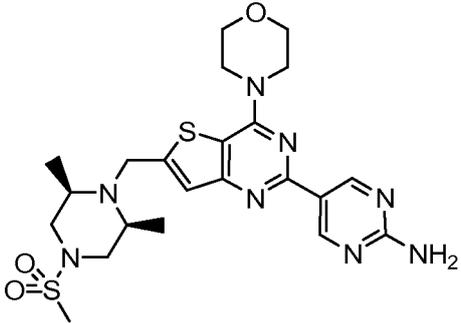
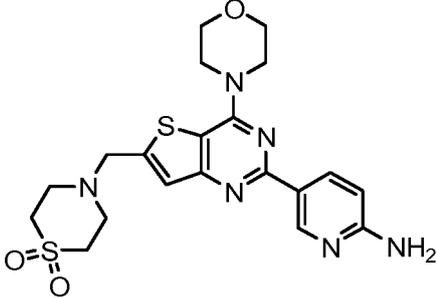
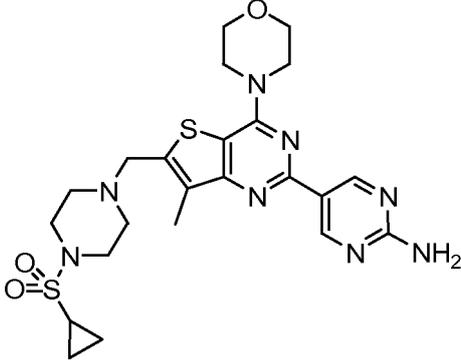
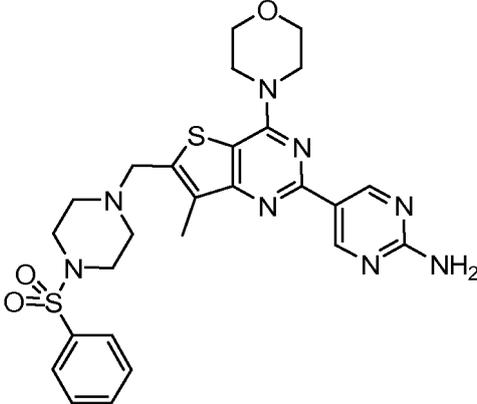
Compuesto	Estructura	Nombre
234		5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
235		(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanol
236		5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
237		2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidina

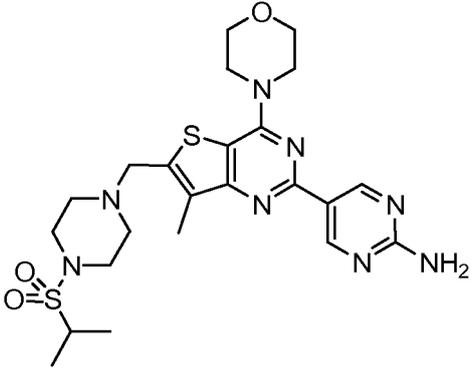
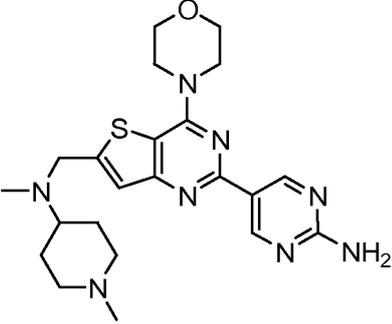
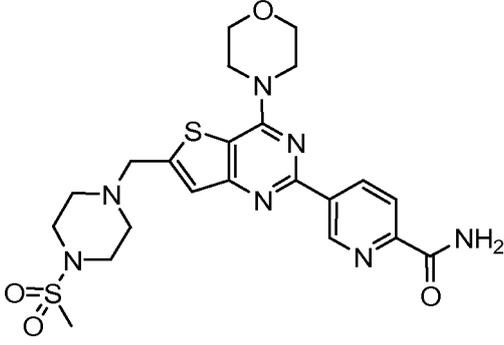
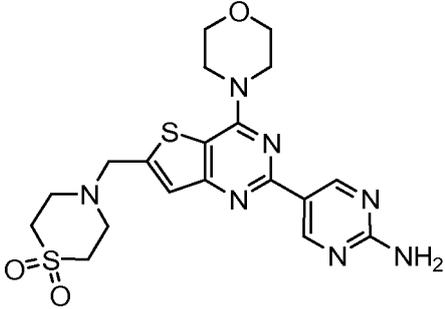
Compuesto	Estructura	Nombre
238		5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbaldehído
239		2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidina
240		5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
241		5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbaldehído

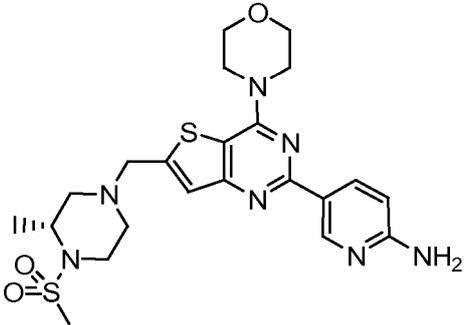
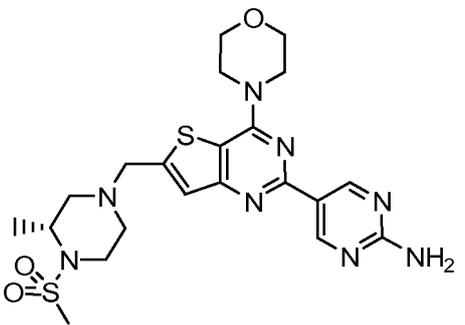
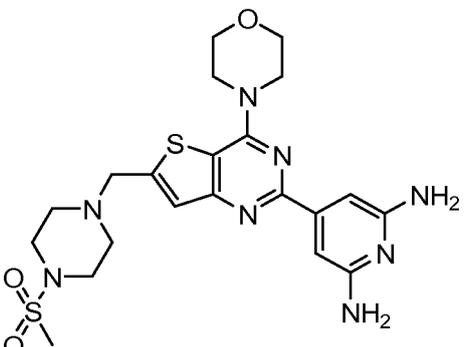
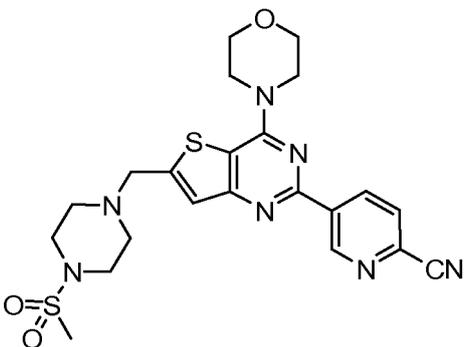
242		
243		2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina
244		N,N-dimetil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
246		2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina
247		1-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)urea

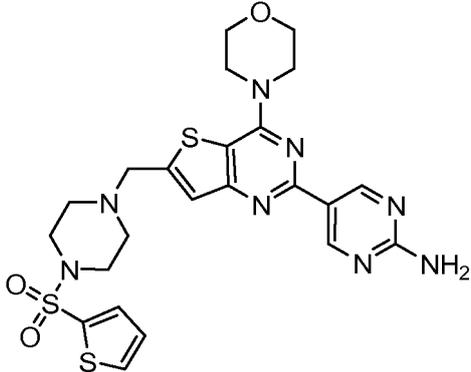
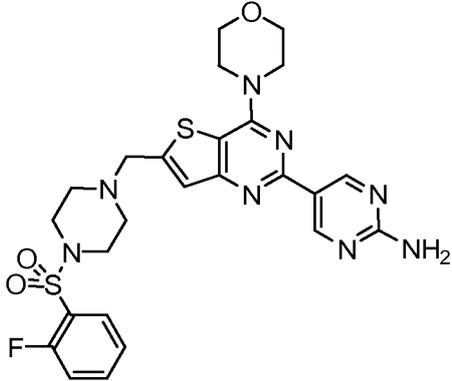
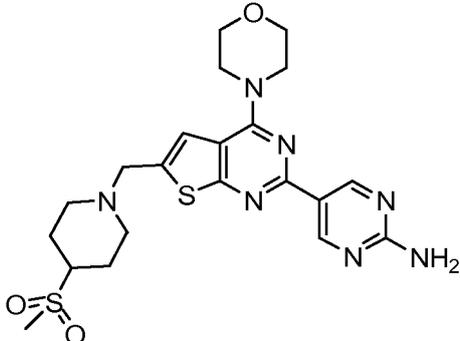
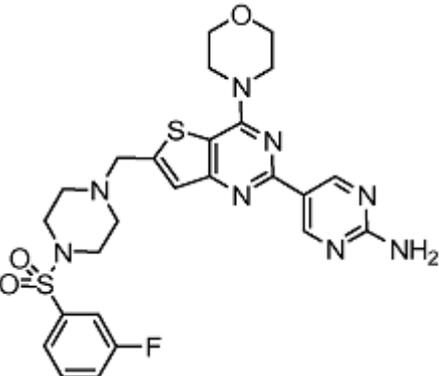
<p>257</p>		<p>5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-metilsulfonilamina</p>
<p>258</p>		<p>6-metil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina</p>
<p>259</p>		<p>5-(4-morfolino-6-((4-N-isobutilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina</p>
<p>260</p>		<p>2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-fenilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina</p>

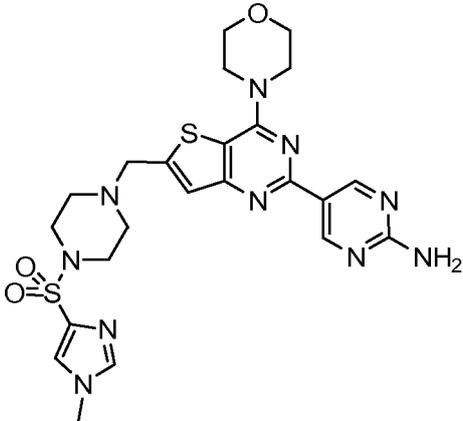
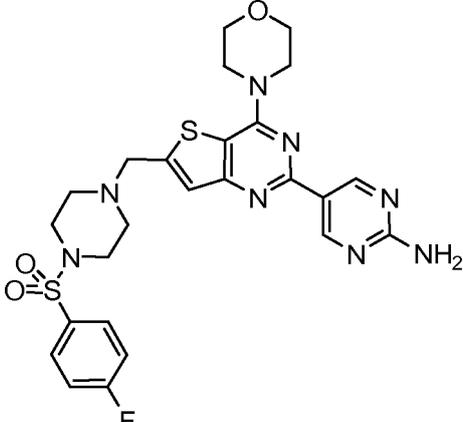
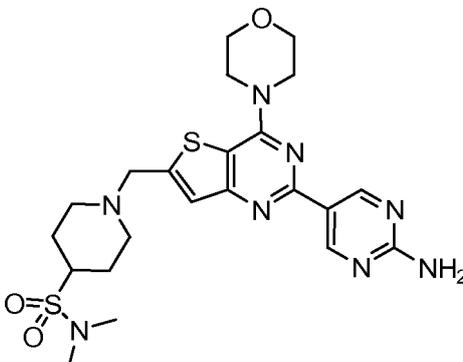
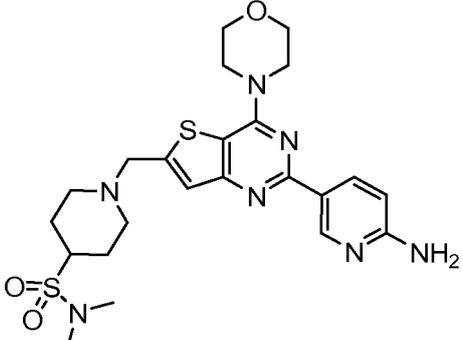
<p>261</p>		<p>2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4- morfolino-6-((4-N- ciclopropilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina</p>
<p>262</p>		<p>5-(6-(((S)-3-metil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina</p>
<p>263</p>		<p>5-(6-(((S)-3-metil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina</p>
<p>264</p>		<p>5-(6-(((2R,6S)-2,6-dimetil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina</p>

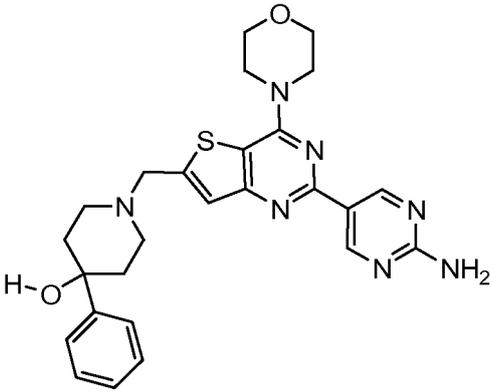
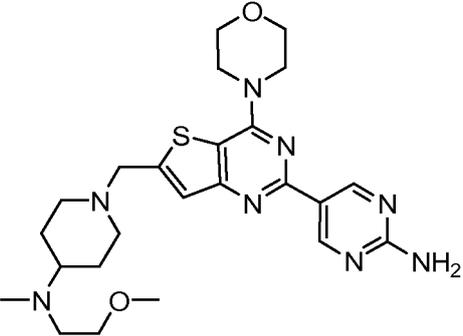
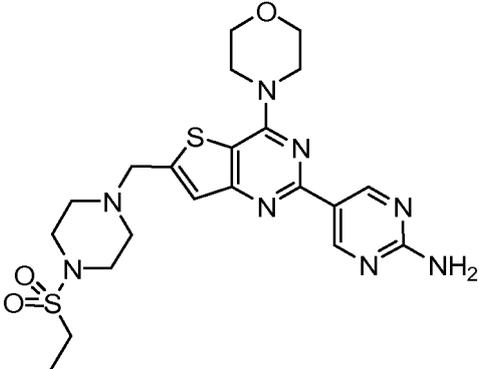
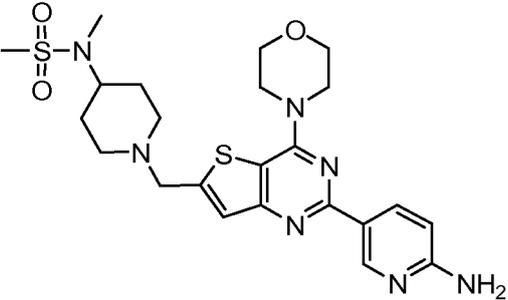
<p>265</p>		<p>5-(6-(((2R,6S)-2,6-dimetil-(4-N-metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina</p>
<p>266</p>		<p>5-(4-morfolino-6-((1-O,O-S- tiomorfolin-4-il)metil)tieno[3,2- d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina</p>
<p>271</p>		<p>5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonylpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2- il)pirimidin-2-amina</p>
<p>272</p>		<p>5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-fenilsulfonylpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2- il)pirimidin-2-amina</p>

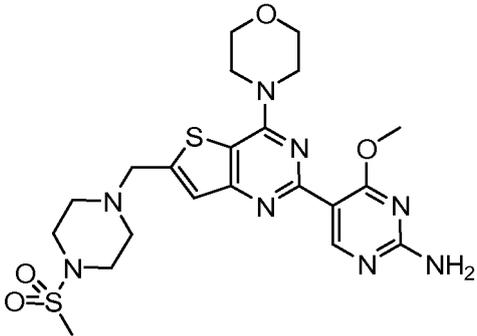
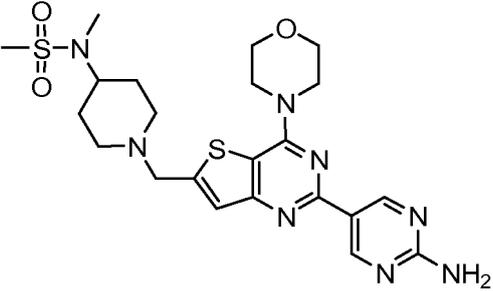
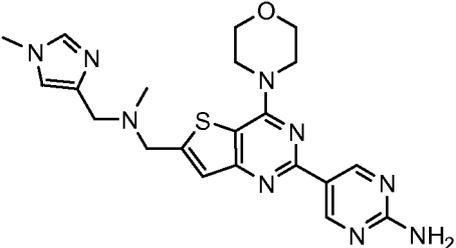
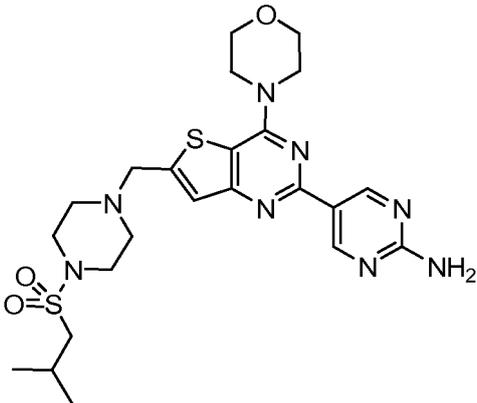
<p>273</p>		<p>5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-isopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina</p>
<p>274</p>		<p>N,1-dimetil-N-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]-2-amino-pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina</p>
<p>275</p>		<p>5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida</p>
<p>276</p>		<p>5-(4-morfolino-6-((1-O,O-S-tiomorfolin-4-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina</p>

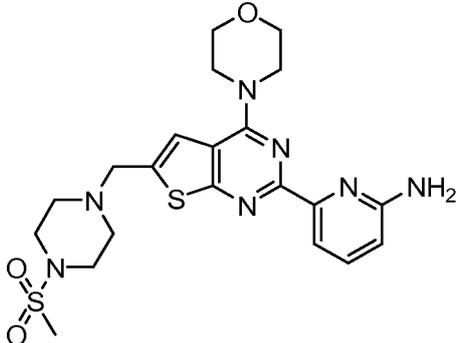
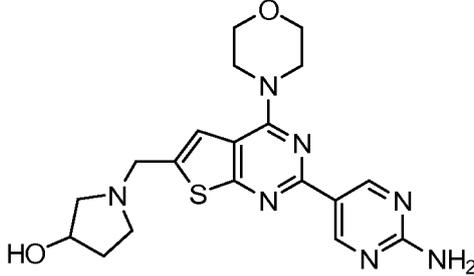
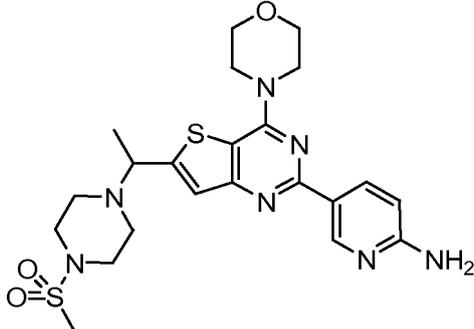
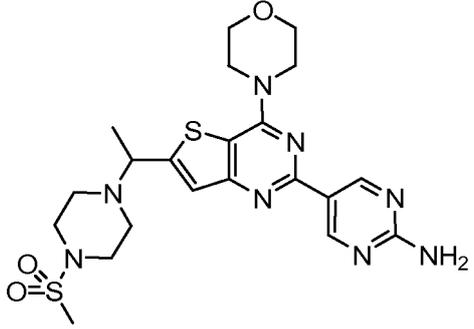
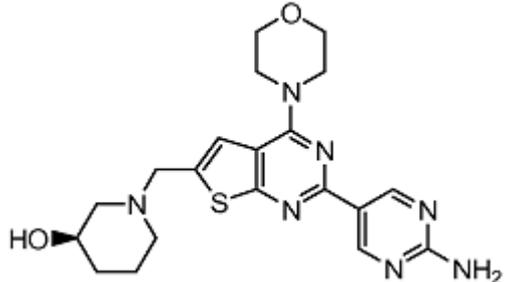
277		5-(6-(((R)-3-metil-(4-N-metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
278		5-(6-(((R)-3-metil-(4-N-metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
279		4-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2,6-diamina
280		5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2-carbonitrilo

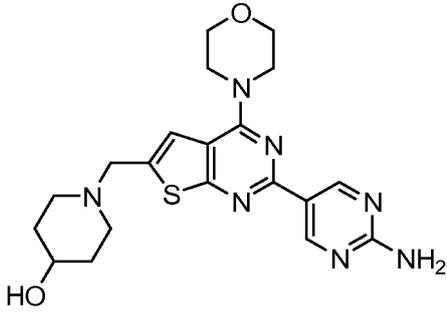
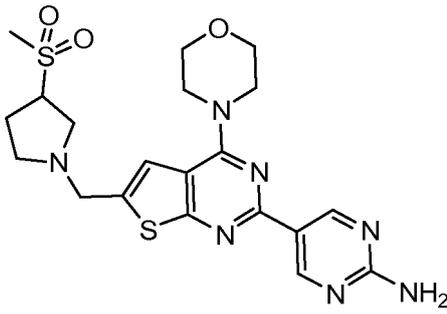
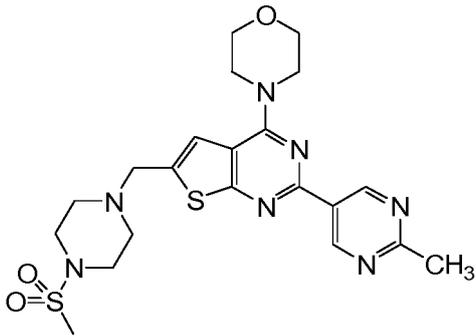
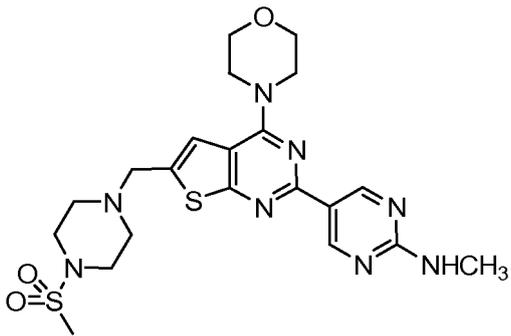
<p>281</p>		<p>5-(4-morfolino-6-((4-N-(tiofen-2-il)sulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina</p>
<p>282</p>		<p>5-(4-morfolino-6-((4-N-2-fluorofenilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina</p>
<p>283</p>		<p>5-(6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina</p>
<p>284</p>		<p>5-(4-morfolino-6-((4-N-3-fluorofenilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina</p>

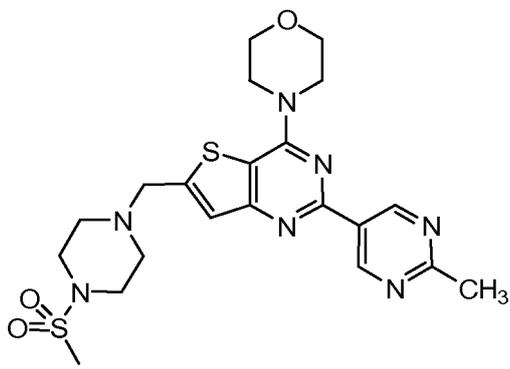
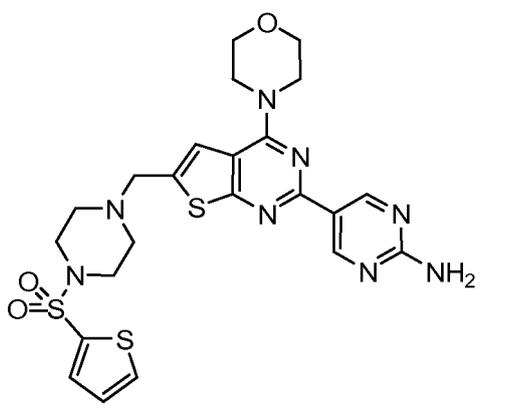
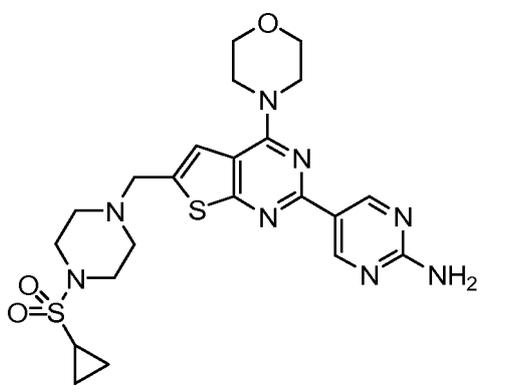
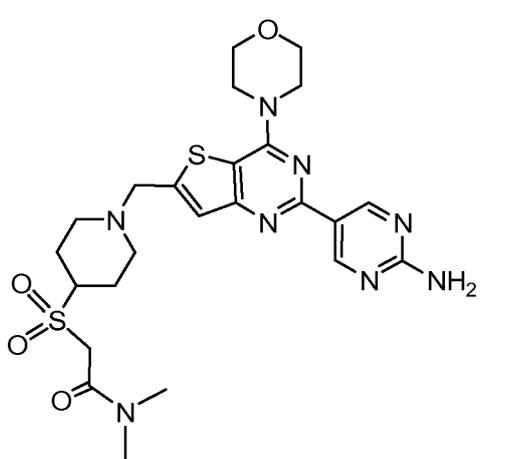
<p>285</p>		<p>5-(4-morfolino-6-((4-N-(1-metilimidazol-4-il)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina</p>
<p>286</p>		<p>5-(4-morfolino-6-((4-N-4-fluorofenilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina</p>
<p>287</p>		<p>5-(4-morfolino-6-((4-(dimetilaminosulfonil)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina</p>
<p>288</p>		<p>5-(4-morfolino-6-((4-(dimetilaminosulfonil)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina</p>

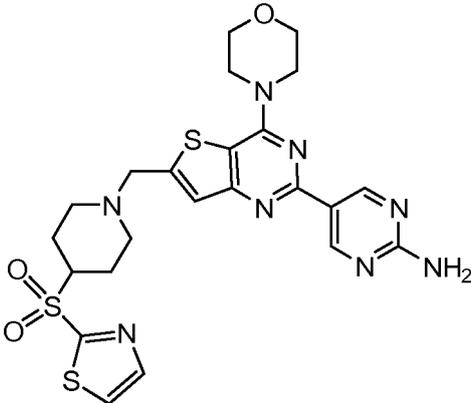
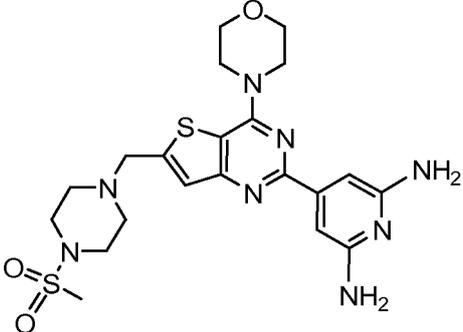
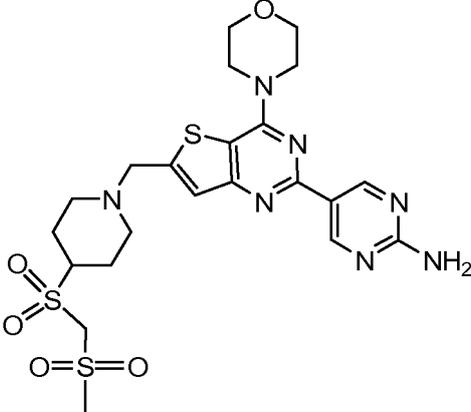
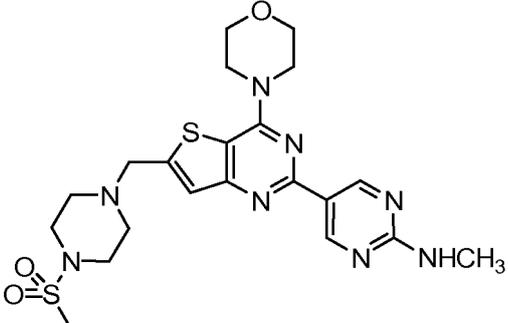
<p>289</p>		<p>1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-fenilpiperidin-4-ol</p>
<p>290</p>		<p>5-(6-((4-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina</p>
<p>291</p>		<p>5-(4-morfolino-6-((4-N-etilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina</p>
<p>292</p>		<p>5-(6-((4-(N-metil,N-metilsulfonilamino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina</p>

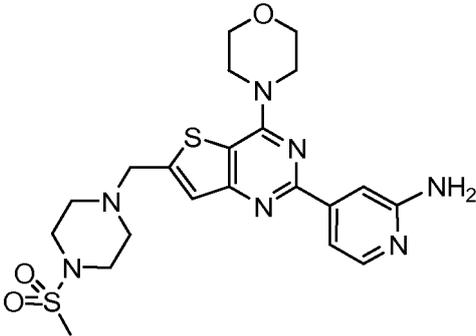
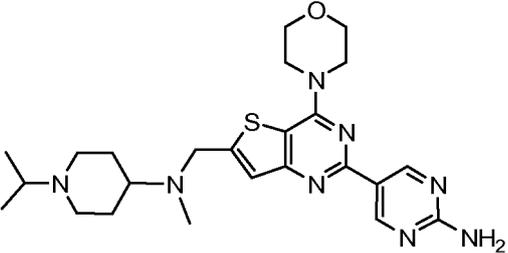
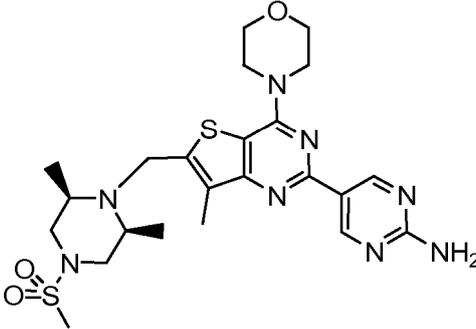
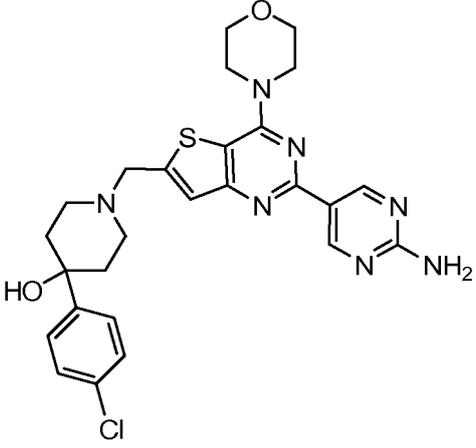
<p>293</p>		<p>4-metoxi-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina</p>
<p>294</p>		<p>5-(6-((4-N-metil,N-metilsulfonilamino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina</p>
<p>295</p>		<p>5-(6-((metil((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina</p>
<p>296</p>		<p>5-(4-morfolino-6-((4-N-isobutirilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina</p>

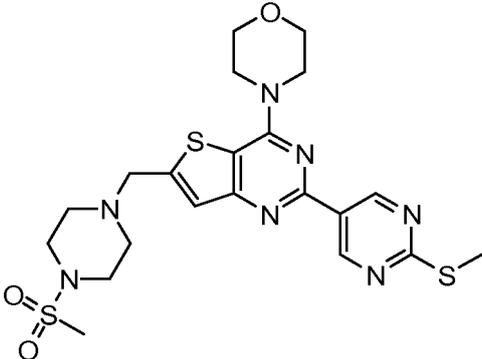
297		6-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
298		1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)pirrolidin-3-ol
299		5-(4-morfolino-6-(1-(4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)etil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
300		5-(4-morfolino-6-(1-(4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)etil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
301		(R)-1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-3-ol

302		1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ol
303		5-(6-((3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3- d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
304		2-(2-metilpirimidin-5-il)-morfolino-6-(4-N- metilsulfonil(piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina
305		2-(2-metilaminopirimidin-5-il)- morfolino-6-(4-N- metilsulfonil(piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina

<p>306</p>		<p>2-(2-metilpirimidin-5-il)-4-morfolino-6-(4-N- metilsulfonil(piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina</p>
<p>307</p>		<p>5-(4-morfolino-6-(4-N-(tiofen-2-il)sulfonil(piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2- il)pirimidin-2-amina</p>
<p>308</p>		<p>5-(4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2- il)pirimidin-2-amina</p>
<p>309</p>		<p>2-(1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-il-sulfonil)-N,N-dimetilacetamida</p>

<p>310</p>		<p>5-(4-morfolino-6-((4-(tiazol-2-il) sulfonil)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina</p>
<p>311</p>		<p>4-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2,6-diamina</p>
<p>312</p>		<p>5-(6-((4-(metilsulfonil)metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina</p>
<p>313</p>		<p>2-(2-metilaminopirimidin-5-il)- morfolino-6-(4-N- metilsulfonil(piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina</p>

314		4-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
315		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil(N-1-isopropil)piperidin-4-amina
316		5-(7-metil-6-(((2R,6S)-2,6-dimetil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
317		1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-(4-clorofenil)piperidin-4-ol

318		2-(2-(metiltio)pirimidin-5-il)-4- morfolino-6-((4-N- metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina
-----	---	---

#### ADMINISTRACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA Ia-b

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Algunas vías adecuadas incluyen oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para tratamiento inmunosupresor local, los compuestos se pueden administrar mediante la administración intralesional, que incluye perfusión u otra puesta en contacto del injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se observara que la vía preferente puede variar, por ejemplo, con la afección del receptor. Cuando el compuesto se administra por vía oral, se puede formular como una píldora, cápsula, comprimido, etc. con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto se administra por vía parenteral, se puede formular con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma de dosificación unitaria, como se describe con detalle a continuación.

Una dosis para tratar pacientes humanos puede variar de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de compuesto de Fórmula Ia o Ib. Una dosis habitual puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Una dosis se puede administrar una vez al día (QID), dos veces al día (BID), o más frecuentemente, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo absorción, distribución, metabolismo, y excreción del compuesto en particular. Además, los factores de toxicidad pueden influir en la dosificación y el régimen de administración. Cuando se administran por vía oral, la píldora, cápsula, o comprimidos se puede ingerir diariamente o menos frecuentemente durante un periodo de tiempo especificado. El régimen se puede repetir para un número de ciclos de terapia.

#### MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON COMPUESTOS DE FÓRMULA Ia-b

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos que incluyen, pero no se limitan a, los caracterizados por sobreexpresión de quinasas lípidas, por ejemplo la PI3 quinasa. El método comprende la administración a un mamífero con necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula Ia o Ib, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Algunas enfermedades y afecciones que se pueden tratar con compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cáncer, apoplejía, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunes, aterosclerosis, reestenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, una enfermedad almacenada con hormonas, afecciones asociadas con trasplante de órganos, trastornos por inmunodeficiencia, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, afecciones asociadas con la muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (CML), enfermedad hepática, afecciones inmunes patológicas que implican la activación de linfocitos T, y trastornos del SNC en un paciente. Un paciente humano se puede tratar con un compuesto de Fórmula Ia o Ib y un excipiente, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptables, en el que dicho compuesto de Fórmula Ia o Ib está presente en una cantidad para inhibir de forma detectable la actividad de la PI3 quinasa.

Algunos cánceres que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículo, tracto genitounitario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma microcítico, carcinoma de pulmón no macrocítico (NSCLC), carcinoma microcítico, adenocarcinoma de pulmón, huesos, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, Intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, enfermedad de Hodgkin y leucemia.

Algunas enfermedades cardiovasculares que se pueden tratar con compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, reestenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio, e insuficiencia cardiaca congestiva.

5 Algunas enfermedades neurodegenerativas que se pueden tratar con compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, e isquemia cerebral, y enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, neurotoxicidad por glutamato e hipoxia.

10 Algunas enfermedades inflamatorias que se pueden tratar de acuerdo con los métodos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto, y reacciones de hipersensibilidad retardada.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que padece cáncer.

#### FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

15 Para usar un compuesto de la presente invención para el tratamiento terapéutico (incluyendo tratamiento profiláctico) de mamíferos, que incluyen seres humanos, normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional como una composición farmacéutica. De acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Una formulación habitual se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los expertos en la materia conocen bien algunos vehículos, diluyentes y excipientes adecuados e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, agua soluble y/o polímeros hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente en particular usado dependerá del medio y la finalidad para la que se está aplicando el compuesto de la presente invención. Por lo general, los disolventes se seleccionan basándose en disolventes que las personas expertas en la materia reconocen como seguros (GRAS) para su administración a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Algunos disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, agentes emulgentes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes de opacidad, agentes de deslizamiento y otros adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos por que proporcionan una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o porque ayudan en la preparación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

35 Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, la sustancia fármaco a granel (es decir, compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina otro agente de formación de complejos conocido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes que se han descrito anteriormente. El compuesto de la presente invención por lo general se formula en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para permitir el cumplimiento del paciente con el régimen prescrito.

40 La composición farmacéutica (o formulación) para aplicación se puede envasar de una diversidad de formas dependiendo del método usado para la administración del fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un recipiente que tiene depositada en el mismo una formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen materiales tales como frascos (plástico y vidrio), sobrecitos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal, y similares. el recipiente también puede incluir un montaje a prueba de manipulaciones para prevenir el acceso indiscreto a los contenidos del envase. Además, el envase tiene depositada en el mismo una etiqueta que describe los contenidos del envase. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

50 Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar para diversas vías y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula Ia o Ib que tiene el grado deseado de pureza se puede mezclar opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptable (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16ª edición, Osol, A. Ed.), en forma de una formulación liofilizada, polvo molido, o una solución acuosa. La formulación se puede realizar mezclando a temperatura ambiente con el pH apropiado, y con el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones usadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso y de la concentración en particular del compuesto, pero puede variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón de acetato a pH 5 es una realización adecuada.

55

El compuesto de la presente invención para uso en el presente documento es preferentemente estéril. En particular, las formulaciones a usar para administración *in vivo* deben ser estériles. Tal esterilización se consigue fácilmente por filtración a través de membranas de filtración estériles.

5 El compuesto habitualmente sucede almacenar en forma de una composición sólida, una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención se formularán, dosificará ni administraran de una forma, es decir, cantidades, concentraciones, programas, curso, vehículos y vía de administración, coherente con una buena práctica médica. Los factores para tener en consideración en este contexto incluyen el trastorno en particular que se está tratando, el mamífero en particular que se está tratando, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, el programa de administración, y tus factores conocidos para los expertos médicos. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto a administrar quedará gobernada por tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar, o tratar el trastorno mediado por factor de coagulación. Tal cantidad es preferentemente inferior a la cantidad que es tóxica para el hospedador o que hace que el hospedador sea significativamente más susceptible al sangrado.

15 Como una propuesta general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del inhibidor administrada por vía parenteral por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg, es decir de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente al día, con el intervalo inicial habitual del compuesto usado siendo de 0,3 la 15 mg/kg/día.

20 Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones usadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, butilo o alcohol bencílico; alquil parabenos tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (con menos de aproximadamente 10 restos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones que forman sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). El principio farmacéutico activo también puede estar atrapado en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas coloidales de administración del fármaco (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se desvelan en Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980).

35 Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida de compuestos de Fórmula Ia o Ib. Algunos ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de Fórmula Ia o Ib, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Algunos ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogel es (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (documento de Patente de EE.UU. N° 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, etileno-acetato de vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables formadas por copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

45 Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración que se detallan en el presente documento. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Algunas técnicas y formulaciones se encuentran por lo general en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general las formulaciones se preparan poniendo en asociación de forma uniforme en íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si fuera necesario, dando forma al producto.

55 Las formulaciones de un compuesto de Fórmula Ia o Ib adecuadas para administración oral se pueden preparar como unidades individuales tales como píldoras, cápsulas, oleadas o comprimidos conteniendo cada 11 cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula Ia o Ib.

Los comprimidos formados por compresión se pueden preparar comprimiendo el principio activo en una máquina adecuada en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservantes, agente de superficie activa o de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecido con

un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden revestir o ranurar opcionalmente y se formulan opcionalmente para proporcionar liberación lenta o controlada del principio activo en el mismo.

Se pueden preparar comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes flexibles para uso oral. Las formulaciones de los compuestos de Fórmula la o lb destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación de sabor agradable. Los comprimidos que contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la preparación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico o sódico, lactosa, fosfato cálcico o sódico; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o se pueden revestir con técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede usar un material para retraso del tiempo tal como monostearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica que contiene el principio o principios activos en una cantidad, por ejemplo, de un 0,075 a un 20 % en p/p. Cuando se formulan en una pomada, los principios activos se pueden usar con cualquiera de una base para pomada de parafina o miscible en agua. Como alternativa, los principios activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que aumente la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Algunos ejemplos de tales potenciadores de penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención se prevé constituir a partir de ingredientes conocidos de una forma conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un agente emulgente, comprende de forma deseable una mezcla de al menos un agente emulgente con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferentemente, se incluye un agente emulgente hidrófilo junto con un agente emulgente lipófilo que actúa como un estabilizante. También es preferente incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el emulgente o emulgentes con o sin agente o agentes estabilizantes forman la denominada cera emulsionante, y la acera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de pomada emulsionante que formar la fase dispersa oleosa de las formulaciones de crema. Los estabilizantes emulgentes y de emulsión adecuados para uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato sódico.

Las suspensiones acuosas de los compuestos de Fórmula la o lb contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes de dispersión o humectantes tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado del ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes conservantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas de dos compuestos de Fórmula la o lb se pueden presentar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3- butanodiol o se puede preparar como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar se encuentran el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, de forma convencional se pueden usar aceites no volátiles estériles como un medio disolvente o de suspensión. Para este fin, se puede usar cualquier aceite volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, del mismo modo se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de productos inyectables.

La cantidad de principio activo que se puede combinar con el material vehículo para producir una forma de

- 5 dosificación individual variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración en particular. Por ejemplo, una formulación de liberación en el tiempo destinada a administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 al 1000 mg de material activo mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de material vehículo que puede variar de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 95 % de las composiciones totales (peso: peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades que se pueden medir fácilmente para administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500  $\mu\text{g}$  del principio activo por mililitro de solución para que se pueda producir la infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 ml/h.
- 10 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.
- 15 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo también incluyen gotas oculares en las que el principio activo se disuelve o se suspenden en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está presente preferentemente en tales formulaciones en una concentración de aproximadamente un 0,5 % a un 20 % en p/p, por ejemplo aproximadamente un 0,5 % a un 10 % en p/p, por ejemplo aproximadamente un 1,5 % en p/p.
- 20 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base de sabor, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y mejores vocales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.
- Las formulaciones adecuadas para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.
- 25 Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o administración nasal pueden tener un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula el intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos micrométricos tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administra mediante inhalación rápida a través de la vía nasal o por inhalación a través de la boca para alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas a la administración de aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden administrar con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta el momento en el tratamiento o profilaxis de trastornos como se describe a continuación.
- 30 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen además del principio activo vehículos tales que se sabe en la técnica que son apropiados.
- 35 Las formulaciones se pueden envasar en envases de dosis unitarias o dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales cerrados herméticamente, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (lío filizada) que solamente necesita la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para inyección inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo que sea descrita anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferentes son las que contienen una dosis diaria o subdosis diaria unitaria, como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.
- 40 La invención también proporciona composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario del mismo. Los vehículos veterinarios son materiales útiles con la finalidad de administración de la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que de otro modo son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, por vía oral o mediante cualquier otra vía deseada.
- 45

#### TERAPIA DE COMBINACIÓN

- 50 Los compuestos de Fórmulas la o lb se pueden usar solos o junto con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se describe en el presente documento, tal como un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula la o lb se combina en una formulación de combinación farmacéutica, o régimen de dosificación como terapia de combinación, con un segundo compuesto que tiene propiedades anti-hiperproliferativas o que es útil para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación tiene preferentemente actividades complementarias con el compuesto de Fórmula la o lb de modo que no se influyen de forma adversa entre sí. Tales compuestos están presentes de forma adecuada en combinación en cantidades que son eficaces para el fin pretendido. En una realización, una composición de la presente invención comprende un compuesto de Fórmula la o lb, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal
- 55

farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente quimioterapéutico como se describe en el presente documento.

La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye coadministración, usando formulaciones separadas o una sola formulación farmacéutica, y Administración consecutiva en cualquier orden, en la que preferentemente existe un periodo de tiempo a la vez que ambos (o todos) los agentes activos ejercen de forma simultánea sus actividades biológicas.

Las dosificaciones adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados mencionados anteriormente son las que se usan en la actualidad y se pueden reducir debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y otros agentes o tratamientos quimioterapéuticos.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y demostrar que es "sinérgico", es decir, el efecto conseguido cuando los principios activos usados en conjunto es mayor que la suma de los efectos que resultan del uso de los compuestos por separado. Un efecto sinérgico se puede conseguir cuando los principios activos: (1) se coformulan y administran o distribuyen de forma simultánea en una formulación de dosificación unitaria, combinada; (2) se administran de forma alternada o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando en terapia alternada, se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o distribuyen secuencialmente, por ejemplo, mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas, píldoras o cápsulas separadas, o en fusiones separadas. En general, durante la terapia alternada, una dosificación eficaz de cada principio activo se administra secuencialmente, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, las dosificaciones eficaces de dos o más principios activos se administran en conjunto.

En una realización en particular de terapia anticáncer, un compuesto de Fórmula la o lb, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede combinar con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales o anticuerpos tales como los que se describen en el presente documento, Así como combinados con terapia quirúrgica y radioterapia. Por lo tanto, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de Fórmula la o lb, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos otro método de tratamiento para el cáncer. Las cantidades del compuesto o compuestos de Fórmula la o lb, y el otro agente o agentes quimioterapéuticos farmacéuticamente activos y los tiempos de administración relativos se seleccionarán para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

Los productos metabólicos por lo general se identifican mediante la preparación de un isótopo radiomarcado (por ejemplo,  $^{14}\text{C}$  o  $^3\text{H}$ ) de un compuesto de la invención, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, superior a aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, cobaya, mono, o al ser humano, emitiendo un tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (por lo general de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión a partir de orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente dado que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de una forma convencional, por ejemplo, mediante análisis de MS, LC/MS o RMN. En general, el análisis de metabolitos se realiza de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. Los productos metabólicos, siempre y cuando no se encuentren de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención.

Los profármacos de los compuestos de Fórmulas la y lb incluyen compuestos en los que un resto de aminoácido, o una cadena de polipéptido de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de aminoácidos, se une covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de la presente invención. El resto de aminoácido incluye, pero no se limita a, los 20 aminoácidos de origen natural normalmente denominados con símbolos de tres letras y también incluye fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, gamma-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido octahidroindolo-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, metilalanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, metionina sulfona y terc-butilglicina.

También se prevén tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, un grupo carboxilo libre de un compuesto de Fórmula la o lb se puede derivatizar como unan amida o éster de alquilo. Como otro ejemplo, los compuestos de la presente invención que comprenden grupos hidroxilo libres se pueden derivatizar como profármacos mediante conversión del grupo hidroxilo en un grupo tal como, pero no limitado a, un éster de fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato, o grupo fosforiloximetiloxicarbonilo, como se resume en *Advanced Drug Delivery Reviews*, (1996) 19: 115. También se incluyen profármacos de carbamato de grupos hidroxilo y amino, al igual que profármacos de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. También se incluye la derivatización de grupos hidroxilo como éteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, en los que el grupo acilo puede ser un éster de alquilo opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero no se limita a, grupos funcionales éter, amina y ácido carboxílico, o en los que el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha descrito anteriormente. Algunos profármacos de este tipo se describen en *J. Med. Chem.*, (1996), 39: 10. Algunos ejemplos más específicos incluyen

la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol group con un grupo tal como alcanoiloximetilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 1-(alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))etilo, alcocarboniloximetilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N-alcocarbonilaminometilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), succinoílo, alcanoillo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), α-aminoalcanoillo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, en los que cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos de origen natural, P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub> o glicosilo (el radical que resulta de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Para ejemplos adicionales derivados de profármacos, véase, por ejemplo, a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985); b) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krosggaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "*Design and Application of Prodrugs*", de H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8: 1-38 (1992); d) H. Bundgaard, *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77: 285 (1988); y e) N. Kakeya, *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 32: 692 (1984), cada uno de los cuales se incorpora de forma específica en el presente documento por referencia.

#### ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

En otra realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos que se han descrito anteriormente. En una realización, el kit comprende un envase que comprende un compuesto de Fórmula la-b, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit puede comprender adicionalmente una etiqueta o prospecto en o asociado con el envase. El término "prospecto" se usa para hacer referencia a instrucciones que se incluyen habitualmente en envases comerciales de productos terapéuticos, que contiene información aproximada de las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias con respecto al uso de tales productos terapéuticos. Algunos envases adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas, envase de tipo blíster, etc. El envase se puede formar a partir de una diversidad de materiales tales como vidrio o plástico. El envase puede albergar un compuesto de Fórmula la-b o una formulación del mismo que es eficaz para el tratamiento de la afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el envase puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón que se puede perforar con una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un agente activo en la composición es un compuesto de Fórmula la-b. La etiqueta o prospecto indica que la composición se usa para el tratamiento de la afección de elección, tal como cáncer. Además, la etiqueta o prospecto puede indicar que el paciente a tratar es uno que tiene un trastorno tal como un trastorno hiperproliferativo, neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o una enfermedad o suceso neurotraumático. En una realización, la etiqueta o prospectos indica que la composición que comprende un compuesto de Fórmula la-b se puede usar para tratar un trastorno que resulta de crecimiento anómalo de células. La etiqueta o prospecto también puede indicar que la composición se puede usar para tratar otros trastornos. Como alternativa, o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender adicionalmente un segundo envase que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWF1), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Además puede incluir otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, que incluye otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

El kit puede comprender adicionalmente indicaciones para la administración del compuesto de Fórmula la-b y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de Fórmula la-b y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender adicionalmente indicaciones para la administración simultánea, secuenciado separada de la primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente con necesidad de las mismas.

En otra realización, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de Fórmula la-b, tales como comprimidos o cápsulas. Tal kit incluye preferentemente una serie de dosificaciones unitarias. Tales kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosificaciones orientativas para su uso pretendido. Un ejemplo de tal kit es un " envase de tipo blíster". Los envases de tipo blíster se conocen bien en la industria del envasado y se usan ampliamente para envasar formas de dosificación unitaria farmacéuticas. Si se desea, se puede proporcionar una ayuda nemotécnica, por ejemplo en forma de números, letras, u otras marcas o con un prospecto de calendario, que designarlos días en el programa de tratamiento en los que se pueden administrar las dosificaciones.

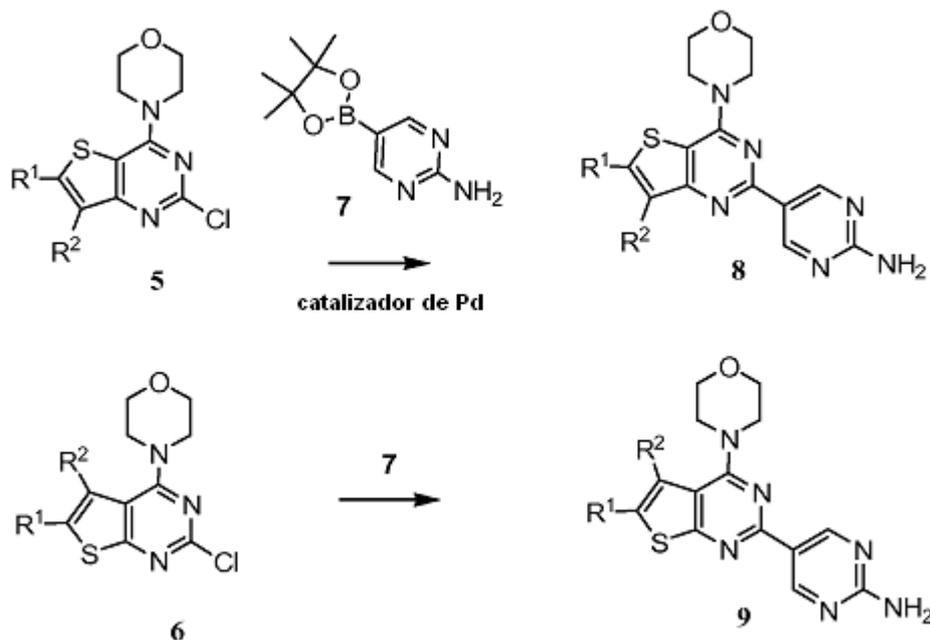
De acuerdo con una realización, un kit puede comprender (a) un primer envase con un compuesto de Fórmula la-b contenido en el mismo; y opcionalmente (b) un segundo envase con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad anti-hiperproliferativa. Como alternativa, o adicionalmente, el kit puede comprender adicionalmente un tercer envase que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como bacteriostática para inyección (BWF1), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir adicionalmente otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros hampones, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

En otras ciertas realizaciones en las que el kit comprende una composición de Fórmula la-b y un segundo agente

5 terapéutico, el kit puede comprender un envase para contener las composiciones separadas tales como un frasco dividido o un paquete de aluminio dividido, sin embargo, las fotos censadas también pueden estar contenidas dentro de un envase individual, sin dividir. Por lo general, el kit comprende indicaciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación, o cuando el médico que prescribe desea la valoración de los componentes individuales de la combinación.

#### PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN GENERALES

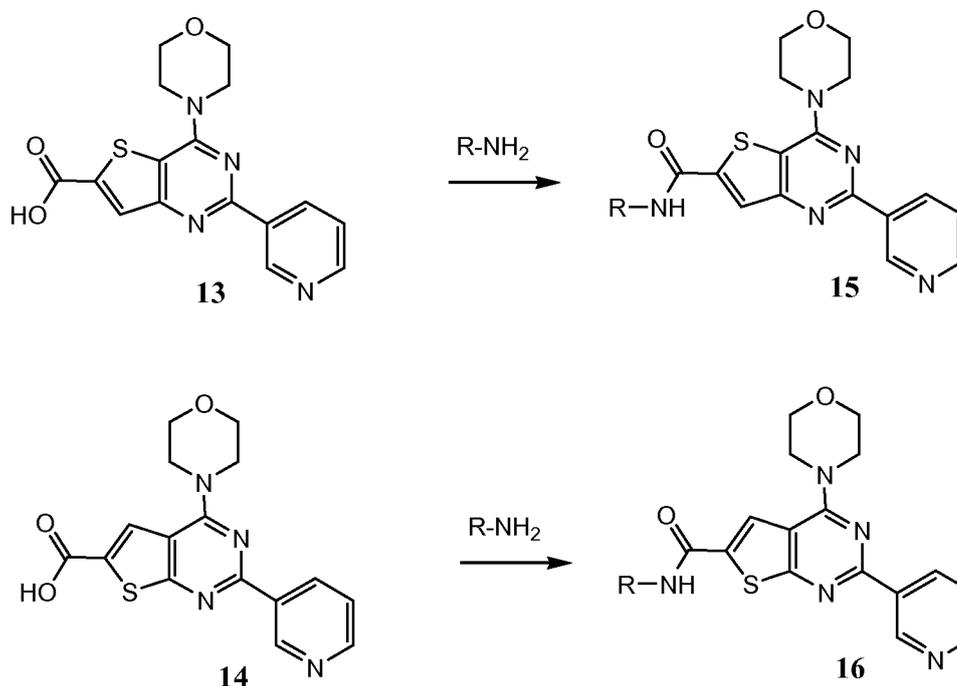
##### Procedimiento General A Acoplamiento de Suzuki:



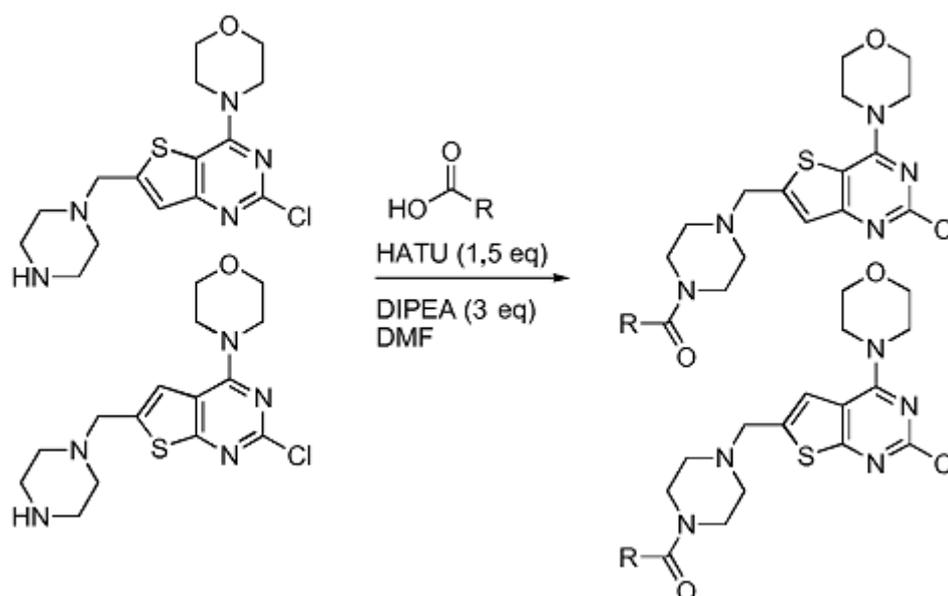
10 La reacción de acoplamiento de tipo Suzuki es útil para unir un heteroarilo monocíclico en la posición 2 del anillo de pirimidina (véase el Esquema 4). Generalmente, 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidina **5** sustituida o 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-*d*]pirimidina **6** sustituida se pueden combinar con 1,5 equivalentes de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina **7**, y disolver en 3 equivalentes de carbonato sódico o potásico como una solución 1 molar en agua y un volumen igual de acetonitrilo. se añade una cantidad catalítica, o superior, de un reactivo de palacio de baja valencia, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II). Se puede usar una diversidad de ácidos borónicos o ésteres borónicos en lugar del éster borónico de pinacol indicado. Además, como alternativa, el nitrógeno de la pirimidin-2-amina se puede proteger, por ejemplo con un grupo tetrahidropiranilo. En algunos casos se usó acetato potásico en lugar de carbonato sódico para ajustar el pH de la fase acuosa. La reacción se calentó a continuación, por ejemplo a aproximadamente 100-150 °C a presión en un reactor de microondas Optimizer de Biotage (Biotage, Inc.) de 10 a 30 minutos. Los contenidos se extraen con acetato de etilo, u otro disolvente orgánico. Después de la evaporación de la fase orgánica, el producto, **8** o **9**, se puede purificar sobre sílice o por HPLC en fase inversa.

15

20

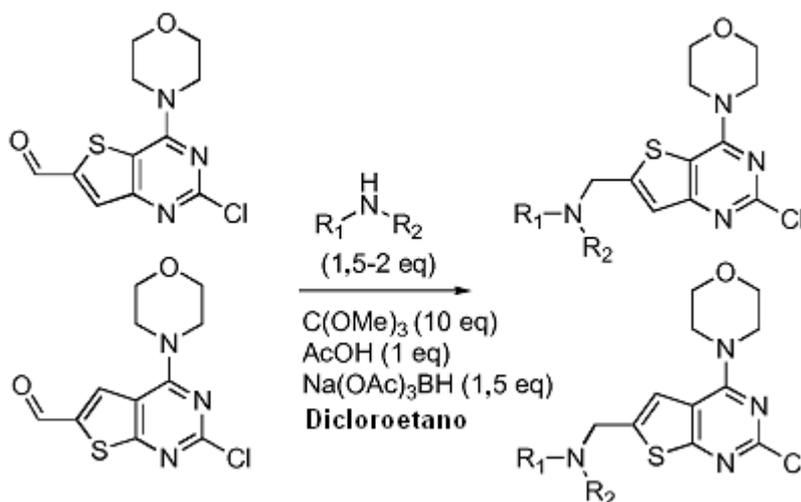
Procedimiento General B-1 Acoplamiento de Amida:

5 El ácido 4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico **13** o el ácido 4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico **14** se trata con 1,5 equiv. de HATU, 3 equiv. de una alquilamina (R-NH<sub>2</sub>) y 3 equiv. de DIPEA en DMF hasta una concentración de aproximadamente 0,1 M. La reacción se agita hasta que se completa y se extrae en acetato de etilo con solución saturada de bicarbonato una vez. La fase orgánica se seca, se filtra y se concentra para producir el compuesto intermedio en bruto. Este contexto intermedio se purifica por HPLC en fase inversa para producir el producto **15** o **16**.

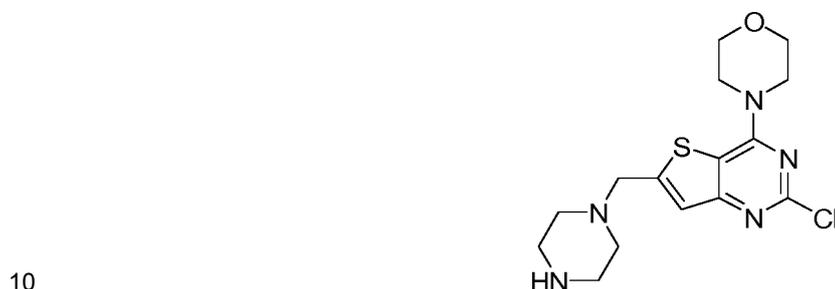
Procedimiento General B-2 Acoplamiento de Amida:

10 2-Cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina o 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina se trata con 1,5 equiv. de HATU, 3 equiv. de ácido carboxílico (RCO<sub>2</sub>H) y 3 equiv. de DIPEA en DMF hasta una concentración de aproximadamente 0,1 M. La reacción se agita hasta que se completa y se extrae en acetato de etilo con solución saturada de bicarbonato una vez. La fase orgánica se seca, se filtra y se concentra para producir el compuesto intermedio en bruto.

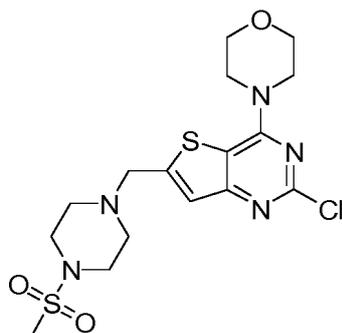
15

Procedimiento General B-3 Aminación Reductora:

5 El 2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** o 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído se disolvió hasta una concentración 0,2 M en dicloroetano. A esta solución se añadieron de 1,5 a 2,0 equivalentes de una amina ( $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ ), 10 equivalentes de ortoformiato de trimetilo, y 1 equivalente de ácido acético. La mezcla se dejó en agitación durante 2-6 horas antes de la adición de 1,5 equivalentes de triacetoxiborohidruro sódico. Después de 12 a 16 horas de agitación la reacción se vertió en solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Este compuesto intermedio se purificó sobre gel de sílice o se usó en bruto en la siguiente reacción.



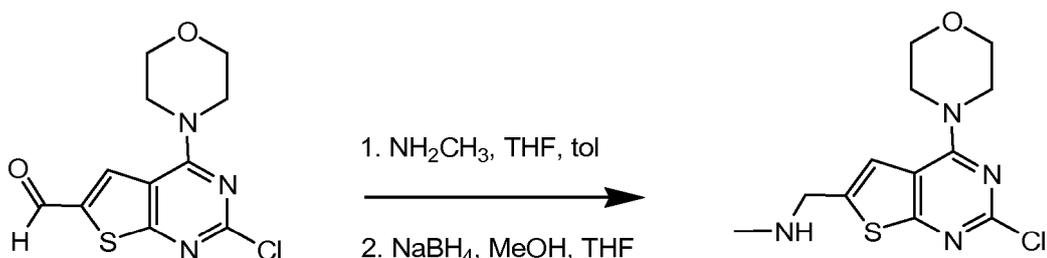
15 Por ejemplo, una mezcla del 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (3,5 g), 1-BOC-piperazina (2,76 g) y ortoformiato de trimetilo (4,05 ml) se agitó en 1,2-dicloroetano (300 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. a esto se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,92 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se inactivó con salmuera, se extrajo con diclorometano, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir el éster de terc-butilo del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico (3,4 g). El tratamiento con HCl en diclorometano/metanol proporcionó 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina.



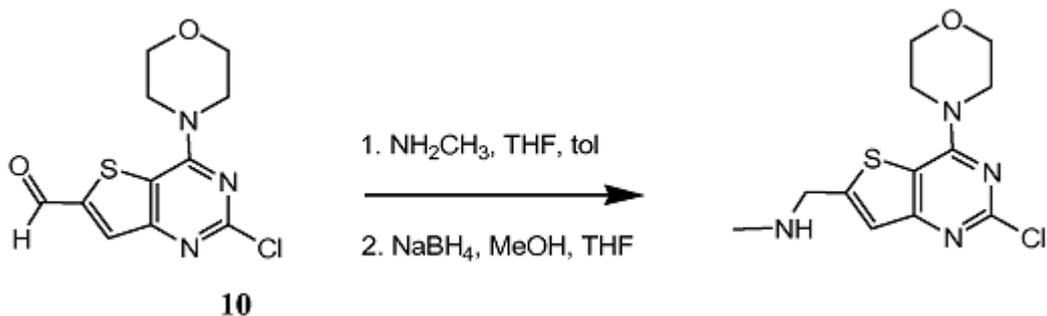
Por ejemplo, N-BOC-piperazina y cloruro de metanosulfonilo se hicieron reaccionar juntos en diclorometano y trietilamina para producir el éster de terc-butilo del ácido 4-metanosulfonil-piperazina-1-carboxílico. La escisión del

5 grupo protector BOC usando HCl (2 M) en diclorometano proporcionó 1-metanosulfonyl-piperazina. sal de HCl. Una mezcla del 2-cloro-4-morfolino-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (1,00 g), 1-metanosulfonyl-piperazina (750 mg) y ortoformiato de trimetilo (3,80 ml) se agitó en 1,2-dicloroetano (30 ml) durante 6 horas a temperatura ambiente. A esto se añadió triacetoxiborohidruro sódico (900 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se inactivó con salmuera, se extrajo con diclorometano, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo caliente para producir 2-cloro-6-((4-metilsulfonylpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina en forma de un sólido de color blanco (1,01 g).

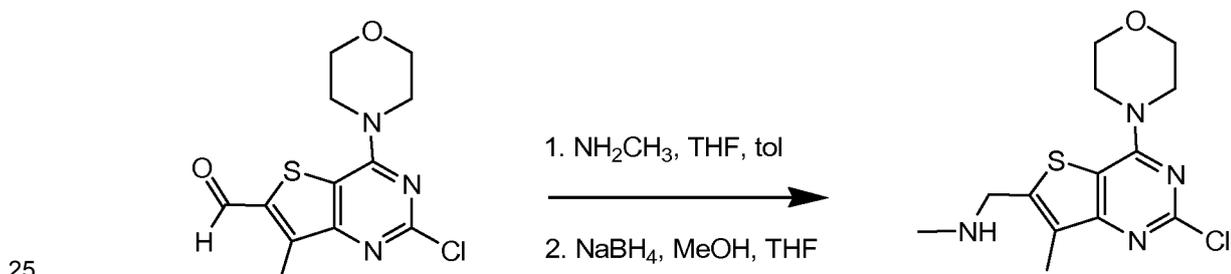
Procedimiento General B-4 Aminación Reductora:



10 A 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído (2,0 g) en 50 ml de tolueno y 50 ml de THF se añadieron 20 ml de metilamina al 40 % en H<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 24 horas. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en 50 ml de MeOH y 50 ml de THF y el NaBH<sub>4</sub> se añadió en porciones. Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 24 horas y la reacción completa se confirmó por LCMS. Los disolventes se retiraron al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/EtOH) para dar 1,12 g (2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-ilo)-N-metilmetanamina (rendimiento de un 53 %). MS (Q1) 300 (M+).



20 El 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (2,0 g) se disolvió en 50 ml de tolueno y 50 ml de THF seguido de la adición de 20 ml de metilamina al 40 % en H<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 24 horas. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en 50 ml de MeOH y 50 ml de THF y el NaBH<sub>4</sub> se añadió en porciones. Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 24 horas y la reacción completa se confirmó por LCMS. Los disolventes se retiraron al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/EtOH) para dar 1,12 g (2-cloro-4-morfolinotieno[3, 2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina (rendimiento de un 53 %). MS (Q1) 300 (M+).

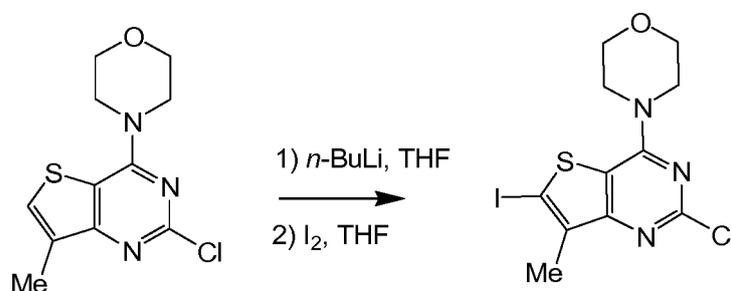


25 2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído se disolvió en 20 ml de tolueno y 20 ml de THF seguido de la adición de 15 ml de metilamina al 40 % en H<sub>2</sub>O y la reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en 30 ml de MeOH y 30 ml de THF seguido de la adición de NaBH<sub>4</sub>. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante al menos 24 horas y la formación del producto se confirmó por LCMS. Los disolventes se retiraron al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 2,53 g de (2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina. (rendimiento de un 70 %) MS (Q1) 314 (M) +

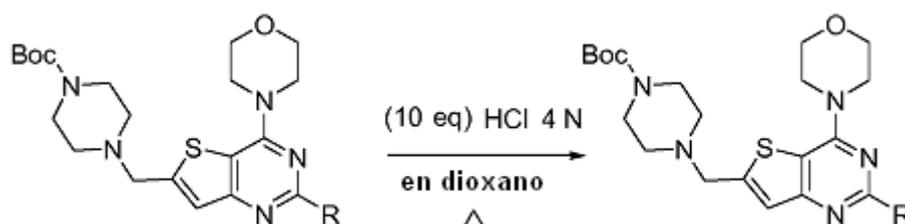
30

Procedimiento general D-2 Síntesis de aldehído

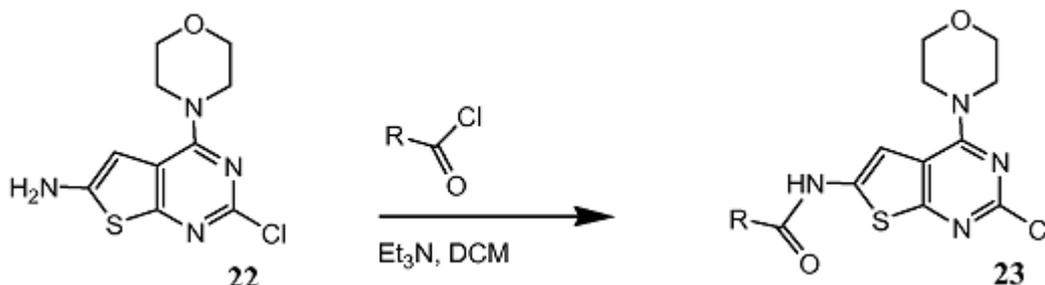
5 A una suspensión de 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-*d*]pirimidina (1,75 g, 6,85 mmol) en THF seco (40 ml) a -78 °C se añadió una solución 2,5 M de *n*-butillitio (*n*BuLi) en hexano (3,3 ml, 1,2 equiv.). Después de agitar durante 1 h, se añadió DMF seca (796 µl, 1,55 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C y después se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de un periodo adicional de 2 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua proporcionando un precipitado de color amarillo. Este se recogió por filtración y se secó al aire para producir 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carbaldehído (1,50 g) MS (Q1) 284 (M+).

Procedimiento general D-3 Síntesis de 2-yodo

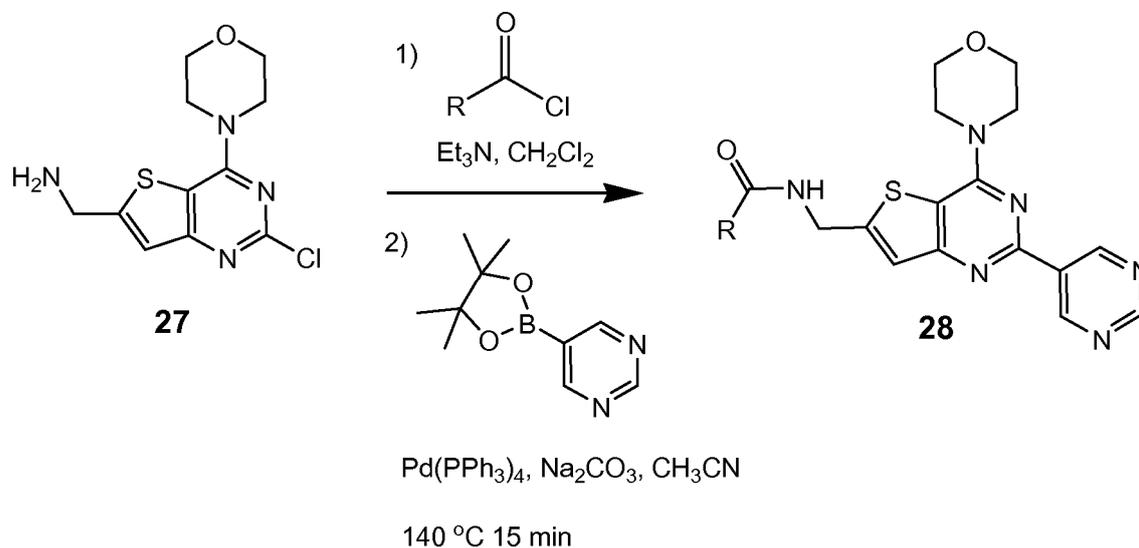
10 A una solución de 2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidina (3,0 g, 11,1 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-*d*]pirimidina pero comenzando con el éster de etilo del ácido 3-amino-4-metil-tiemo-2-carboxílico) en THF (60 ml) a -78 °C se añadió *n*-BuLi (8,9 ml, 2,5 M en Et<sub>2</sub>O). La suspensión resultante se calentó a -40 °C y se agitó 50 min. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a -78 °C y se añadió una solución de I<sub>2</sub> (5,6 g, 22,2 mmol) en THF (30 ml). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó 5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 2-cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidina (3,8 g, rendimiento de un 84 %).

20 Procedimiento General E Retirada del Grupo t-butoxicarbonilo (BOC)

25 Se añaden diez o más equivalentes de HCl 4 N en Dioxano, con o sin diclorometano como un cosolvente, al material de partida (esquema general mostrado anteriormente pero también se usan armazones similares). En ocasiones se necesita calentamiento hasta 40 °C durante varias horas para retirar el grupo boc. La reacción se concentra hasta sequedad y se puede usar en bruto en reacciones posteriores.

Procedimiento General G Reacción de acoplamiento de amida

5 La 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-amina **22** (1 equiv.), cloruro de ácido (1,5~2 equiv.) y trietilamina (2 equiv.) en diclorometano se agitaron. La reacción se controló por LC/MS hasta que fue completa. La mezcla se evaporó para dar la amida **23** en bruto, que se usó directamente para la siguiente etapa de reacción sin purificación.

Procedimiento General K Acilación de 6-Aminoalquilo y acoplamiento de 2-Suzuki

10 A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanamina **27** (50 mg, 0,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) se añadió Et<sub>3</sub> N (84 µl, 0,6 mmol) y el cloruro de ácido apropiado o sal de HCl del mismo (0,3 mmol). La reacción se agitó 18-48 h a temperatura ambiente antes de su inactivación con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto de 2-cloro en bruto se acopló con 5-(4,4,5,5-tetrametil-número,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina y catalizador de tetraquis trifenilfosfina paladio de acuerdo con el Procedimiento General A para dar **28** que se purificó mediante purificación por HPLC en fase inversa.

**Ejemplos**

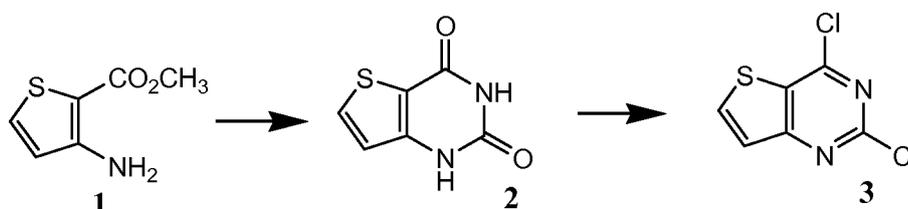
15 Las reacciones químicas en los Ejemplos descritos se pueden adaptar fácilmente para preparar una serie de otros inhibidores de PI3K de la invención, y se considera que los métodos alternativos para preparar los compuestos de la presente invención están dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede realizar de forma satisfactoria mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, mediante la protección adecuada de grupos que interfieren, Usando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de los que se describen, y/o haciendo modificaciones de rutina de las condiciones de reacción. Como alternativa, se reconocerá que otras reacciones que se desvelan en el presente documento o se conocen en la técnica tienen aplicabilidad para la preparación de otros compuestos de la invención.

25 En los Ejemplos que se describen a continuación, a menos que se indique de otro modo, todas las temperaturas se establecen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique de otro modo. Las reacciones que se establecen a continuación se realizaron generalmente con presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo desecado (a menos que se indique de otro modo) en disolventes anhidros, y por lo general los matraces de reacción se equiparon con tabiques de separación de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. La cristalería se secó al horno y/o se secó con calor. La cromatografía en columna

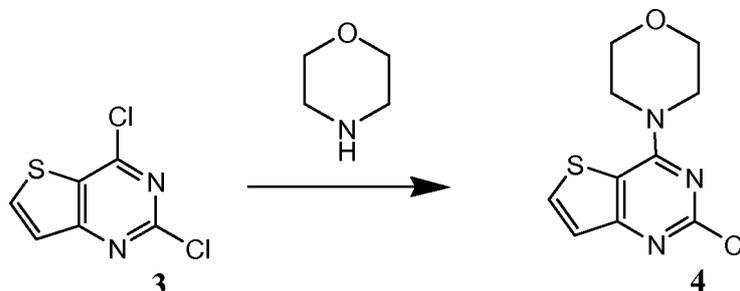
30

- se realizó en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o un cartucho de sílice SEP PAK® (Waters). Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se registraron en un instrumento Varian que funciona a 400 MHz. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se obtuvieron en soluciones deuteradas de  $\text{CDCl}_3$ ,  $d_6$ -DMSO,  $\text{CH}_3\text{OD}$  o  $d_6$ -acetona (informadas en ppm), usando cloroformo como el patrón de referencia (7,25 ppm). Cuando se informa de multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (duplete), t (tripleto), m (multiplete), a (ancho), dd (duplete de dupletes), dt (duplete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se indican en Hercios (Hz).

**Ejemplo 1** 2,4-Dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina **3**

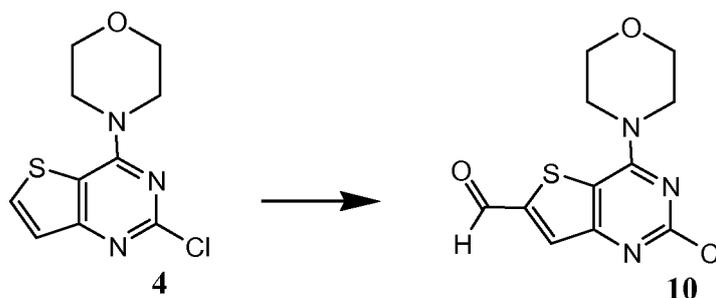


- 10 Una mezcla de 3-amino-2-tiofenocarboxilato de metilo **1** (13,48 g, 85,85 mmol) y urea (29,75 g, 5 equiv.) se calentó a 190 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción caliente se vertió en solución de hidróxido sódico y cualquier material insoluble se retiró por filtración. La mezcla se acidificó a continuación (HCl, 2 N) para producir 1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona **2** como un precipitado de color blanco, que se recogió por filtración y se secó al aire (9,49 g, 66 %). RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  400 MHz, de-DMSO) 6,90 (1H, d,  $J = 5,2$  Hz), 8,10 (1H, d,  $J = 5,2$  Hz), 11,60-11,10 (2H, s a).
- 15 Una mezcla de 1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona **2** (9,49 g, 56,49 mmol) y oxiclورو de fósforo (150 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación y se vertió en hielo/agua con agitación vigorosa proporcionando un precipitado. A continuación, la mezcla se filtró para producir 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina **3** en forma de un sólido de color blanco (8,68 g, 75 %). RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,56 (1H, d,  $J = 5,5$  Hz), 8,13 (1H, d,  $J = 5,5$  Hz).
- 20 **Ejemplo 2** 2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina **4**



- Una mezcla de 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina **3**, (8,68 g, 42,34 mmol), morfolina (8,11 ml, 2,2 equiv.) y MeOH (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación, se lavó con agua y MeOH, para producir 2-cloro-4- morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina **4** en forma de un sólido de color blanco (11,04 g, 100 %). RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  400 MHz,  $d_6$ -DMSO) 3,74 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,90 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 7,40 (1H, d,  $J = 5,6$  Hz), 8,30 (1H, d,  $J = 5,6$  Hz).

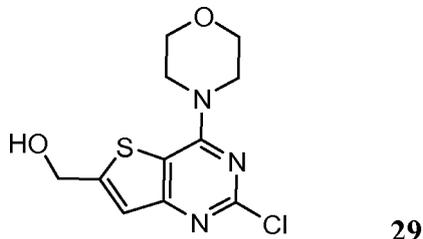
**Ejemplo 3** 2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10**



- 30 A una suspensión de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina **4** (1,75 g, 6,85 mmol) en THF seco (40 ml) a -78 °C se añadió una solución 2,5 M de n-butilitio (nBuLi) en hexano (3,3 ml, 1,2 equiv.). Después de agitar durante 1 h, se añadió DMF seca (796  $\mu\text{l}$ , 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C y después se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de un periodo adicional de 2 h a temperatura ambiente la mezcla de

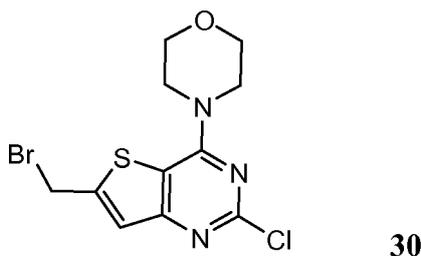
reacción se vertió en hielo/agua proporcionan un precipitado de color amarillo. Este se recogió por filtración y se secó al aire para producir 2-cloro-4-morfolino-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (1,50 g, 77 %). RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  400 MHz,  $d_6$ -DMSO) 3,76 (4H, t,  $J = ,9$ ), 3,95 (4H, t,  $J = 4,9$ ), 8,28 (1H, s), 10,20 (1H, s).

**Ejemplo 4** (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanol **29**



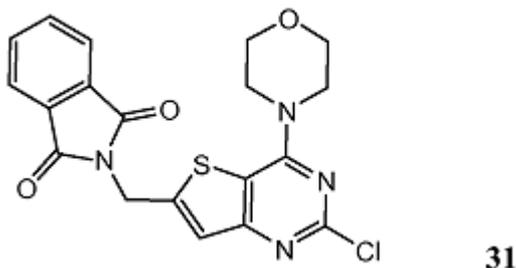
5 Una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (Ejemplo 3, Procedimiento General B-3, 1,0 g, 3,5 mmol) en MeOH (30 ml) a 0 °C se trató con NaBH<sub>4</sub> (0,1 g, 3,5 mmol). Se permitió que la solución se calentara a temperatura ambiente y se agitó 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con una mezcla de una solución saturada de bicarbonato sódico y agua (1:1, v/v). La solución acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El material en bruto **29** no necesitó purificación adicional (0,9 g, 90 %). MS (Q1) 286 (M)<sup>+</sup>

**Ejemplo 5** 6-(Bromometil)-2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina **30**



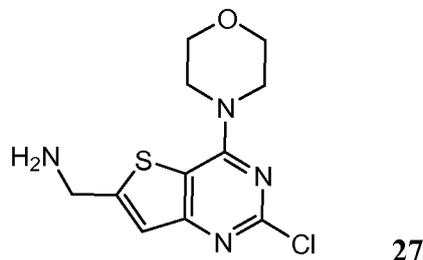
15 A una solución de (2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanol **29** (100 mg, 0,4 mmol) en benceno (3,0 ml) a 0 °C se añadió PBr<sub>3</sub> (30  $\mu$ l, 0,4 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se interrumpió mediante la adición de agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto **30** no necesitó purificación adicional (115 mg, 94 %). MS (Q1) 350 (M)<sup>+</sup>

**Ejemplo 6** 2-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)isoindolina-1,3-diona **31**

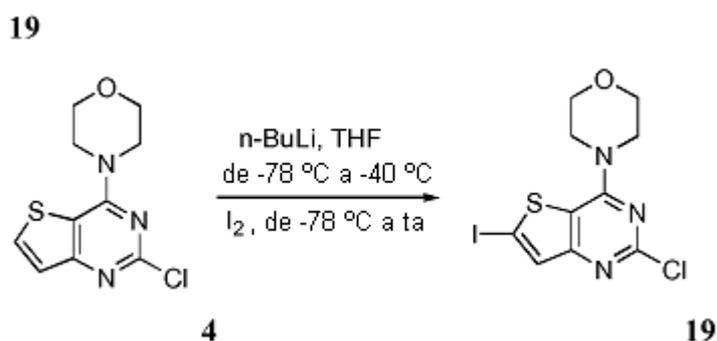


20 A una solución de 6-(bromometil)-2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina **30** (0,3 g, 0,9 mmol) en DMF (10 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,2 g, 1,3 mmol), y ftalimida (0,1 g, 0,9 mmol). La solución resultante se agitó 20 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla heterogénea se filtró para proporcionar 2-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)isoindolina-1,3-diona **31** (0,3 g, 75 %). MS (Q1) 415 (M)<sup>+</sup>

25

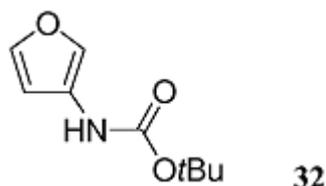
Ejemplo 7 (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanamina **27**

5 A una solución de 2-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)isoidolina-1,3-diona **31** (100 mg, 0,24 mmol) en MeOH (7 ml) se añadió H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (24 µl, 0,48 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción sin activo con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar (2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanamina **27** (0,05 g, 73 %). MS (Q1) 285 (M)<sup>+</sup>

Ejemplo 8 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina **19**

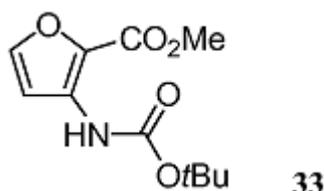
10 Siguiendo los procedimientos del documento de Patente de EE.UU. N° 6492383, se añadió n-Butillitio 2,5 M (9,4 ml, 22,48 mmol) en solución de hexano a una mezcla de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina **4** (3,0 g, 11,74 mmol) en 60 ml de THF a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a -40 °C y se agitó durante 30 min. Una solución de yodo (6,0 g, 23,48 mmol) en 10 ml de THF se añadió gota a gota. A continuación, la adición se completó. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó mediante dilución con diclorometano y extracción con H<sub>2</sub>O (2 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 x 100 ml), H<sub>2</sub>O (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para proporcionar 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina **19** (3,4 g, 75 %).

15

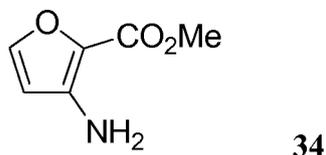
Ejemplo 9 furan-3-ilcarbamato de terc-butilo **32**

20 Se disolvió ácido 3-furoico (5,60 g, 1,0 equiv.) en *tert*-butanol (200 ml) y se trató con trietilamina (10 ml, 1,4 equiv.) y azida de difenil fosforilo (12 ml, 1,1 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se concentró hasta 50 ml y se vertió en solución ac. saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. el sólido se recogió por filtración y se secó a alto vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir furan-3-ilcarbamato de terc-butilo **32** (6,95 g, 76 %) : RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,71 (s a, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,27 (s a, 1H), 6,20 (s a, 1H), 1,50 (s, 9H); MS (Q1) 184 (M)<sup>+</sup>.

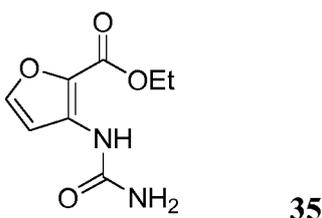
25

Ejemplo 10 2-(metoxicarbonil)furan-3-ilcarbamato de terc-butilo **33**

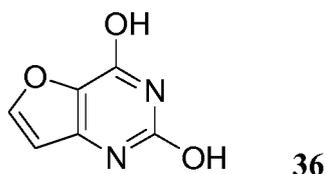
5 A una solución de furan-3-ilcarbamato de terc-butilo **32** (1,7 g, 1,0 equiv.) en THF (50 ml) a -30 °C se añadió TMEDA (1,75 ml, 1,3 equiv.) seguido de solución 1,6 M de *n*-butillitio (8,4 ml, 2,25 equiv., 1,66 M en hexanos). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 1 h, antes de volver a enfriar hasta -30 °C. Se añadió rápidamente carbonato de dimetilo (2,4 ml, 3,0 equiv.), antes de dejar calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 2 M, seguido de la adición de solución ac. saturada de NaCl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 2-(metoxicarbonil)furan-3-ilcarbamato de terc-butilo **33** (1,14 g, 51 %) : MS (Q1) 242 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo 11 3-Aminofuran-2-carboxilato de metilo **34**

15 El 2-(metoxicarbonil)furan-3-ilcarbamato de terc-butilo **33** (1,14 g, 1,0 equiv.) se disolvió en diclorometano (8 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con solución ac. saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 3-aminofuran-2-carboxilato de metilo **34** (574 mg, 86 %) : MS (Q1) 142 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo 12 3-Ureidofuran-2-carboxilato de etilo **35**

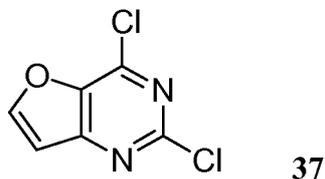
20 A una solución de 3-aminofuran-2-carboxilato de metilo **34** (100 mg, 1,0 equiv.) en diclorometano (3 ml) a -78 °C se añadió isocianato de clorosulfonilo (0,09 ml, 1,4 equiv.) gota a gota. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 40 minutos. La reacción se concentró. Al residuo se añadió HCl 6 N (3,5 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se neutralizó con solución ac. saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El sólido se recogió por filtración para producir 3-ureidofuran-2-carboxilato de etilo **35** (120 mg, 92 %) en forma de un sólido de color beige que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 13 Furo[3,2-d]pirimidina-2,4-diol **36**

30 El 3-ureidofuran-2-carboxilato de etilo **35** (120 mg, 1,0 equiv.) se suspendió en metanol (6 ml) y se trató con NaOH 1,5 M (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se acidificó con HCl 6 N hasta un pH 3. La mezcla se concentró. Se añadió metanol a un

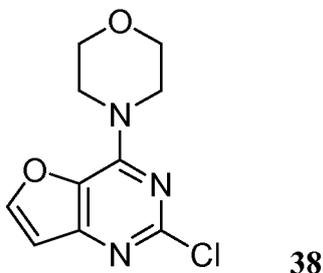
resto y el sólido se filtró y se secó a 95 °C a alto vacío durante 24 h para producir furo[3,2-d]pirimidina-2,4-diol **36** (90 mg, 91 %) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 14 2,4-Diclorofuro[3,2-d]pirimidina **37**



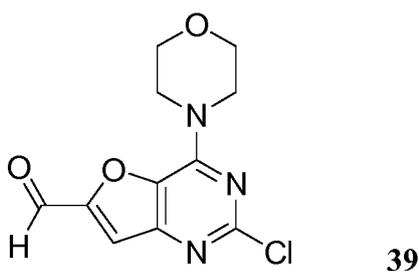
- 5 El furo[3,2-d]pirimidina-2,4-diol **36** (39 mg, 1,0 equiv.) se disolvió en POCl<sub>3</sub> (1,8 ml). La mezcla se enfrió a -40 °C y se añadió lentamente *N,N*-diisopropiletilamina (0,45 ml). A continuación la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución ac. saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para producir 2,4-diclorofuro[3,2-d]pirimidina **37** (23 mg, 48 %) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.
- 10

Ejemplo 15 2-Cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina **38**

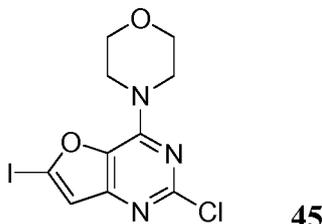


- 15 La 2,4-diclorofuro[3,2-d]pirimidina **37** (23 mg, 1,0 equiv.) se suspendió en metanol (1,7 ml) y se trató con morfolina (0,09 ml, 4,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, antes de su inactivación con solución ac. saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para producir 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina **38** (14 mg, 48 %) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 16 2-Cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **39**



- 20 A una solución de 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina **38** (40 mg, 1,0 equiv.) disuelta en THF (1,7 ml) a -78 °C se añadió una solución 1,6 M de *n*-butillitio (0,14 ml, 1,3 equiv., 1,6 M en hexanos). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió DMF (0,05 ml, 4,0 equiv.) y se permitió que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua, y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **39** (22 mg, 50 %) : RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9,92 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,12 (m, 4H), 3,86 (dd, 4H) ; MS (Q1) 268 (M)<sup>+</sup>.
- 25

Ejemplo 17 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina **45**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina **38** (50 mg, 1,0 equiv.) disuelta en THF (2,1 ml) a -78 °C se añadió una solución 1,6 M de *n*-butyllitio (0,17 ml, 1,3 equiv., 1,6 M en hexanos). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución de yodo (159 mg, 3,0 equiv.) en THF (0,6 ml) y se permitió que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. saturado, y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 2-cloro-6-yodo-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina **45** (63 mg, 83 %) : MS (Q1) 366 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo 18 1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfoil)etanona **101**

El 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (4,17 g) se convirtió mediante el Procedimiento General B-3 para producir 5,67 g de 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. El 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General A para dar 1,02 g de 4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Este compuesto intermedio se convirtió a continuación en la sal de HCl de 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General D.

La sal de HCl de 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (100 mg) se hizo reaccionar a continuación con ácido metanosulfonilacético mediante el Procedimiento General B para generar 56 mg de **101**. MS (Q1) 533,2 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo 19 1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona **102**

La sal de HCl de 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (100 mg) se hizo reaccionar con ácido 2-hidroxiisobutírico mediante el Procedimiento General B para generar 40,6 mg de **102**. MS (Q1) 499,3 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo 20 2-amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona **103**

La sal de HCl de 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (100 mg) se hizo reaccionar con ácido Boc-2-aminoisobutírico mediante el Procedimiento General B seguido de retirada de Boc con TFA para generar 28,8 mg de **103** después de la purificación. MS (Q1) 498,3 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo 21 (S)-2-amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona **104**

La sal de HCl de 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (100 mg) se hizo reaccionar con Boc-alanina mediante el Procedimiento General B seguido de retirada de Boc con TFA para generar 30,9 mg de **104** después de la purificación. MS (Q1) 484,3 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo 22 1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona **105**

La sal de HCl de 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (100 mg) se hizo reaccionar con N,N-dimetilglicina mediante el Procedimiento General B para generar 38,3 mg de **105**. MS (Q1) 498,3 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo 23 2-amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanona **106**

La sal de HCl de 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (100 mg) se hizo reaccionar con Boc-glicina mediante el Procedimiento General B seguido de retirada de Boc con TFA para generar

44 mg de **106** después de la purificación. MS (Q1) 470,2 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo 24 5-(4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **107**

El 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 y 4-piperidinopiperidina se hicieron reaccionar usando el Procedimiento General B-3 para dar 1'-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-[1,4']bipiperidinilo, que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **107**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,61-1,68 (m, 6H, 6 x CH), 1,82-1,85 (m, 2H, 2 x CH), 2,09-2,14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,30 (m, H, CH), 2,54 (m, 4H, 4 x CH), 3,04-3,07 (m, 2H, 2 x CH), 3,81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,89-3,91 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,04-4,06 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,64 (s a, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,58 (d, H, ArH, J = 8,59 Hz), 7,26 (s, H, ArH), 8,47 (dd, H, ArH, J = 8,58 Hz, 2,25 Hz), 9,16 (d, H, ArH, J = 1,86 Hz). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 494,32

Ejemplo 25 1-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida **108**

A una solución en agitación de BOC-ácido isonipecótico (400 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (560 mg). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y a continuación se añadieron clorhidrato de metilamina (280 mg) y trietilamina (0,48 ml). Después de 5 horas la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El tratamiento con HCl proporcionó la metilamida del ácido piperidina-4-carboxílico, que se aisló como la sal de clorhidrato.

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 y la metilamida del ácido piperidina-4-carboxílico, usando el Procedimiento General B-3 proporcionó la metilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidina-4-carboxílico.

La del metilamida ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidina-4-carboxílico se hizo reaccionar con 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **108**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,84-1,89 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,10-2,18 (m, 3H, CH<sub>2</sub> + CH), 2,84 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 4,8 Hz), 3,03-3,06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,88-3,90 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,02-4,05 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,47 (s a, H, NH), 7,30 (s, H, ArH), 8,93 (s, H, ArH). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 514,27

Ejemplo 26 4-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida **109**

A una solución de 1-BOC-piperazina (867 mg) en tetrahidrofurano seco (8 ml) se añadió trietilamina (0,97 ml) seguido de cloruro de dimetilcarbamoilo (0,51 ml). Después de agitar durante 24 horas la mezcla de reacción a continuación se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir el éster de terc-butilo del ácido 4-dimetilcarbamoil-piperazina-1-carboxílico (940 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol proporcionó la dimetilamida del ácido piperazina-1-carboxílico.

La reacción entre el 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 y la dimetilamida del ácido piperazina-1-carboxílico usando el Procedimiento General Z proporcionó la dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico.

La dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico se hizo reaccionar con 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **109**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,48-2,51 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,76 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 3,21-3,24 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,77-3,80 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,93-3,96 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,25 (s, H, ArH), 8,83 (s, H, ArH). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 529,35

Ejemplo 27 N-(2-metoxietil)-4-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida **110**

A N-BOC-piperazina (500 mg) en diclorometano (5 ml) y trietilamina (0,41 ml) se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (541 mg). Después de 1 hora la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir el éster de 4-nitro-fenilo del éster de terc-butilo del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico (940 mg).

Al éster de 4-nitro-fenilo del éster de terc-butilo del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico (500 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió N-(2-metoxietil)metilamina (254 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se redujo al vacío y se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir el éster de terc-butilo del ácido 4-[(2-metoxi-etil)-metil-carbamoil]-piperazina-1-carboxílico (304 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol proporcionó la (2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido piperazina-1-carboxílico, que se aisló como la sal de clorhidrato.

La reacción entre el 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 y la (2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido piperazina-1-carboxílico usando el Procedimiento General B-3 proporcionó la (2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico.

5 La (2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico se hizo reaccionar con 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **110**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,48-2,50 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,21-3,23 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,29-3,32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,45-3,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,76-3,80 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 3,93-3,95 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,19 (s, H, ArH), 8,85 (s, H, ArH). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 573,35

10 Ejemplo 28 5-(4-morfolino-6-((4-N-dimetilaminosulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **111**

La dimetilamida del ácido piperazina-1-sulfónico se hizo reaccionar con 10 en el Procedimiento General B-3. La purificación sobre sílice proporcionó la dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-sulfónico.

15 La dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-sulfónico se hizo reaccionar con 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **111**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,50-2,54 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,74 (6 H, s, Me), 3,21-3,24 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,75 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,78-3,82 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,95-3,98 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,58 (2 H, s a, NH<sub>2</sub>), 6,50 (1 H, d, J 8,6, Ar), 7,17 (1 H, s, Ar), 8,38 (1 H, dd, J 8,6 y 1,8, Ar) y 9,12 (1 H, d, J 1,8, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 519,34.

20 Ejemplo 29 5-(4-morfolino-6-((4-N-dimetilaminosulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **112**

25 La dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-sulfónico (Ejemplo 28) se hizo reaccionar con el éster de pinacol del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **112**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,51-2,55 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,75 (6 H, s, Me), 3,22-3,25 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,77 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,78-3,82 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,94-3,97 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 5,14 (2 H, s a, NH<sub>2</sub>), 7,20 (1 H, s, Ar) y 9,20 (2 H, s, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 520,34.

Ejemplo 30 2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-dimetilaminosulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **113**

30 La dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-sulfónico (Ejemplo 28) se hizo reaccionar con el ácido 2,4-dimetoxipirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **113**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,50-2,53 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 2,75 (6 H, s, Me), 3,21-3,24 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,68-3,71 (6 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,94-3,98 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,01 (3 H, s, Me), 4,04 (3 H, s, Me), 7,20 (1 H, s, Ar) y 8,87 (1 H, s, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 565,44

Ejemplo 31 5-(4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-ilo)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **114**

35 1'-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-[1,4']bipiperidinilo (Ejemplo 24) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **114**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,58-1,70 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 1,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,30 (m, H, CH), 2,53 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,89-3,91 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,03-4,06 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,23 (s a, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,26 (s, H, ArH), 9,30 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 495,49

40 Ejemplo 32 1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida **115**

45 La metilamida del ácido 1-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidina-4-carboxílico (Ejemplo 25) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **115**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,85-1,89 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,08-2,18 (m, 3H, CH<sub>2</sub> + CH), 2,84 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 4,8 Hz), 3,04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,90-3,92 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,04-4,06 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,22 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5,45 (s a, H, NH), 7,26 (s, H, ArH), 9,30 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 469,27

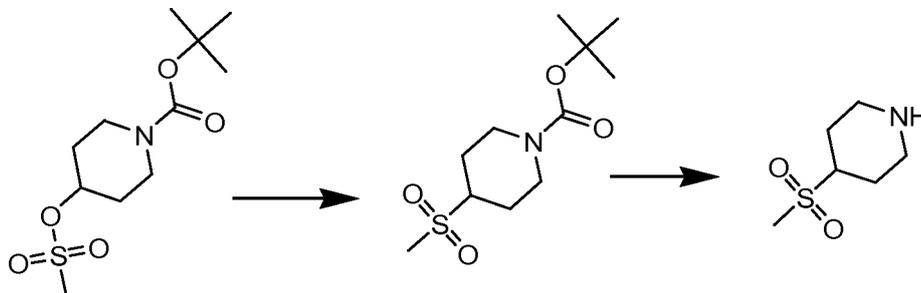
Ejemplo 33 5-(4-morfolino-6-((4-N-isopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **116**

50 Una mezcla de 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina del Procedimiento General B-3 (500 mg), cloruro de isopropilsulfonilo (0,26 ml) y trietilamina (0,57 ml) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 horas, el testamento convencional proporcionó 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina.

2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con el éster de pinacol del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico usando el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **116**. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,28 (6H, d (J = 6,85), CH<sub>3</sub>), 2,54-2,56 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,12 (1H, m, CH), 3,34-3,37 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,79 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,80-3,82 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,94-3,97 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 5,13 (2H, b, NH<sub>2</sub>), 7,21

(1H, s, ar), 9,21 (2H, s, ar). (M+H)<sup>+</sup> 519,27

**Ejemplo 34** 2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-7-metil-6-((4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina **117**



5 Una mezcla del éster de terc-butilo del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidina-1-carboxílico (1,015 g), tiometóxido sódico (635 mg) se calentó a 80 °C en dimetilformamida (10 ml). Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el éster de terc-butilo del ácido 4-metilsulfanil-piperidina-1-carboxílico (600 mg). A  
10 una solución del éster de terc-butilo del ácido 4-metilsulfanil-piperidina-1-carboxílico (600 mg) en cloroformo (15 ml) se añadió mCPBA (1,46 g). Después de agitar durante 2 días, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir el éster de terc-butilo del ácido 4-metanosulfonil-piperidina-1-carboxílico (505 mg) en forma de un sólido de color blanco. El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol proporcionó 4-(metilsulfonyl)piperidina, que se aisló como la sal de clorhidrato.

15 La sal de HCl de 4-metanosulfonil-piperidina se hizo reaccionar con 2-cloro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído siguiendo el Procedimiento General B-3 para dar 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

20 2-Cloro-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (que se describe a continuación) se hizo reaccionar con ácido 2,4-dimetoxipirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y trituración con éter dio **117**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,87-1,94 (2H, m), 2,5-2,09 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,77-2,80 (1H, m), 3,10-3,13 (2H, d a), 3,74 (2H, s), 3,80-3,83 (4H, m), 3,94-3,97 (4H, m), 4,08 (3H, s), 4,11 (3H, s), 9,03 (1H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 549,44

**Ejemplo 35** 5-(7-metil-6-((4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **118**

25 2-Cloro-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 34) se hizo reaccionar con el éster de pinacol del ácido 2-amino-piridina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y trituración con éter dio **118**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,87-1,94 (2H, m), 2,5-2,09 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,77-2,80 (1H, m), 3,10-3,13 (2H, d a), 3,74 (2H, s), 3,80-3,83 (4H, m), 3,94-3,97 (4H, m), 4,60 (2H, a), 6,58 (1H, d, J = 8,5), 8,53 (1H, d, J = 8,5), 9,22 (1H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 503,33

30 **Ejemplo 36** 5-(7-metil-6-((4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **119**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 34) se hizo reaccionar con el éster de pinacol del ácido 2-amino-pirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y trituración con éter dio **119**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,87-1,94 (2H, m), 2,5-2,09 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,77-2,80 (1H, m), 3,10-3,13 (2H, d a), 3,74 (2H, s), 3,80-3,83 (4H, m), 3,94-3,97 (4H, m), 5,12 (2H, a), 9,25 (2H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 504,32

**Ejemplo 37** 5-(4-morfolino-6-((4-N-fenilsulfonylpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **120**

40 Una mezcla de 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina del Procedimiento General B-3 (500 mg), cloruro de bencenosulfonylo (0,30 ml) y trietilamina (0,57 ml) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 horas, el tratamiento convencional proporcionó 6-(4-bencenosulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

6-(4-Bencenosulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con el éster de pinacol del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico usando el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **120**. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,56-2,58 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,04 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,74 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,76-3,79 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,90-3,92 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 7,18 (1H, s, ar), 7,47-7,51 (1H, d (J = 7,36), ar), 7,55 (1H, d (J = 7,36), ar), 7,71 (2H, d (J = 7,07), ar), 9,19 (2H, s, ar). (M+H)<sup>+</sup> 553,29

**Ejemplo 38** 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **121**

6-(4-Bencenosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina siguiendo el Procedimiento General B-3 se hizo reaccionar con el éster de pinacol del ácido 2-aminopiridina-5-borónico usando el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **121**. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,65-2,67 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,13 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,82 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,85 - 3,88 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,99-4,02 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4,63 (2H, b, NH<sub>2</sub>), 6,57 (1H, dd (J = 8,62, 0,62), ar), 7,27 (1H, s, ar), 7,58-7,60 (2H, m, ar), 7,63-7,67 (1H, m, ar), 7,80 (2H, d (J = 7,07), ar), 8,46 (1H, dd (J = 8,59-2,26), ar), 9,16 (1H, d (J = 1,66), ar). (M+H)<sup>+</sup> 552,34

**Ejemplo 39** 5-(4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **122**

Una mezcla de 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina siguiendo el Procedimiento General B-3 (500 mg), cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,24 ml) y trietilamina (0,57 ml) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 horas, el tratamiento convencional proporcionó 2-cloro-6-(4-ciclopropanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

2-Cloro-6-(4-ciclopropanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con el éster de pinacol del ácido 2-aminopiridina-5-borónico usando el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **122**. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,92-0,94 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,11-1,12 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2,21 (1H, m, CH), 2,58-2,61 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,29 - 3,32 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,80-3,82 (6H, m, CH<sub>2</sub>), 3,94-3,97 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 5,13 (2H, b, NH<sub>2</sub>), 7,23 (1H, s, ar), 9,21 (2H, s, ar). (M+H)<sup>+</sup> 517,35

**Ejemplo 40** 5-(4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **123**

2-Cloro-6-(4-ciclopropanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 39) siguiendo el Procedimiento General B-3 se hizo reaccionar con el éster de pinacol del ácido 2-aminopiridina-5-borónico usando el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **123**. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,91-0,94 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,10-1,12 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2,20 (1H, m, CH), 2,58-2,60 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,29-3,31 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,79-3,82 (6H, m, CH<sub>2</sub>), 3,94 - 3,97 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4,55 (1H, b, NH<sub>2</sub>), 6,47 (1H, d (J = 0,62), ar), 7,22 (1H, s, ar), 8,38 (1H, dd (J = 8,89, 2,27), ar), 9,08 (1H, dd (J = 2,20, 0,49), ar). (M+H)<sup>+</sup> 516,37

**Ejemplo 41** 1-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida **124**

La metilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidina-4-carboxílico, Preparadas siguiendo el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **124**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,85-1,87 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,10-2,18 (m, 3H, CH<sub>2</sub> + CH), 2,85 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 4,8 Hz), 3,03-3,06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,89-3,92 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,04-4,06 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,63 (s a, 2H, NH<sub>2</sub>), 5,46 (s a, H, NH), 6,58 (d, H, ArH, J = 8,59 Hz), 7,26 (s, H, ArH), 8,48 (dd, H, ArH, J = 2,2 Hz, 8,58 Hz), 9,17 (d, H, ArH, J = 2,03 Hz). MS: (ESI)<sup>+</sup>: MH<sup>+</sup> = 468,37

**Ejemplo 42** 1-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida **125**

A una solución en agitación de BOC-ácido isonipecótico (400 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (560 mg). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y a continuación se añadieron clorhidrato de dimetilamina (280 mg) y trietilamina (0,48 ml). Después de 5 horas la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir el éster de terc-butilo del ácido 4-dimetilcarbamoil-piperidina-1-carboxílico. La retirada del grupo BOC con HCl proporcionó la dimetilamida del ácido piperidina-4-carboxílico, que se aisló como la sal de clorhidrato.

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (Ejemplo 3) y dimetilamida del ácido piperidina-4-carboxílico usando el Procedimiento General B-3 proporcionó la dimetilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidina-4-carboxílico.

La dimetilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidina-4-carboxílico se hizo reaccionar con 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **125**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,55 (m, H, CH), 2,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,04-3,07 (m+s, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 3,84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,88-3,90 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,03-4,05 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,30 (s, H, ArH), 8,93 (s, H, ArH). MS: (ESI)<sup>+</sup>: MH<sup>+</sup> = 528,45

**Ejemplo 43** 4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida **126**

La reacción entre 2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído y la dimetilamida del ácido piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 26) usando el Procedimiento General B-3 proporcionó la dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico.

- La dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **126**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,56-2,60 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,85 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 3,31-3,33 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,88-3,91 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,03-4,05 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,22 (s a, 2H, NH<sub>2</sub>), 9,35 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 498,32
- Ejemplo 44** 1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida **127**
- La dimetilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidina-4-carboxílico (Ejemplo 43) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **127**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,85-1,88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,07-2,18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,30-2,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,66-2,72 (m, H, CH), 3,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,19-3,21 (m+s, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,04-4,06 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,18-4,21 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,36 (s a, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,40 (s, H, ArH), 9,44 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 483,33
- Ejemplo 45** 4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida **128**
- La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído (Procedimiento General D-2) y la dimetilamida del ácido piperazina-1-carboxílico usando el Procedimiento General B-3 proporcionó la dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico.
- La dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **128**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,55 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,84 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 3,32 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,79 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,89-3,91 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,95-3,97 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,24 (s a, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,14 (s, H, ArH), 9,30 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 484,31
- Ejemplo 46** 5-(6-((4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **129**
- Una mezcla del éster de terc-butilo del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidina-1-carboxílico (1,015 g), tiometóxido sódico (635 mg) se calentó a 80 °C en dimetilformamida (10 ml). Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el éster de terc-butilo del ácido 4-metilsulfanil-piperidina-1-carboxílico (600 mg). A una solución del éster de terc-butilo del ácido 4-metilsulfanil-piperidina-1-carboxílico (600 mg) en cloroformo (15 ml) se añadió mCPBA (1,46 g). Después de agitar durante 2 días, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir el éster de terc-butilo del ácido 4-metanosulfonil-piperidina-1-carboxílico (505 mg) en forma de un sólido de color blanco. El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol proporcionó 4-metanosulfonil-piperidina, que se aisló como la sal de clorhidrato.
- La sal de clorhidrato de 4-metanosulfonil-piperidina se hizo reaccionar con el 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** siguiendo el Procedimiento General B- 3. La purificación sobre sílice proporcionó 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.
- 2 -Cloro-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **129**. RMN (MeOD): 1,72-1,90 (2 H, m), 2,05-2,10 (2 H, M), 2,60 (3 H, s, Me), 2,85-2,88 (1 H, m), 3,08-3,14 (2 H, m), 3,30-3,33 (2 H, m), 3,80 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,83-3,87 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,94-3,98 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 6,53 (1 H, d, J 8,5, Ar), 7,19 (1 H, s, Ar), 8,32 (1 H, dd, J 8,5 y 1,8, Ar) y 8,92 (1 H, d, J 1,8, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 489,27
- Ejemplo 47** 5-(6-((4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **130**
- La 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada siguiendo el Ejemplo 46, se hizo reaccionar con el éster de pinacol del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **130**. RMN (DMSO): 1,61-1,68 (2 H, m), 2,01-2,08 (2 H, m), 2,12-2,18 (2 H, m), 2,94 (3 H, s, Me), 3,02-3,11 (3 H, m), 3,76-3,80 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,89 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,96-3,99 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 7,02 (2 H, s, NH<sub>2</sub>), 7,32 (1 H, s, Ar) y 9,10 (2 H, s, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 490,34
- Ejemplo 48** 2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-6-((4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina **131**
- La 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, siguiendo el Ejemplo 46, se hizo reaccionar con ácido 2,4-dimetoxipirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **131**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,96-2,04 (2 H, m), 2,18-2,26 (4 H, m), 2,84-2,91 (1 H, m), 2,86 (3 H, s, Me), 3,12-3,20 (2 H, m), 3,82 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,84-3,90 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,98-4,02 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,04 (3 H, s, Me), 4,08 (3 H, s, Me), 7,32 (1 H, s, Ar) y 8,94 (1 H, s, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 535,39

**Ejemplo 49** 2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **132**

1'-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-[1,4']bipiperidinilo (Ejemplo 24) se hizo reaccionar con 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **132**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,62 m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>, 1,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,13 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 11,07 Hz), 2,36 (m, H, CH), 2,58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,06 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 11,5 Hz), 3,83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,90-3,92 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,06-4,08 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,25 (d, H, ArH, J = 8,1 Hz), 7,3 l(s, H, ArH), 8,58 (dd, H, ArH, J = 2,14 Hz, 8,09 Hz), 9,52 (d, H, ArH, J = 1,9 Hz). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 493,45

**Ejemplo 50** 1-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida **133**

La dimetilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidina-4-carboxílico (Ejemplo 45) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **133**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,70-1,73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,91-2,01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,14-2,20 9 m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,52-2,54 (m, H, CH), 2,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,05-3,07 (m, 5H, CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>), 3,84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,90-3,92 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,04-4,06 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,63 (s a, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,57 (d, H, ArH, J = 8,6 Hz), 7,26 (s, H, ArH), 8,47 (dd, H, ArH, J = 2,27 Hz, 8,59 Hz), 9,16 (d, H, ArH, J = 1,74 Hz). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 482,36

**Ejemplo 51** 2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **134**

1'-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-[1,4']bipiperidinilo (Ejemplo 24) se hizo reaccionar con 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **134**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,60-1,69 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 1,83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,12 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 10,91 Hz), 2,28 (m, H, CH), 2,53 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,04 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 11 Hz), 3,82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,87-3,89 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,02-4,04 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,30 (s, H, ArH), 8,93 (s, H, ArH). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 540,51

**Ejemplo 52** 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)tiazol-2-amina **135**

Una suspensión de 2-cloro-6-(4-metansulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3 (180 mg, 0,42 mmol), éster de terc-butilo del ácido (5-tributilestannil-tiazol-2-il)-carbámico (306 mg, 0,625 mmol), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (24 mg, 0,021 mmol) en DMA anhidra se calentó en un microondas a 150 °C durante 10 mins. La reacción en bruto se cargó sobre un cartucho SCX acondicionado previamente, lavando el cartucho con metanol y diclorometano antes de eludir con amoniaco 7 N en metanol para dar el material en bruto. Este se purificó sobre sílice usando metanol al 10 % en acetato de etilo como eluyente para dar **135** en forma de un sólido de color blanco (63 mg, 30 %). RMN (DMSO, 400 MHz), 2,52-2,55 (4H, m), 2,88 (3H, s), 3,13-3,18 (4H, m), 3,74-3,85 (10H, m), 7,37 (2H, s), 7,47 (1H, s), 7,75 (1H, s). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 496

**Ejemplo 53** 5-(6-((4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **136**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (150 mg, 0,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,5 ml) se añadió 1-(N-metilpiperidin-4-il-metil)piperazina (150 mg, 0,7 mmol) y AcOH (30 µl, 0,5 mmol). Después de agitar 10 min a temperatura ambiente, se añadió Na(OAc)<sub>3</sub>BH (130 mg, 0,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla resultante en bruto se acopló siguiendo el Procedimiento General A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para proporcionar **136** después de purificación por HPLC en fase inversa (8 mg). MS (Q1) 510 (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 54** 5-(6-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **137**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (150 mg, 0,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,5 ml) se añadió 1-(2-metoxietil) piperazina (110 µl, 0,7 mmol) y AcOH (30 µl, 0,5 mmol). Después de agitar 10 min a temperatura ambiente, se añadió Na(OAc)<sub>3</sub>BH (130 mg, 0,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla resultante en bruto se acopló usando el Procedimiento General A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para proporcionar **137** después de purificación por HPLC en fase inversa (43 mg). MS (Q1) 471 (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 55** 5-(4-morfolino-6-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **138**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (150 mg, 0,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,5 ml) se añadió 1-(2-pirimidil)piperazina (110 µl, 0,7 mmol) y AcOH (30 µl, 0,5 mmol). Después de agitar 10 min a temperatura ambiente, se añadió Na(OAc)<sub>3</sub>BH (130 mg, 0,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la fase orgánica se separó. La fase

acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla resultante en bruto se acopló usando el Procedimiento General A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)pirimidin-2-amina para proporcionar **138** después de purificación por HPLC en fase inversa (5 mg). MS (Q1) 491 (M)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 56 5-(4-morfolino-6-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **145**

El 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (100 mg) se hizo reaccionar con 2-(pirrolidin-1-il)piperidina siguiendo el protocolo del Procedimiento General C. Una mitad del material en bruto se usó a continuación en el Procedimiento General A para dar 1 mg de **145** siguiendo purificación por HPLC en fase inversa. MS (Q1) 481 (M)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 57 5-(6-((3-(metilsulfonyl)pirrolidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **146**

El 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (100 mg) se hizo reaccionar con 3-(metanosulfonyl)pirrolidina siguiendo el protocolo del Procedimiento General C. Una mitad del material en bruto se usó a continuación en el Procedimiento General A para dar 32 mg de **146** siguiendo purificación por HPLC en fase inversa. MS (Q1) 476 (M)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 58 1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ol **147**

El 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (100 mg) se hizo reaccionar con 4-hidroxipiperidina siguiendo el protocolo del Procedimiento General C. Una mitad del material en bruto se usó a continuación en el Procedimiento General A para dar 9 mg de **147** siguiendo purificación por HPLC en fase inversa. MS (Q1) 428 (M)<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 59 (R)-1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-3-ol **148**

El 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (50 mg) se hizo reaccionar con 3-(R)-hidroxipiperidina siguiendo el protocolo del Procedimiento General C. El material en bruto se usó a continuación en el Procedimiento General A para dar 25 mg de **148** siguiendo purificación por HPLC en fase inversa. MS (Q1) 428 (M)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 60 2-(1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-il)etanol **149**

El 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (100 mg) se hizo reaccionar con 2-(piperidin-4-il)etanol siguiendo el protocolo del Procedimiento General C. Una mitad del material en bruto se usó a continuación en el Procedimiento General A para dar 25 mg de **149** siguiendo purificación por HPLC en fase inversa. MS (Q1) 456 (M)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 61 (R)-1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)pirrolidin-3-ol **150**

El 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (100 mg) se hizo reaccionar con 3-(S)-hidroxipirrolidina siguiendo el protocolo del Procedimiento General C. El material en bruto se usó a continuación siguiendo el Procedimiento General A para dar 8 mg de **150** siguiendo purificación por HPLC en fase inversa. MS (Q1) 414 (M)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 62 2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonylpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina **151**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonyl-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con ácido 2,4-dimetoxipirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **151**. RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,62-2,69 (4 H, m), 2,80 (3 H, s, Me), 3,28-3,32 (4 H, m), 3,81 (2 H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3,87-3,92 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,94-3,98 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4,08 (3 H, s, Me), 4,11 (3 H, s, Me), 7,17 (1 H, s, Ar) y 8,98 (1 H, s, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>):  $\text{MH}^+$  = 536,20

40 Ejemplo 63 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonylpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)tiazol-2-amina **153**

Una suspensión de 2-cloro-6-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, (201 mg, 0,465 mmol), éster de terc-butilo del ácido (5-tributylestannil-tiazol-2-il)-carbámico (341 mg, 0,7 mmol), y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (27 mg, 0,023 mmol) en DMA anhidra se calentó en un microondas a 150 °C durante 10 mins. Se usa extracción con acetato de etilo/agua y purificación sobre sílice usando metanol al 10 % en acetato de etilo como eluyente para dar **153** en forma de un sólido de color blanquecino (84 mg, 36 %). RMN (MeOD), 2,68-2,72 (4H, m), 2,88 (3H, s), 3,26-3,31 (4H, m), 3,83-3,87 (4H, m), 3,95 (2H, s), 3,99-4,03 (4H, m), 4,65 (2H, s a), 7,25 (1H, s), 7,82 (1H, s). MS: (ESI<sup>+</sup>):  $\text{MH}^+$  496

45

**Ejemplo 64** N-(2-metoxietil)-N-metil-4-((2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxamida **154**

La (2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 27) se hizo reaccionar con 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridina mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **154**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,58-2,60 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,31-3,33 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,38-3,41 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,55-3,58 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,90-3,92 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,06- 4,09 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,26 (d, H, ArH, *J* = 8,13 Hz), 7,33 (s, H, ArH), 5,8,5,8 (dd, H, ArH, *J* = 8,07 Hz), 9,52 (d, H, ArH, *J* = 1,86 Hz). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 526,45

**Ejemplo 65** 4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida **155**

La (2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 27) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **155**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,57-2,60 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,31-3,33 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,38-3,41 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,55-3,57 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,89-3,92 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,04-4,06 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,28 (s a, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,29 (s, H, ArH), 7,33 (s, H, ArH), 9,29 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 528,44

**Ejemplo 66** 4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2- d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietilo)-N-metilpiperazina-1-carboxamida **156**

La (2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 27) se hizo reaccionar con 5- (4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **156**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,57-2,59 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,30-3,32 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,38-3,41 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,55-3,58 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,89-3,91 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,04-4,06 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,67 (s a, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,58 (d, H, ArH, *J* = 8,64 Hz), 7,29 (s, H, ArH), 8,48 (dd, H, ArH, *J* = 2,2 Hz, 8,6 Hz), 9,17 (d, H, ArH, *J* = 2,02 Hz). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 527,49

**Ejemplo 67** 2-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanol **157**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carbaldehído (1,3 g, 4,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (45 ml) se añadió 1-(2-hidroxietil)piperazina (0,8 ml, 6,4 mmol) y AcOH (260 µl, 4,6 mmol). Después de agitar 10 min a temperatura ambiente, se añadió Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,2 g, 5,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. Una porción (0,4 mmol) del compuesto intermedio en bruto se acopló usando el Procedimiento General A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina para proporcionar **157** después de purificación por HPLC en fase inversa (21 mg). MS (Q1) 456 (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 68** 2-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanol **158**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carbaldehído (1,3 g, 4,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (45 ml) se añadió 1-(2-hidroxietil)piperazina (0,8 ml, 6,4 mmol) y AcOH (260 µl, 4,6 mmol). Después de agitar 10 min a temperatura ambiente, se añadió Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,2 g, 5,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. Una porción (0,4 mmol) del compuesto intermedio en bruto se acopló usando el Procedimiento General A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para proporcionar **158** después de purificación por HPLC en fase inversa (15 mg). MS (Q1) 457 (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 69** 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **159**

2-Cloro-6-((4-Boc-piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (200 mg) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina **7** siguiendo el Procedimiento General A seguido de retirada de Boc con HCl 1 N en dioxano para generar **159** después de purificación por HPLC en fase inversa. MS (Q1) 413 (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 70** 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **160**

2-Cloro-6-((4-Boc-piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidina (200 mg) se usó en el Procedimiento General A seguido de retirada de Boc con HCl 1 N en dioxano para generar **160** después de purificación por HPLC en fase inversa. MS (Q1) 372 (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 71** 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **161**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **161**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,53-2,55 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,14 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,70-3,73 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,77-3,79 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,00 (s a, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,83 (s, H, ArH), 8,39 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 491,23

**Ejemplo 72** 2-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **162**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparadas mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con ácido 4-metoxi-3-piridinaborónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **162**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,67-2,69 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,81 (s 3H, CH<sub>3</sub>), 3,29-3,31 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,84- 3,86 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,00-4,02 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 6,91 (d, H, ArH, J = 5,81 Hz), 7,33 (s, H, ArH), 8,52 (d, H, ArH, J = 5,83 Hz), 8,85 (s, H, ArH). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 505,17

**Ejemplo 73** 2-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida **163**

Una mezcla de 1-BOC-piperazina (387 mg), 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,43 ml) y trietilamina (0,58 ml) en cloroformo se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir éster de terc-butilo del ácido 4-dimetilcarbamoilmetil-piperazina-1-carboxílico (558 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol proporcionó N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-acetamida, que se aisló como la sal de clorhidrato.

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (Ejemplo 3) y N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-acetamida usando el Procedimiento General B-3 proporcionó 2-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-acetamida.

2-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-acetamida se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **163**. RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>): 2,61 (8H, b, CH<sub>2</sub>), 2,94 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,07 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,19 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,82 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,87-3,89 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4,01-4,04 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4,60 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6,56 (1H, d (J = 9,03), ar), 7,26 (1H, s, ar), 8,45 (1H, dd (J = 8,45, 2,29), ar), 9,15 (1H, d (J = 1,78), ar). MH<sup>+</sup> = 497,21

**Ejemplo 74** 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **165**

2-Cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidina (1 equiv.), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 equiv.) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 equiv.) en solución acuosa de KOAc 1 M (3 equiv.) y un volumen igual de acetonitrilo (3 equiv.) se calentó a 140 °C en un reactor de microondas sellados herméticamente durante 12 min. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentró y la mezcla en bruto se purificó por HPLC en fase inversa para producir 34 mg de **165**. MS (Q1) 476 (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 75** 4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida **166**

La dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 45) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **166**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,54-2,56 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,82 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 3,28-3,30 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,86-3,88 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,01-4,03 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,62 (s a, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,55 (d, H, ArH, J = 8,53 Hz), 7,26 (s, H, ArH), 8,44 (dd, H, ArH, J = 8,64 Hz, 2,2 Hz), 9,13 (d, H, ArH, J = 1,9 Hz). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 483,36

**Ejemplo 76** 2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina **167**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridina mediante el Procedimiento General A.

La purificación sobre sílice proporcionó el compuesto **167**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,64-2,66 (m, 4H, 2x CH<sub>2</sub>), 2,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,27-3,29 (m, 4H, 2x CH<sub>2</sub>), 3,81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,87-3,89 (m, 4H, 2x CH<sub>2</sub>), 3,95-3,97 (m, 4H, 2x CH<sub>2</sub>), 7,14 (s, H, ArH), 7,22 (d, H, ArH, J = 8,09 Hz), 8,55 (dd, H, ArH, J = 8,01 Hz, 2,18 Hz), 9,49 (d, H, ArH, J = 1,87 Hz). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 489,29

**Ejemplo 77** 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbonitrilo **170**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con el éster de pinacol del ácido 3-cianopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó **170**. (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): 2,68-2,71 (4H, m, CH<sub>2</sub>),

2,81 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,30-3,32 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,90-3,92 (6H, m, CH<sub>2</sub>), 4,06-4,08 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 7,35 (1H, s, ar), 8,92 (1H, d (J = 2,09), ar), 8,96-8,97 (1H, m, ar), 9,81 (1H, d (J = 2,03), ar). MH<sup>+</sup> 500,20

Ejemplo 78 2-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,2-dimetilpropanamida **171**

5 A una mezcla de diclorometano (10 ml), bicarbonato sódico acuoso (2 M, 10 ml), y carbonato sódico acuoso (2 M, 10 ml) se añadió clorhidrato de metilamina (300 mg) a 0 °C. A esto se añadió bromuro de 2-bromoisobutirilo (0,50 ml) con agitación vigorosa. Después de 2 horas el tratamiento convencional proporcionó 2-bromo-2,N-dimetilpropionamida (548 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

10 Una mezcla de 2-bromo-2,N-dimetil-propionamida (312 mg), 1-BOC- piperazina (323 mg) y óxido de plata (800 mg) se agitó en tolueno (5 ml) a reflujo. Después de 24 horas la mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de celite, se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir el éster de terc-butilo del ácido 4-(1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-piperazina-1-carboxílico (461 mg). La retirada del grupo BOC con HCl proporcionó N-metil-2-piperazin-1-il-isobutiramida, que se aisló como la sal de clorhidrato.

15 La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (Ejemplo 3) y N-metil-2-piperazin-1-il-isobutiramida usando el Procedimiento General B-3 proporcionó 2-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-N-metil-isobutiramida.

20 2-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-N-metil-isobutiramida se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **171**. (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): 1,21 (6H, s, ar), 2,56 (8H, b, CH<sub>2</sub>), 2,80 (3H, d (J = 5,03), CH<sub>3</sub>), 3,82 (2H, s, ar), 3,87-3,89 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4,01-4,04 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4,61 (1H, s, NH), 6,56 (1H, d (J = 8,40), ar), 7,15 (1H, d, ar), 8,45-8,47 (1H, m, ar), 9,15 (1H, s, ar). MH<sup>+</sup> 511,52

Ejemplo 79 2-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida **172**

25 2-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-acetamida (Ejemplo 80) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-ilo)-pirimidin-2-ilamina mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **172**. (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): 2,61 (8H, s, CH<sub>2</sub>), 2,94 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,07 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,19 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,82 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,87 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4,01 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 5,19 (2H, s, NH), 7,26 (1H, s, ar), 9,28 (2H, s, ar). MH<sup>+</sup> 498,37

30 Ejemplo 80 2-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,2-dimetilpropanamida **173**

35 2-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 88) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **173**. RMN 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>): 2,56 (6H, b, CH<sub>3</sub>), 2,80 (3H, d (J = 4,93), CH<sub>3</sub>), 3,83 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,88 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4,03 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 5,19 (2H, s, NH), 7,26 (1H, s, ar), 9,28 (2H, s, ar). MH<sup>+</sup> 512,37

Ejemplo 81 N,N-dimetil-2-(4-((2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)acetamida **174**

40 2-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-acetamida (Ejemplo 80) se hizo reaccionar con 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **174**. (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): 2,54 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 2,55 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,87 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,00 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,12 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,76 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,81-3,83 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,96-3,99 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 7,16 (1H, m, ar), 7,23 (1H, s, ar), 8,48 (1H, dd (J = 8,06,2,23), ar), 9,43 (1H, d (J = 1,87), ar). MH<sup>+</sup> 496,37

Ejemplo 82 4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida **175**

45 La dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 45) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **175**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,57-2,59 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,85 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 3,31-3,33 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,89-3,92 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,04-4,06 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,27 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,29 (s, H, ArH), 9,30 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 484,35

50 Ejemplo 83 2-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **176**

A 2-isopropilimidazol (28 mg) en N,N-dimetilformamida seca (1 ml) se añadió hidruro sódico (10 mg, dispersión en aceite mineral al 60 %). Después de 30 minutos, se añadió 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, y la mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 45 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó

con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir **176**. RMN (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): 1,19 (1H, s, CH), 1,30 (6H, d (J = 6,84), 2,61-2,63 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 2,74 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,23-3,25 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,79 - 3,82 (6H, m, CH<sub>2</sub>), 3,92-3,94 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 6,92 (1H, s, ar), 7,18 (1H, s, ar), 7,66 (1H, d (J = 1,49), ar). MH<sup>+</sup> 506,30

5 Ejemplo 84 N,2-dimetil-2-(4-((2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propanamida **177**

10 2-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-N-metil-isobutiramida (Ejemplo 88) se hizo reaccionar con 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridina mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **177**. RMN (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): 1,27 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 2,58 (8H, b, CH<sub>2</sub>), 2,65 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,82 (3H, d (J = 4,97), CH<sub>3</sub>), 3,86 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,90-3,92 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4,06- 4,09 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 7,21 (1H, b, NH), 7,26 (1H, d (J = 8,23), ar), 7,33 (1H, s, ar), 8,58 (1H, dd (J = 8,07, 2,17), ar), 9,53 (1H, d (J = 1,80), ar). MH<sup>+</sup> 510,24

Ejemplo 85 1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona **178**

15 1-(4-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona (60 mg) se hizo reaccionar con 34 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General A. El producto se purificó por HPLC en fase inversa para producir 6,9 mg de **178**. MS (Q1) 485,1 (M)<sup>+</sup>

Ejemplo 86 1-(4-((2-(6-aminopirimidin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona **179**

20 La sal de HCl de 2-cloro-7-metil-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (300 mg) se hizo reaccionar con ácido glicólico mediante el Procedimiento General B para dar 306 mg de 1-(4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona.

25 1-(4-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona (60 mg) se hizo reaccionar con 34 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento General A. El producto se purificó por HPLC en fase inversa para producir 23 mg de **179**. MS (Q1) 484,1 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo 87 1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona **180**

30 2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído del Procedimiento General D-2 (720 mg) se hizo reaccionar con Boc-piperazina mediante el Procedimiento General B-4 para generar 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g) se convirtió mediante el Procedimiento General D en la sal de HCl de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina. La 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina (600 mg) se hizo reaccionar con ácido glicólico mediante el Procedimiento General B a 1-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona. La 1-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona (265 mg) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General A para dar **180**. MS (Q1) 471,2 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo 88 1-(4-((2-(6-aminopirimidin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona **181**

40 1-(4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona (265 mg) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento General A para dar 16,5 mg de **181**. MS (Q1) 470,2 (M)<sup>+</sup>

Ejemplo 89 (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona **182**

45 2-Cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina (600 mg) se hizo reaccionar con ácido láctico mediante el Procedimiento General B para dar (S)-1-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona.

(S)-1-(4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (265 mg) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General A para dar 64 mg de **182**. MS (Q1) 485,2 (M)<sup>+</sup>.

50 Ejemplo 90 (S)-1-(4-((2-(6-aminopirimidin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona **183**

(S)-1-(4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (265 mg) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento General A para dar 113 mg de **183**. MS (Q1) 484,3 (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 91** N-(5-(6-((4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida **184**

1-(4-((2-(6-Aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etanona (110 mg) se hizo reaccionar con 80 µl de anhídrido acético en 500 µl de piridina durante una noche a 40 °C para dar N-(5-(4-morfolino-6-((4-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acetilo)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida. Este compuesto intermedio se sometió al mar y su inicio procedimiento D para retirar el grupo protector THP y proporcionar 6,3 mg de **184** después de la purificación. MS (Q1) 512,3 (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 92** 1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona **185**

El 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo del Procedimiento General B-3 (800 mg) se convirtió en la sal de HCl de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina mediante el Procedimiento General D.

2-Cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (630 mg) se hizo reaccionar con ácido glicólico mediante el Procedimiento General B para dar 1-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona.

1-(4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona (730 mg) se hizo reaccionar con 17 mg ácido para-toluenosulfónico y 245 µl de 3,4-dihidro-2H-pirano en acetato de etilo durante una noche para producir 1-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etanona.

1-(4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etanona (250 mg) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General A para generar 1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etanona.

1-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etanona (75 mg) se sometió a Procedimiento General D para retirar el grupo protector y proporcionar 12,4 mg de **185** después de la purificación. MS (Q1) 471,2 (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 93** 1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona **186**

La 1-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etanona preparada mediante el Procedimiento General B-3 (250 mg) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento General A para dar 1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etanona.

1-(4-((2-(6-Aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etanona (75 mg) se sometió al Procedimiento D para retirar el grupo protector y proporcionar 3,1 mg de **186** después de la purificación. MS (Q1) 470,2 (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 94** 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirazin-2-amina **187**

2-Cloro-6-((4-metanosulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (75 mg) se hizo reaccionar con el éster de pinacol del ácido 5-aminopirazina-2-borónico siguiendo el Procedimiento General A para dar 20 mg de **187** siguiendo purificación por HPLC en fase inversa. MS (Q1) 491 (M)<sup>+</sup>

**Ejemplo 95** 2-(5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno [3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilamino)etanol **188**

2-Cloro-6-((4-metanosulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) se hizo reaccionar con ácido 2-fluoropiridina-5-borónico siguiendo el Procedimiento General A. Una mitad del material en bruto se calentó en el microondas con exceso de hidroxilamina en DMF para dar **188** después de purificación por HPLC en fase inversa. MS (Q1) 534 (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 96** 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ol **189**

La 2-cloro-6-((4-metanosulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, (100 mg) se usó en el Procedimiento General A usando ácido 2-metoxipiridina-5-borónico como el ácido borónico. El compuesto en bruto resultante (60 mg) se trató con 1 ml de HBr al 48 % en ácido acético y se calentó a 125 °C durante 6 min en el microondas. La 2-hidroxi piridina se extrajo en acetato de etilo y se lavó con agua. Después de la evaporación de la fase orgánica el compuesto en bruto se purificó mediante purificación con HPLC en fase inversa para producir 17 mg de **189**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,67 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,30 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,87-3,89 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 3,98-4,00 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 6,65 (d, H, ArH, J = 10,27 Hz), 7,25 (s, H, ArH) 8,50-8,53 (m, 2H, 2 x ArH), 11,6 (s a, H, OH). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 491,22

**Ejemplo 97** 5-(6-((1-metilpiperidin-4-il-N-metilamino)metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **190**

N-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,1-dimetilpiperidin-4-amina siguiendo el Ejemplo 115 (0,23 mmol) se hizo reaccionar usando el Procedimiento General A: Acoplamiento de Suzuki para dar **190** (sal de TFA) con un rendimiento de un 5 % después de purificación por HPLC en fase inversa. MS (Q1) 469 (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 98** 5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **191**

La 2-cloro-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina del Ejemplo 133 (2,24 mmol) se hizo reaccionar usando el Procedimiento General A: Acoplamiento de Suzuki Coupling que se trató retirando el precipitado por filtración, disolviéndolo en HCl 1 M, basificación de la fase acuosa resultante con NaHCO<sub>3</sub>, extracción con EtOAc y DCM, secando sobre MgSO<sub>4</sub>, y concentrando al vacío para dar **191** con un rendimiento de un 88 % (no es necesaria purificación adicional). MS (Q1) 505 (M) +.

**Ejemplo 99** (S)-1-((S)-4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona **193**

El 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (200 mg) se usó de acuerdo con el Procedimiento General B-3 con (S)-4-N-tritil-2-metil-piperazina. El producto en bruto se disolvió a continuación en 10 ml de metanol y se hizo reaccionar con 0,5 ml de HCl concentrado durante varias horas antes de basificar con NaOH y extraer en EtOAc. Después de la evaporación la mezcla de reacción en bruto que contiene 200 mg de 2-cloro-6-(((S)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido láctico mediante el Procedimiento General B-2. Se hicieron reaccionar 120 mg de (S)-1-((S)-4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona con 88 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento General A para dar 19,6 mg de **193**. MS (Q1) 498,3 (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 100** 2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **194**

La 2-Cloro-6-((4-metanosulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con el éster de pinacol del ácido 2-picolina-5-borónico a en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y trituración con éter dio **194**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,63 (3H, s), 2,67-2,71 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,89 (2H, s), 3,89-3,93 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,23 (1H, d, J = 8,1), 7,35 (1H, s), 8,55 (1H, dd, J = 8,1, 2,1), 9,50 (1h, d, J = 2,1). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 489,24 (95 %)

**Ejemplo 101** N-metil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **195**

La 2-cloro-6-((4-metanosulfonil-piperazin-1-il)metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridin-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (Kumar *et al.* (2003) J. Label Compd. Radiopharm., 46: 1055-1065) mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **195** (observar el grupo BOC escindido durante la reacción de Suzuki). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,66-2,68 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,28-3,30 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,86-3,88 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 4,00-4,02 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,12 (s, H, NH), 6,57 (d, H, ArH, J = 9,03 Hz), 7,26 (s, H, ArH), 8,62 (d, H, ArH, J = 9,04 Hz), 9,00 (s, H, ArH). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 504,33

**Ejemplo 102** N-metil-N-(5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida **196**

N-metil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **195** (1 equiv.) se agitó con cloruro de acetilo (1 equiv.) y NEt<sub>3</sub> (1 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (10 ml) a T.A. durante una noche. El tratamiento con agua/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la purificación a continuación sobre sílice proporcionó **196** (28 %). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,69-2,70 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,31 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,88-3,90 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 4,04-4,07 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,33 (s, H, ArH), 7,39 (m, H, ArH), 8,70 (dd, H, ArH, J = 6,08 Hz, 2,3 Hz), 9,47 (d, H, ArH, J = 2,12 Hz). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 546,34

**Ejemplo 103** 5-(6-((1-metilpiperidin-4-ilamino)N-metilaminometil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **197**

N-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,1-dimetilpiperidin-4-amina siguiendo el Ejemplo 115 (0,23 mmol) se hizo reaccionar usando el Procedimiento General A: Acoplamiento de Suzuki para dar **197** (sal de TFA) con un rendimiento de un 15 % después de purificación por HPLC en fase inversa. MS (Q1) 453 (M)<sup>+</sup>

**Ejemplo 104** N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilo)formamida **199**

A una solución de **236** (1,0 equiv.) en ácido fórmico al 96 % (0,07 M) a 0 °C se añadieron 60 equiv. de anhídrido acético. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta t.a. y se agitó durante 60 h. Se añadió agua/metanol (1:1) y la

mezcla se concentró para producir el compuesto intermedio en bruto. Este compuesto intermedio se purificó por HPLC en fase inversa para producir 5 mg de **199**. MS (Q1) 502 (M<sup>+</sup>).

Ejemplo 105 N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-il)formamida **200**

- 5 A una solución de **221** del Ejemplo 138 (1,0 equiv.) en ácido fórmico al 96 % (0,01 M) a 0 °C se añadieron 60 equiv. de anhídrido acético. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta t.a. y se agitó durante 60 h. Se añadió agua/metanol (1:1) y la mezcla se concentró para producir el compuesto intermedio en bruto. Este compuesto intermedio se purificó por HPLC en fase inversa para producir 3 mg de **200**. MS (Q1) 519 (M<sup>+</sup>).

10 Ejemplo 106 (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona **201**

2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (495 mg) se hizo reaccionar con Boc-piperazina mediante el Procedimiento General B-3 para dar 4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

- 15 El 4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (777 mg) se sometió al Procedimiento General E para dar la sal de HCl de 2-cloro-7-metil-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina. La sal de HCl de 2-cloro-7-metil-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (590 mg) se hizo reaccionar con ácido láctico mediante el Procedimiento General B-2 para dar (S)-1-(4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona.

- 20 La (S)-1-(4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona (60 mg) se hizo reaccionar con 50 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General A para dar 10 mg de **201**. MS (Q1) 499,3 (M<sup>+</sup>).

Ejemplo 107 (S)-1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona **202**

- 25 La (S)-1-(4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona (60 mg) se hizo reaccionar con 50 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento General A para dar 67,3 mg de **202**. MS (Q1) 498,3 (M<sup>+</sup>).

Ejemplo 108 (S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(2-metoxipirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona **203**

- 30 La (S)-1-(4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona (60 mg) se hizo reaccionar con 35 mg de ácido 2-metoxipirimidin-5-il-5-borónico mediante el Procedimiento General A para dar 7,2 mg de **203**. MS (Q1) 514,3 (M<sup>+</sup>).

Ejemplo 109 (S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona **204**

- 35 La (S)-1-(4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona (60 mg) se hizo reaccionar con 35 mg de ácido 6-metoxipiridin-3-il-3-borónico mediante el Procedimiento General A para dar 51,7 mg de **204**. MS (Q1) 513,3 (M<sup>+</sup>).

Ejemplo 110 (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona **207**

- 40 La 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (600 mg) se hizo reaccionar con ácido láctico mediante el Procedimiento General B para dar (S)-1-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona.

La (S)-1-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona (61 mg) se hizo reaccionar con 51 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General A para dar 34,2 mg de **207**. MS (Q1) 485,3 (M<sup>+</sup>).

- 45 Ejemplo 111 (S)-1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona **208**

La (S)-1-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona (61 mg) se hizo reaccionar con 50 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento General A para dar 63,4 mg de **208**. MS (Q1) 484,3 (M<sup>+</sup>).

50

Ejemplo 112 (S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona **209**

La (S)-1-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona (61 mg) se hizo reaccionar con 35 mg de ácido 2-metoxipirimidin-5-il-5-borónico mediante el Procedimiento General A para dar 33,3 mg de **209**. MS (Q1) 500,3 (M)<sup>+</sup>

Ejemplo 113 (S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona **210**

La (S)-1-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona (61 mg) se hizo reaccionar con 35 mg de ácido 6-metoxipiridin-3-il-3-borónico mediante el Procedimiento General A para dar 39,4 mg de **210**. MS (Q1) 499,3 (M)<sup>+</sup>

Ejemplo 114 N,1-dimetil-N-((4-morfolino-2-(6-aminopiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina **214**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (0,5 g, 1,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añadió N,1-dimetilpiperidin-4-amina (0,3 g, 2,3 mmol) y AcOH (100 µl, 1,8 mmol). Después de agitar 10 min a temperatura ambiente, se añadió Na(OAc)<sub>3</sub>BH (0,5 g, 2,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (95:5; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH). Una porción del compuesto intermedio purificado (0,3 mmol) se acopló siguiendo el Procedimiento General A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina para proporcionar **214** después de purificación por HPLC en fase inversa (25 mg). MS (Q1) 454 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo 115 N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-ilo)acetamida **215**

El Compuesto **221** del Ejemplo 138 (1,0 equiv.) se trató con 60 equiv. de cloruro de acetilo en piridina (~0,1 M) a 80 °C. La reacción se agitó hasta que era completa. Se añadió agua/metanol (1:1) y la mezcla se concentró para producir el compuesto intermedio en bruto. Este compuesto intermedio se purificó por HPLC en fase inversa para producir 13 mg de **215**. MS (Q1) 533 (M)<sup>+</sup>

Ejemplo 116 5-(6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **216**

2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (0,58 g) y 1,3 equiv. de BOC-piperazina se disolvieron en 10 ml de 1,2-DCE y se añadió 1,0 equiv. de AcOH. Después de agitar la mezcla de reacción durante 15 minutos se añadieron 1,2 equiv. de triacetoxiborohidruro sódico y la solución se agitó 24 horas a temperatura ambiente. La reacción completa se confirmó por LCMS y la solución se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat., se extrajo con diclorometano, y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos) para dar 880 mg del compuesto **A** (rendimiento de un 97 %). El Compuesto **A** se disolvió en 8 ml de diclorometano y 2 ml de MeOH seguido de la adición de 10 ml de HCl 4 N/Dioxano y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora momento en el que se confirmó la desprotección de BOC por LCMS y los disolventes se retiraron al vacío. Este material se disolvió en 20 ml de diclorometano y 1,3 equiv. de Et<sub>3</sub>N y se enfrió a 0 °C antes de añadir 1,2 equiv. de MeO<sub>2</sub>SCI y se dejó en agitación a temp ambiente durante 1 hora seguido de la adición de otros 5,2 equiv. Et<sub>3</sub>N y 1,2 equiv. MeO<sub>2</sub>SCI y se agitó durante otras 2 horas. La reacción se consideró completa por LCMS y la reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 0,84 g de 2-cloro-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (rendimiento global de un 97 %). MS (Q1) 447 (M)<sup>+</sup>.

2-Cloro-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (0,24 mmol) se hizo reaccionar usando el Procedimiento General A: Acoplamiento de Suzuki para dar **216** (sal de TFA) con un rendimiento de un 42 % después de purificación por HPLC en fase inversa. MS (Q1) 504 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo 117 N-((2-(2-aminopiridin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil(N-1-metilsulfonil)piperidin-4-amina **218**

(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-metil-amina (Ejemplo 137) se hizo reaccionar con éster de pinacol del ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **218**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,60-1,70 (2H, a), 1,71-1,81 (2H, m), 1,94-1,98 (2H, m a), 2,39 (3H, s), 2,61-2,73 (2H + 1H, m), 2,79 (3H, s), 3,86-3,90 (4H, m), 3,86-3,90 (2H, m), 3,94 (2H, s), 4,03-4,07 (4H, m), 4,65 (2H, a), 6,58 (1H, d, J = 8,6), 7,28 (1H, s, con pico de CHCl<sub>3</sub>), 8,48 (1H, d, J = 8,6), 9,17 (1H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 518,4 (33 %)

Ejemplo 118 N-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil(N-1-metilsulfonil)piperidin-4-amina **219**

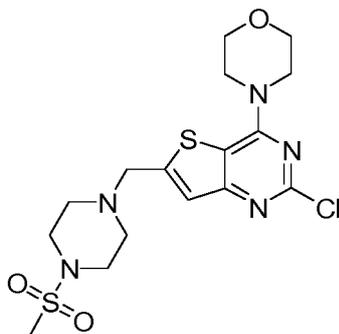
5 (2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-metil-amina (Ejemplo 137) se hizo reaccionar con ácido 2,4-dimetoxipirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **219**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,60-1,70 (2H, a), 1,71-1,81 (2H, m), 1,94-1,98 (2H, m a), 2,39 (3H, s), 2,61-2,73 (2H + 1H, m), 2,79 (3H, s), 3,86-3,90 (4H, m), 3,86-3,94 (2H, m), 3,94 (2H, s), 4,03-4,07 (4H, m), 7,31 (1H, s), 8,94 (1H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 564,38 (100 %)

Ejemplo 119 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil(N-1-metilsulfonil)piperidin-4-amina **220**

10 La aminación reductora de 1-metanosulfonil-piperidin-4-ona (331 mg) con (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-amina (430 mg) en condiciones convencionales seguido de tratamiento acuoso y purificación sobre sílice proporcionó (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-metil-amina (520 mg).

15 La (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-metil-amina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **220**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,60-1,70 (2H, a), 1,71-1,81 (2H, m), 1,94-1,98 (2H, m a), 2,39 (3H, s), 2,61-2,73 (2H+1H, m), 2,79 (3H, s), 3,86-3,90 (4H, m), 3,86-3,90 (2H, m), 3,94 (2H, s), 4,03-4,07 (4H, m), 5,23 (2H, a), 7,28 (1H, s, con pico de CHCl<sub>3</sub>), 9,30 (1H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 519,41

Ejemplo 120 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **221**



20 2-Cloro-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General B para dar, después de la purificación mediante HPLC en fase inversa, 10 mg de **221**. MS (Q1) 491 (M<sup>+</sup>).

Ejemplo 121 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **222**

25 La 2-cloro-6-((4-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina, (preparada en el Ejemplo 153) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General E para dar, después de la purificación mediante HPLC en fase inversa, 4 mg de 5-(6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina. MS (Q1) 475 (M<sup>+</sup>)

30 Ejemplo 122 N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida **223**

El compuesto **236** (1,0 equiv.) se trata con 10 equiv. de piridina en cloruro de acetilo (~0,1 M) a 80 °C. La reacción se agita hasta que es completa. Se añadió agua/metanol (1:1) y la mezcla se concentró para producir el compuesto intermedio en bruto. Este compuesto intermedio se purificó por HPLC en fase inversa para producir 14 mg de **223**. MS (Q1) 516 (M<sup>+</sup>)

35 Ejemplo 123 2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **225**

40 La 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **225**. RMN (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): 2,68 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 2,81 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,30 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,85-3,88 (6H, m, CH<sub>2</sub>), 4,00-4,03 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4,06 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4,09 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 7,33 (1H, s, ar), 8,93 (1H, s, ar). MH<sup>+</sup> = 536,30

**Ejemplo 124** (5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)furan-2-ilo)metanol **226**

La 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con ácido 5-formil-2-furanoborónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó 5-[6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-furan-2-carbaldehído.

El tratamiento de 5-[6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-furan-2-carbaldehído con borohidruro sódico en metanol proporcionó **226**. RMN (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): 2,67 (4H, t (J = 4,81), CH<sub>2</sub>), 2,81 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,30 (4H, t (J = 4,72), CH<sub>2</sub>), 3,87-3,89 (6H, m, CH<sub>2</sub>), 4,00-4,03 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4,74 (2H, d (J = 6,11), CH<sub>2</sub>), 6,46 (1H, d (J = 3,32), ar), 7,18 (1H, d (J = 3,29), ar), 7,36 (1H, s, ar). MH<sup>+</sup> 494,16

**Ejemplo 125** 2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno [3,2-d]pirimidina **227**

La 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con ácido 2-metoxi-5-piridinoborónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **227**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,67-2,69 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,29 3,31 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,86 - 3,89 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 4,01-4,05 (m, 7H, 2 x CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 6,80 (d, H, ArH, J = 8,56 Hz), 7,30 (s, H, ArH), 8,57 (dd, H, ArH, J = 8,64 Hz, 2,31 Hz), 9,23 (d, H, ArH, J = 2,22 Hz). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 505,15

**Ejemplo 126** (5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)tiofeno-2-il)metanol **229**

La 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con ácido 5-formil-2-tiofenoborónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó 5-[6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-tiofeno-2-carbaldehído.

El tratamiento de 5-[6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-tiofeno-2-carbaldehído con borohidruro sódico en metanol proporcionó **229**. RMN (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): 2,67 (4H, t (J = 4,81), CH<sub>2</sub>), 2,81 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,30 (4H, t (J = 3,78), CH<sub>2</sub>), 3,86-3,89 (6H, m, CH<sub>2</sub>), 4,01-4,03 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4,86 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7,02 (1H, d (J = 3,77), ar), 7,30 (1H, b, ar), 7,82 (1H, b, ar). MH<sup>+</sup> 510,24

**Ejemplo 127** 2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina **230**

La 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con el este de pinacol del ácido 3-metoxipiridina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **230**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,65-2,67 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,27-3,30 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,88-3,90 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,96-3,99 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,16 (s, H, ArH), 8,20 (m, H, ArH), 8,37 (m, H, ArH), 9,23 (s, H, ArH). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 505,17

**Ejemplo 128** (5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanol **232**

La 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con ácido 5-formilpiridinoborónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó 5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-ilo)nicotinaldehído con una pureza de un 80 %.

5-(6-((4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)nicotinaldehído (95 mg) y triacetoxiborohidruro sódico (55 mg) en 1,2-dicloroetano seco (10 ml) se calentó a 40 °C durante una noche. A continuación se añadió una porción adicional de triacetoxiborohidruro sódico (49 mg) y el calentamiento continuó durante otras 4 h. El tratamiento con agua/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y a continuación la purificación sobre sílice proporcionó **232** (37 mg). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,65-2,67 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,27-3,30 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,88 - 3,91 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,97-4,0 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,17 (s, H, ArH), 8,67 (s, H, ArH), 8,69 (s, H, ArH), 9,55 (s, H, ArH). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 505,18

**Ejemplo 129** N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida **233**

A 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (120 mg) en DCM seco (3 ml) y trietilamina (1,5 equiv., 114  $\mu$ l) se añadió anhídrido acético (1,1 equiv., 57  $\mu$ l) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La extracción con diclorometano/salmuera y purificación sobre sílice proporcionó 66 mg de N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-il]-acetamida.

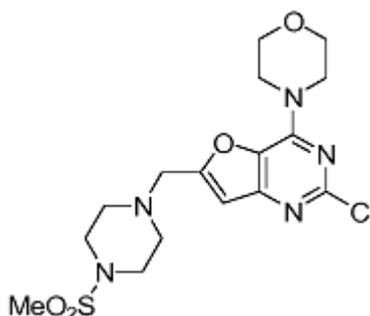
La 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-il]-acetamida mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y trituración con éter dio **233**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,25 (3H, s), 2,67-2,71 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,89 (2H, s), 3,89-3,93 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,35 (1H, s), 7,97 (1H, s a.), 8,28 (1H, d), 8,71 (1H, d), 9,30 (1H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 532,28 (100 %)

**Ejemplo 130** 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **234**

La 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **234**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,63-2,66 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,26-3,29 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,79 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,86-3,89 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,92-3,95 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,63 (s a, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,55 (d, H, ArH, J = 8,71 Hz), 7,11 (s, H, ArH), 8,44 (dd, H, ArH, J = 8,64 Hz, J = 2,25 Hz), 9,14 (d, H, ArH, J = 2,13 Hz). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 490,16

**Ejemplo 131** (5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanol **235**

A 60 mg del 5-[6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piridina-3-carbaldehído **241** (Ejemplo 158) en DMF seca se añadió triacetoxiborohidruro sódico (66 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante una noche. Después del tratamiento con cartucho SCX-2, la purificación sobre sílice y recristalización a partir de DCM/hexano proporcionó **235** (45 mg). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,80-1,90 (1H, a, OH), 2,67-2,71 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,89 (2H, s), 3,89-3,93 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 4,86 (2H, s), 7,35 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,71 (1H, s), 9,56 (1H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 505,17 (100 %)

**Ejemplo 132** 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **236**

Seguendo el Ejemplo 20, se disolvió el 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **39** (65 mg, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (9,7 ml) y se trató con sal de clorhidrato de 1-metanosulfonilpiperazina (69 mg, 1,4 equiv.), acetato sódico (28 mg, 1,4 equiv.) y ortoformiato de trimetilo (0,27 ml, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 12 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (62 mg, 1,2 equiv.) y mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 8 h. La mezcla de reacción se inactivó con de NaHCO<sub>3</sub> solución ac. saturada y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 2-cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro [3,2-d]pirimidina (70 mg, 68 %): MS (Q1) 416 (M<sup>+</sup>).

2-Cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento General E para dar, después de la purificación mediante HPLC en fase inversa, 22 mg de **236**. MS (Q1) 474 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 133** 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidina **237**

2-Cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 153) se hizo reaccionar con ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento General E para dar, después de la purificación mediante HPLC en fase inversa, 4 mg de **237**. MS (Q1) 490 (M).

**Ejemplo 134** 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbaldehído **238**

2-Cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 153) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridina-3-carbaldehído mediante el Procedimiento General E para dar, después de la purificación mediante HPLC en fase inversa, 11 mg de **238**. MS (Q1) 487 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 135** 2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidina **239**

2-Cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 153) se hizo reaccionar con 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridina mediante el Procedimiento General E para dar, después de la purificación mediante HPLC en fase inversa, 29 mg de **239**. MS (Q1) 489 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 136** 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **240**

La 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con éster de pinacol del ácido 2-amino-piridina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y trituración con éter dio **240**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,67-2,71 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,89 (2H, s), 3,89-3,93 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 4,60-4,65 (2H, s a.), 6,57 (1H, d, J = 8,6), 7,40 (1H, s), 8,45 (1H, dd, J = 8,6, 2,2), 9,17 (1H, d, J = 2,2). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 490,18 (100 %)

**Ejemplo 137** 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbaldehído **241**

La 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con éster de de pinacol del ácido 5-formilpiridina-3-borónico a en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y trituración con éter dio **241**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,67-2,71 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,89 (2H, s), 3,89-3,93 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,38 (1H, s), 9,18 (2H, m), 9,37 (1H, s), 10,25 (1H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 503,17 (100 %)

**Ejemplo 138** 2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **243**

La 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con el éster de pinacol del ácido 3-metoxipiridina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y trituración con éter dio **243**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,68-2,72 (4H, m), 2,82 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,90-3,94 (4H, m), 4,00 (3H, s), 4,05-4,10 (4H, m), 7,35 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,38 (1H, s), 9,26 (1H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 505,19 (100 %)

**Ejemplo 139** N,N-dimetil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **244**

La 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con el éster de pinacol del ácido 2-dimetilamino-pirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y trituración con éter dio **244**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,68-2,72 (4H, m), 2,82 (3H, s), 3,29 (6H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,90-3,94 (4H, m), 4,05-4,10 (4H, m), 7,31 (1H, s a.), 9,30 (2H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): 519,3 (100 %)

**Ejemplo 140** 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **246**

La 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con ácido 2-metoxi-5-pirimidina-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y trituración con éter dio **246**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,68-2,72 (4H, m), 2,82 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,90-3,94 (4H, m), 4,05-4,10 (4H, m), 4,12 (3H, s), 7,32 (1H, s a.), 9,48 (2H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 506,2 (100 %)

**Ejemplo 141** 1-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)urea **247**

A una solución de **236** (1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,1 M) a t.a. se añadió isocianato de clorosulfonilo (10 equiv.) gota a gota. La reacción se agitó durante 40 minutos, a continuación se concentró. Al residuo se añadió HCl 2 N y la mezcla se calentó a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se neutralizó con NaOH 6 M. La mezcla se concentró a continuación. El producto en bruto se purificó por HPLC en fase inversa para dar 6 mg de **247**. MS (Q1) 517 (M<sup>+</sup>)

**Ejemplo 142** 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-metilsulfonilamina **257**

A la 5-[6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-ilamina **240** (100 mg) en piridina (2 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (4 equiv., 60 µl) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas. La extracción con diclorometano/salmuera, purificación sobre sílice y trituración con DCM/éter dio **257** (23 mg). RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD): 2,56-2,59 (4H, m), 2,72 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,17-3,20 (4H, m), 3,74-3,79 (4H, m), 3,79 (2H, s), 3,92-3,95 (4H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,9), 7,19 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 8,9), 8,90 (1H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 568,27

**Ejemplo 143** 6-metil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **258**

6-Amino-3-bromo-2-metilpiridina (1 equiv.) se agitó con anhídrido de BOC (1,14 equiv.) y DMAP (1 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco a T.A. durante una noche. El tratamiento con agua/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y a continuación purificación sobre sílice proporcionó el compuesto deseado (51 %) para producir 5-bromo-6-metilpiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo.

El 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-6-metilpiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo se preparó a partir de 5-bromo-6-metilpiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo siguiendo un procedimiento de Kumar *et al.* (2003) J. Label Compd.

Radiopharm. 46: 1055-1065.

La 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-6-metilpiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **258**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,60-2,63 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,22-3,24 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,78-3,81 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 3,91-3,94 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,43 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,36 (d, H, ArH, J = 8,38 Hz), 7,22 (s, H, ArH), 7,98 (d, H, ArH, J = 8,41 Hz). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 504,22

Ejemplo 144 5-(4-morfolino-6-((4-N-isobutilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **259**

RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,14 (6H, (J = 6,74), CH<sub>3</sub>), 2,31-2,34 (1H, m, CH), 2,66-2,68 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 2,79 (2H, d (J = 6,55), CH<sub>2</sub>), 3,35-3,36 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,88 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3,89-3,92 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4,04-4,06 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4,68 (2H, b, NH<sub>2</sub>), 6,59 (1H, d (J = 8,05), ar), 7,28 (1H, s, ar), 8,49 (1H, d (J = 8,64), ar), 9,17 (1H, d (J = 1,86), ar). (M+H)<sup>+</sup> 532,35

Ejemplo 145 2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-fenilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **260**

6-(4-Bencenesulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (descrito anteriormente) se hizo reaccionar con 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-ilo)-pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **260**. RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,56-2,58 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,04 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,74-3,77 (6H, m, CH<sub>2</sub>), 3,88-3,91 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,98 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4,01 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 7,21 (1H, s, ar), 7,47-7,51 (2H, m, ar), 7,54-7,58 (1H, m, ar), 7,71 (2H, d (J = 7,13), ar), 8,84 (1H, s, ar). (M+H)<sup>+</sup> 598,28

Ejemplo 146 2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **261**

2-Cloro-6-(4-ciclopropanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 39) se hizo reaccionar con 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó el compuesto deseado. RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,01-1,04 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2,0-1,25 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2,30 (1H, m, CH), 2,67-2,70 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,39-3,41 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 2,87-3,88 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3,90 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4,03-4,05 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4,08 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4,11 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 7,36 (1H, s, ar), 8,95 (1H, s, ar).

Ejemplo 147 5-(6-(((S)-3-metil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **262**

A una solución de (S)-metilpiperazina (400 mg) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se añadió bicarbonato de di-terc-butilo (871 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo en diclorometano (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera (40 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para dar éster de terc-butilo del ácido (S)-3-metilpiperazina-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (669 mg, 84 %).

A una solución de ácido (S)-3-metilpiperazina-1-carboxílico (669 mg) y trietilamina (0,56 ml) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,28 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo en diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera (2 x 20 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para dar éster de terc-butilo del ácido (S)-4-metanosulfonil-3-metilpiperazina-1-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo pálido (924 mg, 99 %).

A una solución de éster de terc-butilo del ácido (S)-4-metanosulfonil-3-metilpiperazina-1-carboxílico (924 mg) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se añadió gota a gota HCl (6,65 ml de una solución 2 M en éter dietílico). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado formado se recogió a continuación por filtración y se secó para proporcionar la sal de clorhidrato de (S)-1-metanosulfonil-2-metilpiperazina en forma de un sólido de color blanco (583 mg, 82 %).

La sal de clorhidrato de (S)-1-metanosulfonil-2-metilpiperazina se hizo reaccionar con **10** (Ejemplo 3) mediante el Procedimiento General B-3. La purificación sobre sílice proporcionó 2-cloro-6-((S)-4-metanosulfonil-3-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

2-Cloro-6-((S)-4-metanosulfonil-3-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **262**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,34 (3 H, d, J 6,8, Me), 2,18-2,24 (1 H, m), 2,32-2,38 (1 H, m), 2,66-2,69 (1 H, m), 2,77 (3 H, s, Me), 2,80-2,84 (1 H, m), 3,19-3,23 (1 H, m), 3,50-3,53 (1 H, m), 3,64 (1 H, d, J 14,8, CH), 3,70 (1 H, d, J 14,8, CH), 3,80-3,84 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,91-3,95 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,01-4,05 (1 H, m), 4,58 (2 H, s, a, NH<sub>2</sub>), 6,49 (1 H, d, J 8,0, Ar), 7,20 (1 H, s, Ar), 8,38 (1 H, dd, J 8,0 y 2,3, Ar) y 9,07 (1 H, d, J 2,3, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 504,25

**Ejemplo 148** 5-(6-(((S)-3-metil-(4-N-metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **263**

2-Cloro-6-((S)-4-metanosulfonyl-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 179) se hizo reaccionar con éster de pinacol del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó el compuesto deseado. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,44 (3 H, d, J 6,8, Me), 2,28-2,34 (1 H, m), 2,41-2,44 (1 H, m), 2,75-2,80 (1 H, m), 2,89 (3 H, s, Me), 2,91-2,94 (1 H, m), 3,32-3,39 (1 H, m), 3,60-3,66 (1 H, m), 3,78 (1 H, d, J 14,8, CH), 3,82 (1 H, d, J 14,8, CH), 3,90-3,94 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,00-4,05 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,07-4,09 (1 H, m), 5,29 (2 H, s a, NH<sub>2</sub>), 7,30 (1 H, s, Ar) y 9,29 (2 H, s, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 505,12

**Ejemplo 149** 5-(6-(((2R,6S)-2,6-dimetil-(4-N-metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **264**

Al 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (1,5 g,) en etanol (30 ml) se añadió borohidruro sódico (1 g). Después de 4 horas la mezcla de reacción se inactivó con salmuera y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al aire para producir (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metanol (1,42 g).

A (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metanol (1,42 g) en tolueno (14 ml) calentado a 40 °C se añadió tribromuro de fósforo (0,16 ml) y la mezcla se calentó a continuación a 100 °C. Después de calentamiento durante 6 horas la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (1,40 g).

A una solución de cis-2,6-dimetil-piperazina (600 mg) y trietilamina (0,80 ml) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonylo (0,43 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo en diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera (2 x 20 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar (3S,5R)-1-metanosulfonyl-3,5-dimetil-piperazina en forma de un sólido de color blanco (817 mg, 81 %).

A una mezcla de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (380 mg) y (3S,5R)-1-metanosulfonyl-3,5-dimetil-piperazina (314 mg) en acetonitrilo (10 ml) se añadió carbonato potásico (620 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre diclorometano (20 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se redujeron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna para dar 2-cloro-6-((2S,6R)-4-metanosulfonyl-2,6-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina.

2-Cloro-6-((2S,6R)-4-metanosulfonyl-2,6-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **264**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,12 (6 H, d, J 7,0, Me), 2,49-2,52 (2 H, m), 2,71 (3 H, s, Me), 2,68-2,72 (2 H, m), 3,47-3,49 (2 H, m), 3,80-3,83 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,94-3,97 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,08 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 6,48 (1 H, d, J 8,0, Ar), 7,19 (1 H, s, Ar), 8,38 (1 H, dd, J 8,0 y 2,2, Ar) y 9,07 (1 H, d, J 2,2, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 518,26

**Ejemplo 150** 5-(6-(((2R,6S)-2,6-dimetil-(4-N-metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **265**

2-Cloro-6-((2S,6R)-4-metanosulfonyl-2,6-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 181) se hizo reaccionar con éster de pinacol del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **265**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,13 (6 H, d, J 7,0, Me), 2,48-2,53 (2 H, m), 2,71 (3 H, s, Me), 2,79-2,81 (2 H, m), 3,51-3,54 (2 H, m), 3,81-3,84 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,94-3,97 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,09 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 5,19 (2 H, s a, NH<sub>2</sub>), 7,20 (1 H, s, Ar) y 9,20 (2 H, s, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 519,34

**Ejemplo 151** 5-(4-morfolino-6-((1-O,O-S-tiomorfolin-4-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **266**

2-Cloro-6-((1-O,O-S-tiomorfolin-4-il)metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 193) se hizo reaccionar con 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **266**. RMN: (DMSO) 2,90-2,99 (8 H, m), 3,62-3,70 (4 H, m), 3,82 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,83-3,88 (4 H, m), 5,13 (2 H, s a, NH<sub>2</sub>), 6,57 (1 H, d, J 8,1, Ar), 7,07 (1 H, s, Ar), 8,13 (1 H, dd, J 8,1 y 2,0, Ar) y 8,72 (1 H, d, J 2,0, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 461,27

**Ejemplo 152** 5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **271**

A 2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) en DCM anhidro (2 ml) y trietilamina (1,5 equiv., 60 µl) a 0 °C se añadió cloruro de ciclopropanosulfonylo (1,1 equiv., 31 µl) y la mezcla de reacción se permitió que calentara a temperatura ambiente durante una noche. La extracción con DCM/salmuera y la purificación sobre sílice proporcionó 2-cloro-6-(4-ciclopropanosulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-7-metil-4-morfolin-4-il-

tieno[3,2-d]pirimidina (101 mg).

5 2-Cloro-6-(4-ciclopropanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y recristalización a partir de DCM/hexano caliente proporcionó **271**. RMN(CDCI<sub>3</sub>): 1,00-1,04 (2H, m), 1,18-1,22 (2H, m), 2,27-2,33 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,67-2,70 (4H, m), 3,38-3,41 (4H, m), 3,86 (2H, s), 3,39-3,41 (4H, m), 4,03-4,05 (4H, m), 5,23 (2H, a), 9,35 (2H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 531,29 (70 %)

Ejemplo 153 5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-fenilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **272**

10 A 2-Cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) en DCM anhidro (2 ml) y trietilamina (1,5 equiv., 60 µl) a 0 °C se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,3 equiv., 45,5 µl) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. La extracción con cloroformo/salmuera y la purificación sobre sílice proporcionó 2-cloro-6-(4-bencenosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (104 mg).

15 2-Cloro-6-(4-bencenosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y trituración con éter dio **272**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,45 (3H, s), 2,67-2,70 (4H, m), 3,10-3,15 (4H, a), 3,86 (2H, s), 3,39-3,41 (4H, m), 4,03-4,05 (4H, m), 5,23 (2H, a), 7,55-7,60 (2H, m), 7,62-7,65 (1H, m), 7,79 (2H, d, J = 8,6), 9,35 (2H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 567,27 (35 %)

20 Ejemplo 154 5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-isopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **273**

25 A 2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) en DCM anhidro (2 ml) y trietilamina (1,5 equiv., 60 µl) a 0 °C se añadió cloruro de isopropilsulfonilo (1,3 equiv., 45,5 µl) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. La extracción con cloroformo/salmuera y la purificación sobre sílice proporcionó 2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-6-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina (105 mg).

30 2-Cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-6-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina (105 mg) se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y recristalización a partir de DCM/hexano caliente proporcionó **273**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,37 (6H, d, J = 6,8), 2,44 (3H, s), 2,63-2,66 (4H, m), 3,18-3,25 (1H, m), 3,43-3,46 (4H, m), 3,86 (2H, s), 3,89-3,91 (4H, m), 4,03-4,05 (4H, m), 5,23 (2H, a), 9,35 (2H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 533,31 (40 %)

Ejemplo 155 N,1-dimetil-N-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]-2-amino-pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina **274**

35 La reacción entre el 2-cloro-4-morfolino-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (Ejemplo 3) y 1-metil-4-(metilamino)piperidina usando el Procedimiento General B-3 proporcionó (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina.

40 (2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **274**. RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,62-1,69 (2H, m), 1,80-1,83 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,45-2,55 (1H, m), 2,93-3,01 (2H, m), 3,88-3,90 (4H, m), 3,91 (2H, s), 4,00-4,02 (4H, m), 5,25 (2H, a, s), 7,24 (1H, s), 9,37 (1H, s). (M+H)<sup>+</sup> 455

Ejemplo 156 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida **275**

45 La 2-Cloro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con el éster de pinacol del ácido 2-cianopiridina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **275** como un componente secundario. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,68-2,72 (4H, m), 2,82 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,90-3,94 (4H, m), 4,05-4,10 (4H, m), 5,59 (1H, a), 7,38 (1H, s), 7,94 (1H, a), 8,30 (1H, d, J = 8.1), 8,86 (1H, d, J = 8,2), 9,60 (1H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 518,24 (100 %)

Ejemplo 157 5-(4-morfolino-6-((1-O,S-tiomorfolin-4-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **276**

50 El 1,1-dióxido de tiomorfolina se hizo reaccionar con **10** (Ejemplo 3) mediante el Procedimiento General B-3. La purificación sobre sílice proporcionó 2-cloro-6-((1-O,S-tiomorfolin-4-il)metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

2-Cloro-6-((1-O,S-tiomorfolin-4-il)metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con el éster de pinacol del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **276**. RMN (DMSO): 3,01-3,03 (4 H, m), 3,14-3,18 (4 H, m), 3,77-3,80 (4 H, m), 3,94-3,97 (4 H, m), 4,08

(2 H, s, CH<sub>2</sub>), 7,08 (2 H, s, NH<sub>2</sub>), 7,37 (1 H, s, Ar) y 9,11 (2 H, s, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 462,16

**Ejemplo 158** 5-(6-(((R)-3-metil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **277**

5 2-Cloro-6-((R)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 195) se hizo reaccionar con 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **277**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,34 (3 H, d, J 6,8, Me), 2,18-2,24 (1 H, m), 2,32-2,38 (1 H, m), 2,66-2,69 (1 H, m), 2,77 (3 H, s, Me), 2,80-2,84 (1 H, m), 3,19-3,23 (1 H, m), 3,50-3,53 (1 H, m), 3,64 (1 H, d, J 14,8, CH), 3,70 (1 H, d, J 14,8, CH), 3,80-3,84 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3,91-3,95 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,01-4,05 (1 H, m), 4,58 (2 H, s a, NH<sub>2</sub>), 6,49 (1 H, d, J 8,0, Ar), 7,20 (1 H, s, Ar), 8,38 (1 H, dd, J 8,0 y 2,3, Ar) y 9,07 (1 H, d, J 2,3, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 504,23

**Ejemplo 159** 5-(6-(((R)-3-metil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **278**

15 A una solución de (R)-metilpiperazina (400 mg) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se añadió bicarbonato de di-*terc*-butilo (871 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo en diclorometano (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera (40 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar el éster de *terc*-butilo del ácido (R)-3-metil-piperazina-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (669 mg, 84 %).

20 A una solución de ácido (R)-3-metil-piperazina-1-carboxílico (669 mg) y trietilamina (0,56 ml) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,28 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo en diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de salmuera (2 x 20 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar éster de *terc*-butilo del ácido (R)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazina-1-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo pálido (924 mg, 99 %).

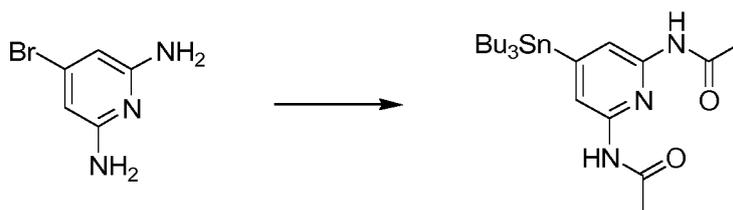
25 A una solución de éster de *terc*-butilo del ácido (R)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazina-1-carboxílico (924 mg) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se añadió gota a gota HCl (6,65 ml de una solución 2 M en éter dietílico). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado formado se recogió a continuación por filtración y se secó para proporcionar la sal de clorhidrato de (R)-1-metanosulfonil-2-metil-piperazina en forma de un sólido de color blanco (520 mg, 73 %).

30 La sal de clorhidrato de (R)-1-metanosulfonil-2-metil-piperazina se hizo reaccionar con **10** (Ejemplo 3) mediante el Procedimiento General B-3. La purificación sobre sílice proporcionó 2-cloro-6-((R)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

35 2-Cloro-6-((R)-4-metanosulfonil-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con el éster de pinacol del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **278**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,44 (3 H, d, J 6,8, Me), 2,28-2,34 (1 H, m), 2,41-2,44 (1 H, m), 2,75-2,80 (1 H, m), 2,89 (3 H, s, Me), 2,91-2,94 (1 H, m), 3,32-3,39 (1 H, m), 3,60-3,66 (1 H, m), 3,78 (1 H, d, J 14,8, CH), 3,82 (1 H, d, J 14,8, CH), 3,90-3,94 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,00-4,05 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4,07-4,09 (1 H, m), 5,29 (2 H, s a, NH<sub>2</sub>), 7,30 (1 H, s, Ar) y 9,29 (2 H, s, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 505,15

**Ejemplo 160** 4-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2,6-diamina **279**

40 2-Cloro-7-metil-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (2,38 mM) se añadió a tiometóxido sódico disuelto en 50 ml de tolueno en atmósfera de N<sub>2</sub> y se calentó a reflujo. La reacción se agitó a la temperatura de reflujo 24 horas y a continuación aparecía poco producto por LCMS. A esta mezcla de reacción se añadieron 50 ml de DMF para disolver el material de partida y de nuevo se calentó a reflujo durante dos horas. La formación completa del producto se confirmó por LCMS. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con éter, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío. Este producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM) proporcionando 7-metil-2-(metiltio)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina. MS (Q1) 445 (M<sup>+</sup>)



A 4-bromo-2,6-diaminopiridina en 20 ml de acético anhídrido se añadieron unas gotas de ácido sulfúrico y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 72 horas momento en el que la reacción era completa por LCMS. La

reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se disolvió en agua y se diluyó adicionalmente con NaHCO<sub>3</sub> Sat., se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío. A esto se añadieron 3,0 equiv. de bis(tributylestano), 0,02 equiv. de diclorobis (PPh<sub>3</sub>) Paladio II y 20 ml de tolueno. Esta mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1,5 horas y la reacción completa se confirmó por LCMS. Esto se cargó sobre columna de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Hexanos) para dar 0,28 g de 4-tributylestannil-2,6-diacetilaminopiridina.

7-Metil-2-(metiltio)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (0,29 mM) se añadió a 4-tributylestannil-2,6-diacetilaminopiridina disuelta en 10 ml de 1,2-DME seguido de la adición de dimetilsulfuro de Cu(I)Br y se agitó a temperatura ambiente durante diez minutos. Por último, se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 horas. La formación completa del producto se confirmó por LCMS. La reacción se diluyó con EtOAc, se extrajo 1X con agua y 1X con HCl 1 M. Las fases acuosas combinadas se basificaron con KOH al 10 % en p/p y se extrajeron el producto con EtOAc, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío. Este producto en bruto se disolvió en HCl 2 N y se calentó a reflujo durante 12 horas para retirar los grupos acetilo y después de concentración al vacío y purificación por HPLC se proporcionó **279**. MS (Q1) 506 (M<sup>+</sup>)

**Ejemplo 161** 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilo)piridina-2-carbonitrilo **280**

La 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada mediante el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con éster de pinacol del ácido 2-cianopiridina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **280**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,68-2,72 (4H, m), 2,82 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,90-3,94 (4H, m), 4,05-4,10 (4H, m), 7,38 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8.1), 8,84 (1H, d, J = 8,2), 9,75 (1H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 541,30 (50 %)

**Ejemplo 162** 5-(4-morfolino-6-((4-N-(tiofen-2-il)sulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **281**

A N-Boc-piperazina (500 mg) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (450 µl) y cloruro de 2-tiofenosulfonilo (530 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se repartió entre diclorometano y agua, se lavó con salmuera, los compuestos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los compuestos volátiles se retiraron al vacío para dar éster de terc-butilo del ácido 4-(2-tiofenosulfonil)-piperazina-1-carboxílico (759 mg).

El éster de terc-butilo del ácido 4-(2-tiofenosulfonil)-piperazina-1-carboxílico (759 mg) se disolvió en metanol (10 ml) y diclorometano (5 ml), se añadió HCl 2 M en éter dietílico (11,4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se enfrió en un baño de hielo, el precipitado resultante se filtró, se lavó con éster para producir la sal de clorhidrato de 4-(2-tiofenosulfonil)-piperazina (529 mg).

La sal de clorhidrato de 4-(2-tiofenosulfonil)-piperazina se hizo reaccionar con **10** (Ejemplo 3) mediante el Procedimiento General B-3. La extracción con cloroformo/salmuera y trituración con acetato de etilo caliente proporcionó 2-cloro-6-[4-(2-tiofenosulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (224 mg).

2-Cloro-6-[4-(2-tiofenosulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y recristalización a partir de DCM/hexano caliente proporcionó **281**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,68-2,72 (4H, m), 3,15-3,20 (4H, m), 3,85 (2H, s), 3,85-3,90 (4H, m), 4,00-4,04 (4H, m), 5,24 (2H, a), 7,18-7,20 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,57 (1H, m), 7,67 (1H, m), 9,29 (2H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 559,21 (100 %)

**Ejemplo 163** 5-(4-morfolino-6-((4-N-2-fluorofenilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **282**

A N-Boc-piperazina (500 mg) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (450 µl) y cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo (380 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se repartió entre diclorometano y agua, se lavó con salmuera, los compuestos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los compuestos volátiles se retiraron al vacío para dar éster de terc-butilo del ácido 4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-piperazina-1-carboxílico (891 mg).

El éster de terc-butilo del ácido 4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-piperazina-1-carboxílico (891 mg) se disolvió en metanol (10 ml) y diclorometano (5 ml), se añadió HCl 2 M en éter dietílico (12,9 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se enfrió en un baño de hielo, el precipitado resultante se filtró, se lavó con éster para producir la sal de clorhidrato de 4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-piperazina (600 mg).

La sal de clorhidrato de 4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-piperazina hizo reaccionar con **10** (Ejemplo 3) en el Procedimiento General B-3. La extracción con cloroformo/salmuera y la trituración con acetato de etilo caliente proporcionó 2-cloro-6-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (277 mg).

2-Cloro-6-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y recristalización a partir de DCM/hexano caliente proporcionó **282**. RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD): 2,53-2,56 (4H, m), 3,15-3,20 (4H, m), 3,75 (2H, s), 3,75-3,81 (4H, m), 3,89-3,93 (4H, m), 7,15 (1H, s), 7,14-7,25 (2H, m), 7,51-7,58 (1H, m), 7,71-7,77 (1H, m), 9,08 (2H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 571,22 (80 %)

**Ejemplo 164** 5-(6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **283**

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído (Procedimiento General D-2) y 4-metanosulfonil-piperidina (Ejemplo 34) usando el Procedimiento General B-3 proporcionó 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina.

2-Cloro-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **283**. RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,88-2,00 (2H, m), 2,04-2,20 (4H, m), 2,83-2,86 (4H, m), 3,13-3,20 (2H, m), 3,81 (2H, s), 3,88-3,90 (4H, m), 3,92-3,96 (4H, m), 5,25 (2H, a, s), 7,18 (1H, s), 9,37 (1H, s). (M+H)<sup>+</sup> 490

**Ejemplo 165** 5-(4-morfolino-6-((4-N-3-fluorofenilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **284**

A N-Boc-piperazina (500 mg) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (450 µl) y cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo (390 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se repartió entre diclorometano y agua, se lavó con salmuera, los compuestos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los compuestos volátiles se retiraron al vacío para dar éster de terc-butilo del ácido 4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazina-1-carboxílico (919 mg).

El éster de terc-butilo del ácido 4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazina-1-carboxílico (919 mg) se disolvió en metanol (10 ml) y diclorometano (5 ml), se añadió HCl 2 M en éter dietílico (12 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío para producir sal de clorhidrato de 4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazina (807 mg).

La sal de clorhidrato de 4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazina se hizo reaccionar con **10** (Ejemplo 3) en el Procedimiento General B-3. La extracción con cloroformo/salmuera y la trituración con acetato de etilo caliente proporcionó 2-cloro-6-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg).

2-Cloro-6-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y recristalización a partir de DCM/hexano caliente proporcionó **284**. RMN (DMSO): 2,55-2,58 (4H, m), 2,98-3,03 (4H, m), 3,73-3,77 (4H, m), 3,88 (2H, s), 3,90-3,94 (4H, m), 7,06 (2H, s a.), 7,32 (1H, s), 7,55-7,65 (2H, m), 7,70-7,75 (1H, m), 9,10 (2H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 571,20 (100 %)

**Ejemplo 166** 5-(4-morfolino-6-((4-N-(1-metilimidazol-4-ilo)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **285**

A N-Boc-piperazina (500 mg) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (450 µl) y cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo (524 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se repartió entre diclorometano y agua, se lavó con salmuera, los compuestos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los compuestos volátiles se retiraron al vacío para dar éster de terc-butilo del ácido 4-(1-metilimidazol-4-sulfonil)-piperazina-1-carboxílico (730 mg).

El éster de terc-butilo del ácido 4-(1-metilimidazol-4-sulfonil)-piperazina-1-carboxílico (730 mg) se disolvió en metanol (10 ml) y diclorometano (5 ml), se añadió HCl 2 M en éter dietílico (11 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío para producir sal de clorhidrato de 4-(1-metilimidazol-4-sulfonil)-piperazina (704 mg).

La sal de clorhidrato de 4-(1-metilimidazol-4-sulfonil)-piperazina se hizo reaccionar con **10** (Ejemplo 3) mediante el Procedimiento General B-3. La extracción con cloroformo/salmuera y la trituración con acetato de etilo caliente proporcionó 2-cloro-6-[4-(1-metilimidazol-4-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (93 mg).

2-Cloro-6-[4-(1-metilimidazol-4-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y recristalización a partir de DCM/hexano caliente proporcionó **285**. RMN (DMSO): 2,55-2,58 (4H, m), 2,98-3,03 (4H, m), 3,72 (3H, s), 3,73-3,77 (4H, m), 3,88 (2H, s), 3,90-3,94 (4H, m), 7,06 (2H, s a.), 7,32 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 1,3), 7,89 (1H, d, J = 1,3), 9,10 (2H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 557,24 (100 %)

**Ejemplo 167** 5-(4-morfolino-6-((4-N-4-fluorofenilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **286**

5 A N-Boc-piperazina (500 mg) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (450 µl) y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (564 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se repartió entre diclorometano y agua, se lavó con salmuera, los compuestos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y los compuestos volátiles se retiraron al vacío para dar éster de terc-butilo del ácido 4-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piperazina-1-carboxílico (937 mg).

10 El éster de terc-butilo del ácido 4-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piperazina-1-carboxílico (937 mg) se disolvió en metanol (10 ml) y diclorometano (5 ml), se añadió HCl 2 M en éter dietílico (13,6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío para producir sal de clorhidrato de 4-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piperazina (819 mg).

La sal de clorhidrato de 4-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piperazina se hizo reaccionar con **10** (Ejemplo 3) en el Procedimiento General B-3. La extracción con cloroformo/salmuera y la trituración con acetato de etilo caliente proporcionó 2-cloro-6-[4-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (85 mg).

15 2-Cloro-6-[4-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y recristalización a partir de DCM/hexano caliente proporcionó **286**. RMN (DMSO): 2,55-2,58 (4H, m), 2,98-3,03 (4H, m), 3,73-3,77 (4H, m), 3,88 (2H, s), 3,90- 3,94 (4H, m), 7,06 (2H, s a.), 7,32 (1H, s), 7,50-7,55 (2H, t), 7,80-7,84 (2H, m), 9,10 (2H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 570,23 (100 %)

**Ejemplo 168** 5-(4-morfolino-6-((4-(dimetilaminosulfonil)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **287**

25 Al éster de terc-butilo del ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (9,2 g) en diclorometano (170 ml), agitando a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (5,33 ml) y trietilamina (10,24 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo y agua. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se retiró al vacío para producir 14 g de éster de terc-butilo del ácido 4-metanosulfonil-piperidina-carboxílico.

30 Una mezcla de éster de terc-butilo del ácido 4-metanosulfonil-piperidina-carboxílico (2,82 g), tioacetato sódico (2,31 g) y DMF (40 ml) se agitó a 60 °C. Después de 4 horas la mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se retiraron al vacío. La mezcla resultante en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir éster de terc-butilo del ácido 4-acetilsulfonil-piperidina-1-carboxílico (1,8 g).

35 El éster de terc-butilo del ácido 4-acetilsulfonil-piperidina-1-carboxílico (400 mg) se agitó en ácido acético (3 ml) y agua (3 ml) a 0 °C. Se burbujeó cloro gaseoso a través de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua para producir un precipitado que se recogió por filtración para producir éster de terc-butilo del ácido 4-clorosulfonil-piperidina-1-carboxílico (295 mg).

40 A una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-clorosulfonil-piperidina-1-carboxílico (310 mg) en diclorometano agitando a 0 °C se añadió trietilamina (610 µl) y sal de HCl de dimetilamina (268 mg)). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y a continuación se inactivó con agua y se extrajo en diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se retiró al vacío para producir éster de terc-butilo del ácido 4-(morfolina-4-sulfonil)-piperidina-1-carboxílico (250 mg).

A una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-(dimetilamina-4-sulfonil)-piperidina-1-carboxílico en diclorometano (10 ml) y metanol (10 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 2 M en éter (2 µl). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Los disolventes se retiraron al vacío para producir sal de clorhidrato de 4-(piperidina-4-sulfonil)-dimetilamida.

45 La sal de clorhidrato de 4-(piperidina-4-sulfonil)-dimetilamida se hizo reaccionar con **10** (Ejemplo 3) en el Procedimiento General B-3. La extracción con cloroformo/salmuera y la trituración con acetato de etilo caliente proporcionó dimetilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-sulfónico.

50 La dimetilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-sulfónico se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y trituración con éter dio **287**. RMN (DMSO): 1,62-1,72 (2H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,10-2,18 (2H, m), 2,83 (6H, s), 3,20-3,26 (1H, m), 3,77-3,81 (4H, m), 3,85 (2H, s), 3,94-3,98 (4H, m), 7,05 (2H, s), 7,34 (1H, s), 9,11 (2H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 519,35 (100 %)

**Ejemplo 169** 5-(4-morfolino-6-((4-(dimetilaminosulfonil)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **288**

La del ácido dimetilamida 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-sulfónico (Ejemplo 204) se hizo reaccionar con éster de pinacol del ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación

sobre sílice y trituración con éter dio **288**. RMN (DMSO): 1,62-1,72 (2H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,10-2,18 (2H, m), 2,83 (6H, s), 3,20-3,26 (1H, m), 3,77-3,81 (4H, m), 3,85 (2H, s), 3,94-3,98 (4H, m), 6,31 (2H, a), 6,52 (1H, d), 7,33 (1H, s), 8,29 (1H, dd), 8,94 (1H, d). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 518,37 (45 %)

**Ejemplo 170** 1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-fenilpiperidin-4-ol **289**

- 5 La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (Ejemplo 3) y 4-hidroxi-4-fenilpiperidina mediante el Procedimiento General B-3 proporcionó 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-4-fenil-piperidin-4-ol.

10 1-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-4-fenil-piperidin-4-ol se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **289**, pureza de un 95 %. RMN (400 MHz 1H DMSO): 9,12 (s, 2H); 7,50 (d, 2H, *J* = 7,26); 7,34 (d, 2H, *J* = 11,96); 7,32 (d, 1H, *J* = 15,36); 7,21 (t, 1H, *J* = 7,28); 7,04 (s, 2H); 3,96 (t, 4H, *J* = 4,70); 3,89 (s, 2H); 3,79 (t, 4H, *J* = 4,67); 2,74 (d, 2H, *J* = 10,55); 2,58 (t, 2H, *J* = 10,65); 2,97 (m, 2H); 1,65, (d, 2H, *J* = 12,40). LC-MS (m+1) = 503,63

**Ejemplo 171** 5-(6-((4-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **290**

- 15 La reacción entre 2-cloro-4-morfolino-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (Ejemplo 3) y (2-metoxi-etil)-metilpiperidin-4-il-amina (Ejemplo 187) usando el Procedimiento General B-3 proporcionó 1-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperidin-4-amina.

20 1-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperidin-4-amina se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **290**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,63-1,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,09-2,15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,50 (m, H, CH), 2,69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,04-3,06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,89-3,91 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,04-4,06 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,23 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,27 (s, H, ArH), 9,30 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 499,29

**Ejemplo 172** 5-(4-morfolino-6-((4-N-etilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **291**

- 25 A la sal de HCl de 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina del Procedimiento General B-3 (50 mg) en DCM seco (3 ml) y trietilamina (3,5 equiv., 60 ul) se añadió cloruro de etanosulfonilo (1,1 equiv., 10 ul) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. La extracción con DCM/salmuera proporcionó 2-cloro-6-(4-etanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina en forma de un producto en bruto (67 mg), que se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el
- 30 Procedimiento General A. La purificación sobre sílice y trituración con éter dio **291**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (3H, t, *J* = 7,4), 2,65-2,69 (4H, m), 3,00 (2H, c, *J* = 7,4), 3,37-3,41 (4H, m), 3,86 (2H, s), 3,89-3,91 (4H, m), 4,03-4,05 (4H, m), 5,23 (2H, a), 9,35 (2H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 505,15 (100 %)

**Ejemplo 173** 5-(6-((4-(N-metil,N-metilsulfonilamino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **292**

- 35 A una solución de 1-BOC-4-piperidona (3,5 g, 17,5 mmol) en metanol (10 ml) se añadió una solución de metilamina 2 M en metanol (13 ml, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y a continuación se añadió cianoborohidruro sódico (1,1 g, 17,5 mmol). Después de agitar durante 2 horas la mezcla de reacción después se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando metanol al 10 % en diclorometano como eluyente
- 40 para producir éster de terc-butilo del ácido 4-metilamino-piperidina-1-carboxílico (1,72 g, 46 %).

A una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-metilamino-piperidina-1-carboxílico (1,72 g, 8 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (1,30 ml, 8,8 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,68 ml, 8,8 mmol). Después de agitar durante 16 horas la mezcla de reacción después se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por

45 cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como eluyente para producir éster de terc-butilo del ácido 4-(metanosulfonil-metil-amino)-piperidina-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (1,85 g, 75 %). El tratamiento de este compuesto con ácido trifluoroacético en diclorometano proporcionó N-metil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida, que se aisló en forma de la sal de TFA.

- 50 La N-[1-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-N-metil-metanosulfonamida se preparó tratando el 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** y N-metil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida de acuerdo con el Procedimiento General B-3.

Una suspensión de N-[1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-N-metil-metanosulfonamida (148 mg, 0,32 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina (86 mg, 0,39 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (1 ml, 1 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21 mg, 0,03 mmol) en acetonitrilo se calentó en un

55 microondas a 140 °C durante 25 mins. A continuación, la reacción se acidificó con HCl 2 N (ac.) y se extrajo con

acetato de etilo, la fase acuosa se separó y se basificó con  $K_2CO_3$  (ac sat.) dando como resultado un precipitado de color blanco como **292** que se filtró y se secó (120 mg, 72 %). RMN (DMSO, 400 MHz), 1,62-1,67 (2H, m), 1,74-1,82 (2H, m), 2,18-2,24 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,97- 3,03 (2H, m), 3,57-3,66 (1H, m), 3,85 (4H, t,  $J = 4,4$ ), 3,89 (2H, s), 4,00 (4H, t,  $J = 4,4$ ), 6,37 (2H, s), 6,56 (1H, d,  $J = 8,8$ ), 7,36 (1H, s), 8,34 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,4$ ), 8,99 (1H, d,  $J = 2,4$ ). MS: (ESI<sup>+</sup>):MH<sup>+</sup>518

**Ejemplo 174** 4-metoxi-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno [3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **293**

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (5 g) en hidróxido de amonio (solución al 28 %, 100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al aire. Al producto en bruto en metanol (20 ml) se añadió metóxido sódico (solución al 28 %, 3,38 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente el disolvente se redujo al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 4-metoxi-pirimidin-2-ilamina en forma de un sólido de color blanco.

A una solución de 4-metoxi-pirimidin-2-ilamina (405 mg) en ácido acético (10 ml) se añadió N-yodosuccinimida (950 mg) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con solución acuosa de tiosulfato sódico al 5 % (20 ml) y el disolvente se retiró al vacío. El producto se extrajo a continuación en diclorometano (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron ( $MgSO_4$ ) y se redujeron al vacío para dar 5-yodo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamina en forma de un sólido de color blanco.

A una solución de 5-yodo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamina (320 mg) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió bis(tributylestano) (1,29 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (74 mg) y cloruro de litio (162 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó ( $MgSO_4$ ), se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar 4-metoxi-5-tributylestannanil-pirimidin-2-ilamina en forma de un aceite de color amarillo.

A una solución de 6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (70 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se añadió 4-metoxi-5-tributylestannil-pirimidin-2-ilamina (131 mg) y Bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (65 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (9 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar **293**. RMN: ( $CDCl_3$ ) 2,58-2,62 (4 H, m), 2,73 (3 H, s, Me), 3,18-3,22 (4 H, m), 3,76-3,80 (6 H, m), 3,89-3,94 (7 H, m), 4,98 (2 H, s, a, NH), 7,24 (1 H, s, Ar) y 8,72 (1 H, s, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 521,25

**Ejemplo 175** 5-(6-((4-(N-metil,N-metilsulfonilamino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **294**

Una suspensión de N-[1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-N-metil-metanosulfonamida (137 mg, 0,3 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina (76 mg, 0,36 mmol),  $Na_2CO_3$  1 M (1 ml, 1 mmol) y  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (21 mg, 0,03 mmol) en acetonitrilo se calentó en un microondas a 140 °C durante 25 mins. A continuación, la reacción se acidificó con 2 N HCl (ac.) se extrajo con acetato de etilo, la fase acuosa se separó y se basificó con  $K_2CO_3$  (ac sat.) dando como resultado **294** en forma de un precipitado de color blanco que se filtró y se secó (128 mg, 83 %). RMN (DMSO, 400 MHz), 1,55-1,63 (2H, m), 1,68-1,79 (2H, m), 2,11-2,18 (2H, m), 2,70 (3H, s), 2,89 (3H, s), 2,94-2,98 (2H, m), 3,53-3,61 (1H, m), 3,79 (4H, t,  $J = 5,2$ ), 3,84 (2H, s), 3,95 (4H, t,  $J = 4,4$ ), 7,04 (2H, s), 7,32 (1H, s), 9,11 (2H, s). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 519

**Ejemplo 176** 5-(6-((metil((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **295**

(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)metilamina se hizo reaccionar con 1-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído usando condiciones convencionales de aminación reductora. El material en bruto resultante se trituró con éter dietílico y metanol para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-(1-metil-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina en forma de un sólido (rendimiento de un 93 %).

(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-(1-metil-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando metanol al 10 %/acetato de etilo como eluyente para dar **295** en forma de un sólido (rendimiento de un 49 %). RMN (DMSO, 400 MHz), 2,19 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,68 (3H, s), 3,75-3,78 (4H, m), 3,85 (2H, s), 3,93-3,97 (4H, m), 6,85 (1H, s), 7,04 (2H, s), 7,36 (1H, s), 7,58 (1H, s), 9,11 (2H, s). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 452

**Ejemplo 177** 5-(4-morfolino-6-((4-N-isobutirilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **296**

A 2-cloro-6-[4-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (115 mg) en DCM (3 ml) y trietilamina (91  $\mu$ l) se añadió cloruro de isobutanosulfonilo (63  $\mu$ l) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 4 horas. El tratamiento acuoso y la purificación sobre sílice proporcionó 2-cloro-6-[4-(2-metilpropano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (86 mg).

2-Cloro-6-[4-(2-metilpropano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **296**. RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,14 (6H, d,  $J = 6,7$ ), 2,28-2,38 (1H, m), 2,66-2,69 (4H, m), 2,79 (2H, d,  $J = 6,6$ ), 3,33-3,36 (4H, m), 3,86 (2H, s), 3,89-3,91 (4H, m), 4,03-4,05 (4H, m), 5,23 (2H, a), 7,31 (1H, s), 9,35 (2H, s). MS ( $\text{ESI}^+$ ):  $\text{MH}^+$  533,31 (100 %)

**Ejemplo 178** 6-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **297**

2-Cloro-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina (0,44 mM) y éster de pinacol del ácido 6-aminopiridina-2-borónico se acoplaron usando el Procedimiento General A para dar **297** (sal de TFA) después de purificación por HPLC en fase inversa. MS (Q1) 491 ( $\text{M}^+$ )

**Ejemplo 179** 1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)pirrolidin-3-ol **298**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído, del Procedimiento General D-2, (200 mg, 0,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) se añadió 3-pirrolidinol (1 mmol), y AcOH (0,7 mmol). Después de la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente se añadió  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (0,8 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de  $\text{NaHCO}_3$  (ac.) saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío. El material en bruto se acopló siguiendo el Procedimiento General A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para proporcionar **298** después de purificación por HPLC en fase inversa (7 mg). MS (Q1) 414 ( $\text{M}^+$ )

**Ejemplo 180** 5-(4-morfolino-6-(1-(4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)etil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **299**

2-Cloro-6-[1-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **299**. RMN: ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,43 (3 H, d,  $J 7,2$ , Me), 2,56-2,68 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,73 (3 H, s, Me), 3,18-3,29 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,80-3,83 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,94-3,99 (5 H, m), 4,58 (2 H, s a,  $\text{NH}_2$ ), 6,48 (1 H, d,  $J 8,1$ , Ar), 7,19 (1 H, s, Ar), 8,38 (1 H, dd,  $J 8,1$  y 2,0, Ar) y 9,07 (1 H, d,  $J 2,0$ , Ar). MS: ( $\text{ESI}^+$ ):  $\text{MH}^+$  = 504,26

**Ejemplo 181** 5-(4-morfolino-6-(1-(4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)etil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **300**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina **4** en THF (Procedimiento General D-1, 10 ml) a -78 °C se añadió n-butillitio (0,94 ml de una solución 2,5 M en hexanos). Después de agitar durante 1 h a -78 °C, se añadió acetaldehído (0,33 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la reacción se inactivó con agua y se extrajo en diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se redujeron al vacío para producir 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-etanol (540 mg).

A una solución de 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-etanol (509 mg) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (0,28 ml) y a continuación cloruro de metanosulfonilo (0,14 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se inactivó con agua y se extrajo en diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se redujeron al vacío para producir éster de 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-etilo del ácido metanosulfónico (640 mg).

A una solución de éster de 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-etilo del ácido metanosulfónico (640 mg) y sal de clorhidrato de 1-metanosulfonil-piperazina (descrita anteriormente) (511 mg) en acetonitrilo (50 ml) se añadió carbonato potásico (1,170 g) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se redujo al vacío, se volvió a disolver en diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después salmuera. Los extractos orgánicos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se redujeron al vacío y se purificaron sobre sílice para producir 2-cloro-6-[1-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

2-Cloro-6-[1-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con el éster de pinacol del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **300**. RMN: ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,44 (3 H, d,  $J 7,1$ , Me), 2,52-2,64 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,73 (3 H, s, Me), 3,21-3,23 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,80-3,83 (4 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,94-4,06 (5 H, m), 5,16 (2 H, s,  $\text{NH}_2$ ) y 9,20 (2 H, s, Ar). MS: ( $\text{ESI}^+$ ):  $\text{MH}^+$  = 505,20

**Ejemplo 182** (R)-1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-3-ol **301**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído, del Procedimiento General D-2, (200 mg, 0,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) se añadió clorhidrato de (R)-(+)-3-hidroxipiperidina (1 mmol), y AcOH (0,7 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 min a temperatura ambiente se añadió Na(OAc)<sub>3</sub>BH (0,8 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> (ac.) saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El material en bruto se acopló siguiendo el Procedimiento General A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para proporcionar **301** después de purificación por HPLC en fase inversa (5 mg). MS (Q1) 428 (M)<sup>+</sup>

**Ejemplo 183** 1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ol **302**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído, del Procedimiento General D-2, (200 mg, 0,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) se añadió 4-hidroxipiperidina (1 mmol), y AcOH (0,7 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 min a temperatura ambiente se añadió Na(OAc)<sub>3</sub>BH (0,8 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> (ac.) saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El material en bruto se acopló siguiendo el Procedimiento General A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para proporcionar **302** después de purificación por HPLC en fase inversa (12 mg). MS (Q1) 428 (M)<sup>+</sup>

**Ejemplo 184** 5-(6-((3-(metilsulfonyl)pirrolidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **303**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído, del Procedimiento General D-2, (200 mg, 0,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) se añadió 3-(metilsulfonyl)pirrolidina (1 mmol), y AcOH (0,7 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 min a temperatura ambiente se añadió Na(OAc)<sub>3</sub>BH (0,8 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> (ac.) saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El material en bruto se acopló siguiendo el Procedimiento General A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para proporcionar **303** después de purificación por HPLC en fase inversa (148 mg). MS (Q1) 476 (M)<sup>+</sup>

**Ejemplo 185** 2-(2-metilpirimidin-5-il)-morfolino-6-(4-N-metilsulfonyl(piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina **304**

A una solución de 6-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina (104 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se añadió 2-metil-5-tributylestannanil-pirimidina (180 mg) (preparada como se ha mencionado anteriormente) y bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (96 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (14 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar **304**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>) 2,67-2,70 (4 H, m), 2,82 (3 H, s, Me), 2,84 (3 H, s, Me), 3,30-3,32 (4 H, m), 3,85 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,91-3,92 (4 H, m), 3,98-4,01 (4 H, m), 7,01 (1 H, s, Ar) y 9,58 (2 H, s, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 490,14

**Ejemplo 186** 2-(2-metilaminopirimidin-5-il)-morfolino-6-(4-N-metilsulfonyl(piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina **305**

A una solución de 6-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina (80 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se añadió metil-(5-tributylestannanil-pirimidin-2-il)-amina (143 mg) (preparada como se ha mencionado anteriormente) y bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (74 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (10 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar **305**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>) 2,65-2,68 (4 H, m), 2,82 (3 H, s, Me), 3,12 (3 H, d, J 5,1, Me), 3,29-3,31 (4 H, m), 3,82 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3,89-3,90 (4 H, m), 3,94-3,96 (4 H, m), 5,30 (1 H, c, J 5,1, NH), 7,14 (1 H, s, Ar) y 9,30 (2 H, s, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 505,19

**Ejemplo 187** 2-(2-metilpirimidin-5-il)-4-morfolino-6-(4-N-metilsulfonyl(piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **306**

A una solución de clorhidrato de acetamidina (6,0 g) en etanol (20 ml) se añadió etóxido sódico (20 ml de una solución en etanol al 21 %) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se añadió ácido mucobromico (6,82 g) en etanol (10 ml). Después de agitar a 50 °C durante 1 h, se añadió una porción adicional de etóxido sódico (10 ml de una solución al 21 % en etanol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla se filtró y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se trató a continuación con ácido clorhídrico acuoso 2 M (30 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para dar ácido 5-bromo-2-metil-pirimidina-4-carboxílico (1,46 g). Esto se calentó a continuación a 175 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se purificó por destilación de Kugelrohr para dar 5-bromo-2-metil-pirimidina en forma de un sólido de color blanco (746 mg).

5 A una solución de 5-bromo-2-metil-pirimidina (300 mg) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió bis(tributylestaño) (1,75 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (100 mg) y cloruro de litio (221 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar 2-metil-5-tributylestannanil-pirimidina en forma de un aceite de color amarillo.

10 A una solución de 6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se añadió 2-metil-5-tributylestannanil-pirimidina (176 mg) y bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (94 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (13 mg) A continuación se añadió y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar **306**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>) 2,69-2,72 (4 H, m), 2,83 (3 H, s, Me), 2,84 (3 H, s, Me), 3,31-3,34 (4 H, m), 3,90-3,93 (6 H, m), 4,06-4,08 (4 H, m), 7,37 (1 H, Ar) y 9,58 (1 H, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 490,15

15 Ejemplo 188 5-(4-morfolino-6-(4-N-(tiofen-2-il)sulfonil(piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **307**

A 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina (150 mg) en DCM anhidro (4 ml) y trietilamina (90 ul) se añadió cloruro de 2-tiofenosulfonilo (101 ul) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 4 horas. El tratamiento acuoso y la purificación sobre sílice proporcionó 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[2,3-d]pirimidina (208 mg).

20 2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **307**. RMN (DMSO): 2,53-2,58 (4H, m), 3,20-3,23 (4H, m), 3,74-3,77 (4H, m), 3,80 (2H, s), 3,88-3,91 (4H, m), 7,08 (2H, a), 7,30-7,32 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,65-7,67 (1H, m), 8,08-8,10 (1H, m), 9,08 (2H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 559,15 (15 %)

25 Ejemplo 189 5-(4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **308**

2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído del Procedimiento General B-3 (1,00 g) se hizo reaccionar con carboxilato de terc-butil-1-piperazina (0,85 g) en el Procedimiento General Z. El tratamiento acuoso y la purificación sobre sílice proporcionó éster de terc-butilo del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-6-ilmetil-piperazina-1-carboxílico (1,61 g).

30 El éster de terc-butilo del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-6-ilmetil-piperazina-1-carboxílico (1,61 g) se trató con un exceso de cloruro de hidrógeno en éter dietílico a temperatura ambiente durante una noche. La retirada de los compuestos volátiles y la basificación con hidrogenocloruro sódico proporcionó 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina (0,90 g).

35 A 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina (187 mg) en DCM anhidro (5 ml) y trietilamina (111 ul) se añadió ciclopropanosulfonilo cloruro (65 ul) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 4 horas. El tratamiento acuoso y la purificación sobre sílice proporcionó 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(ciclopropano-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[2,3-d]pirimidina (159 mg).

40 2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(ciclopropano-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **308**. RMN (DMSO): 0,90-0,92 (2H, m), 0,97-1,00 (2H, m), 2,53-2,58 (4H, m), 2,60-2,64 (1H, m), 3,20-3,23 (4H, m), 3,74-3,77 (4H, m), 3,80 (2H, s), 3,88-3,91 (4H, m), 7,08 (2H, a), 7,52 (1H, s), 9,08 (2H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 517,22 (50 %)

Ejemplo 190 2-(1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ilsulfonil)-N,N-dimetilacetamida **309**

45 A cloruro sódico (suspensión al 60 % en peso en aceite mineral, 108 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió tioglicolato de metilo (160 ul) gota a gota a 0 °C. Después de 30 minutos se añadió éster de terc-butilo del ácido 4-metanosulfonil-piperidina-carboxílico (500 mg) como una solución en DMF (1,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 5 horas. El tratamiento acuoso y la purificación sobre sílice proporcionó éster de terc-butilo del ácido 4-metoxicarbonilmetilsulfanil-piperidina-1-carboxílico (414 mg).

50 A éster de terc-butilo del ácido 4-metoxicarbonilmetilsulfanil-piperidina-1-carboxílico (414 mg) en cloroformo (5 ml) se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (MCPBA, 796 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El tratamiento acuoso y la purificación sobre sílice proporcionó éster de terc-butilo del ácido 4-metoxicarbonilmetilsulfonil-piperidina-1-carboxílico (254 mg). El éster de terc-butilo del ácido 4-metoxicarbonilmetilsulfonil-piperidina-1-carboxílico (238 mg) se hizo reaccionar con exceso de solución de dimetilamina en MeOH (2,0 M, 7 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La retirada de los compuestos volátiles proporcionó éster de terc-butilo del ácido 4-N,N-dimetilamino-carbonilmetilsulfonil-piperidina-1-carboxílico (280 mg), que se trató con exceso de solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 M, 3 ml) a temperatura

ambiente durante una noche para dar sal de HCl de 4-N,N-dimetilamino-carbonilmetilsulfonil-piperidina (209 mg).

La sal de HCl de 4-N,N-dimetilamino-carbonilmetilsulfonil-piperidina (101 mg) se hizo reaccionar con el compuesto Intermedio D (120 mg) en el Procedimiento General Z. El tratamiento acuoso y la purificación sobre sílice proporcionó 2-[1-(cloro-4-morfolino-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidina-4-sulfonil]-N,N-dimetil-acetamida (110 mg).

2-[1-(Cloro-4-morfolino-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidina-4-sulfonil]-N,N-dimetil-acetamida se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **309**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,98-2,08 (2H, m), 2,18-2,28 (4H, m), 3,04 (3H, s), 3,13-3,17 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,45-3,53 (1H, m), 3,85 (2H, s), 3,90-3,93 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 4,08 (2H, s), 5,20 (2H, a), 7,27 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 561,20 (100 %)

Ejemplo 191 5-(4-morfolino-6-((4-(tiazol-2-ilsulfonil)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **310**

Al éster de terc-butilo del ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (9,2 g) en diclorometano (170 ml), agitando a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (5,33 ml) y trietilamina (0,24 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo y agua. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se retiró al vacío para producir 14 g de éster de terc-butilo del ácido 4-metanosulfonil-piperidina-carboxílico.

A cloruro sódico (suspensión al 60 % en peso en aceite mineral, 108 mg) en DMF seca (5 ml) se añadió 1,3-tiazol-2-tiol (315 mg) a 0 °C. Después de 30 minutos se añadió éster de terc-butilo del ácido 4-metanosulfonil-piperidina-carboxílico (500 mg) como una solución en DMF (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante una noche, a continuación se calentó a 50 °C durante 3 horas. El tratamiento acuoso y la purificación sobre sílice proporcionó éster de terc-butilo del ácido 4-(tiazol-2-ilsulfonil)-piperidina-1-carboxílico (174 mg).

El éster de terc-butilo del ácido 4-(tiazol-2-ilsulfonil)-piperidina-1-carboxílico (172 mg) se trató con MCPBA (311 mg) en cloroformo (5 ml) a temperatura ambiente durante 7 horas. La extracción con DCM/NaHCO<sub>3</sub> acuoso y purificación sobre sílice proporcionó éster de terc-butilo del ácido 4-(tiazol-2-ilsulfonil)-piperidina-1-carboxílico (166 mg), que se trató con exceso de solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 M, 3 ml) a temperatura ambiente durante una noche para dar sal de HCl de 4-(tiazol-2-sulfonil)-piperidina (126 mg).

La sal de HCl de 4-(tiazol-2-sulfonil)-piperidina (124 mg) se hizo reaccionar con el compuesto Intermedio D (130 mg) en el Procedimiento General Z. El tratamiento acuoso, la purificación sobre sílice y la trituración con acetato de etilo caliente proporcionó 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4 (tiazol-2-sulfonil)-piperidin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina (73 mg).

2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-[4(tiazol-2-sulfonil)-piperidin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **310**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,03-2,18 (4H, m), 2,18-2,22 (2H, m), 3,12-3,16 (2H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 3,84 (2H, s), 3,90-3,93 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 5,20 (2H, a), 7,26 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 3,0), 8,11 (1H, d, J = 3,0), 9,29 (2H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 559,13 (100 %)

Ejemplo 192 4-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2,6-diamina **311**

2-Cloro-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2,6-difluoropiridina-4-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó 2-(2,6-difluoropiridin-4-il)-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

2-(2,6-Difluoro-piridin-4-il)-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (107 mg) se calentó en hidroxilo armónico (90 ml) en un recipiente presurizado de acero inoxidable sellado a 150 °C durante 6 días. La extracción en cloroformo y la purificación sobre sílice para HPLC en fase inversa proporcionó **311**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,67-2,71 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,89 (2H, s), 3,89-3,93 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 4,35 (4H, s a), 6,93 (2H, s), 7,35 (1H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 505,15 (70 %)

Ejemplo 193 5-(6-((4-(metilsulfonil)metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **312**

A 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (54 mg) en DCM (2 ml) y trietilamina (44 ul) se añadió cloruro de metilsulfonilmetilsulfonilo (45 ul) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. El tratamiento acuoso y la purificación sobre sílice proporcionó 2-cloro-6-(4-metanosulfonilmetanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (35 mg).

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilmetanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó **312**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,67-2,70 (4H, m), 3,24 (3H, s), 3,49-3,54 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,90-3,93 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 4,42 (2H, s), 5,24 (2H, s a), 7,30 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 569,17 (100 %)

**Ejemplo 194** 2-(2-metilaminopirimidin-5-il)-morfolino-6-(4-N-metilsulfonyl(piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **313**

A una solución de 5-bromo-2-(metilamino) pirimidina (200 mg) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió bis(tributylestaño) (1,07 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (61 mg) y cloruro de litio (135 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar metil-(5-tributylestannanil-pirimidin-2-il)-amina en forma de un aceite de color amarillo.

A una solución de 6-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (80 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se añadió metil-(5-tributylestannanil-pirimidin-2-il)-amina (143 mg) y bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (74 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (10 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se redujo al vacío y se purificó por cromatografía en columna para dar **313**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 2,59-2,61 (4 H, m), 2,73 (3 H, s, Me), 3,01 (3 H, d, J 5,1, Me), 3,21-3,24 (4 H, m), 3,78-3,81 (6 H, m), 3,93-3,96 (4 H, m), 7,22 (1 H, s, Ar) y 9,21 (2 H, s, Ar). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 505,20

**Ejemplo 195** 4-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **314**

2-Cloro-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-fluoropiridina-4-borónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice proporcionó 2-(2-fluoro-piridin-4-il)-6-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina.

2-(2-Fluoro-piridin-4-il)-6-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina (107 mg) se calentó en hidroxilo armónico (90 ml) en un recipiente presurizado de acero inoxidable sellado a 150 °C durante 5 días. La extracción en cloroformo y la purificación sobre sílice proporcionó **314** (57 mg). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,67-2,71 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,89 (2H, s), 3,89-3,93 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 4,55 (2H, s a), 7,36 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 5,3), 8,21 (1H, d, J = 5,3). MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 490,16 (74 %)

**Ejemplo 196** N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil-(N-1-isopropil)piperidin-4-amina **315**

La (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metilamina se preparó por tratamiento del 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (Ejemplo 3) y metilamina al 40 % en agua de acuerdo con el Procedimiento General B-4.

La (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-isopropil-piperidin-4-il)-metil-amina se preparó de una forma análoga por tratamiento de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-amina y 1-isopropil-4-piperidona de acuerdo con el Procedimiento General B-4.

Una suspensión de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-isopropil-piperidin-4-il)-metilamina (61 mg, 0,144 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina (37 mg, 0,17 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (0,5 ml, 0,5 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mg, 0,014 mmol) en acetonitrilo se calentó en un microondas a 140 °C durante 25 mins. A continuación, la reacción se acidificó con 2 N HCl (ac.), se extrajo con acetato de etilo, la fase acuosa se separó y se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ac sat.) dando como resultado un precipitado impuro que se purificó en alúmina usando metanol al 5 % en diclorometano como eluyente para dar **315** (11 mg, 16 %). RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,05 (6H, d, J = 6,8), 1,60-1,69 (2H, m), 1,72-1,76 (2H, m), 2,08-2,15 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,48- 2,54 (1H, m), 2,71-2,76 (1H, m), 2,95-3,00 (2H, m), 3,89 (4H, t, J = 4,4), 3,99 (2H, s), 4,05 (4H, t, J = 4,8), 5,2 (2H, s), 7,27 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 483.

**Ejemplo 197** 5-(7-Metil-6-(((2R,6S)-2,6-dimetil-(4-N-metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **316**

A una mezcla de cis-2,6-dimetilpiperazina y trietilamina en DCM a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonyl y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de inactivación con agua, extracción en DCM y lavado con salmuera, los compuestos orgánicos se secaron y el disolvente se retiró a presión reducida para producir 1-Metanosulfonyl-piperazina en forma de un sólido de color amarillo pálido.

A una suspensión de 2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (400 mg, 1,34 mmol) en metanol a 0 °C se añadió borohidruro sódico. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se inactivó con H<sub>2</sub>O:NaHCO<sub>3</sub> a 50:50 (ac sat.). El metanol se retiró a presión reducida para dar una suspensión que se filtró y se lavó con H<sub>2</sub>O seguido de éter para dar (2-Cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metanol.

A una suspensión en agitación de (2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metanol en tolueno a 40 °C se añadió PBr<sub>3</sub> y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche. La extracción con DCM/NaHCO<sub>3</sub>

acuoso saturado de la mezcla enfriada proporcionó 6-Bromometil-2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

5 A una mezcla de 1-metanosulfonyl-piperazina y 6-bromometil-2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina en acetonitrilo se añadió carbonato potásico y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el acetonitrilo se retiró a presión reducida. La extracción con DCM/NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y purificación sobre sílice proporcionó 2-Cloro-6-((2S,6R)-4-metanosulfonyl-2,6-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

10 2-Cloro-6-((2S,6R)-4-metanosulfonyl-2,6-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (135 mg, 0,29 mmol) se hizo reaccionar con el éster de pinacol del ácido 2-amino-pirimidina-5-borónico (88 mg, 0,4 mmol) en el Procedimiento General A. Después de la extracción en HCl 2 M, la mezcla se lavó con acetato de etilo y a continuación se basificó y el precipitado se recogió por filtración. La purificación usando un cartucho de de tiourea SPE proporcionó **316** en forma de un sólido de color crema (90 mg, 0,17 mmol) RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), 9,25 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 3,95 (t, 4H, J = 4,6 Hz); 3,95 (s, 2H); 3,82 (t, 4H, J = 4,8 Hz); 3,51 (d, 2H, J = 11,3 Hz); 2,82 (m, 2H); 2,74 (s, 3H); 2,55 (t, 2H, J = 10,8 Hz); 2,33 (s, 3H); 1,06 (d, 6H, J = 6,3 Hz). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup>533,30

15 Ejemplo 198 1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-(4-clorofenil)piperidin-4-ol **317**

20 A 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina (368 mg, 1,74 mmol) en dicloroetano se añadió el 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (400 mg, 1,41 mmol) y ortoformiato de trimetilo. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado. La extracción con cloroformo/salmuera proporcionó un material en bruto que se trituró a continuación con acetato de etilo caliente para dar 1-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-4-(4-cloro-fenil)-piperidin-4-ol. (272 mg, 0,56 mmol).

25 1-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-4-(4-cloro-fenil)-piperidin-4-ol (146 mg, 0,30 mmol) se hizo reaccionar con éster de pinacol del ácido 2-amino-pirimidina-5-borónico (94 mg, 0,45 mmol) en el Procedimiento General A. Después de la extracción en HCl 2 M, la mezcla se lavó con EtOAc a continuación se basificó y el precipitado se recogió por filtración. La purificación sobre sílice proporcionó **317** en forma de un sólido de color amarillo pálido (75 mg, 0,14 mmol). RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz), 9,19 (s, 2H); 7,52 (m, 2H); 7,39 (s, 1H), 7,35 (m, 2H); 4,08 (t, 4H, J = 4,1 Hz); 3,97 (s, 2H); 3,89 (t, 4H, J = 4,8 Hz); 2,87 (d, 2H); 2,70 (t, 2H, J = 11,2 Hz); 2,18 (m, 2H); 1,77 (d, 2H, J = 13,2 Hz). MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 538,27

Ejemplo 199 2-(2-(metiltio)pirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonylpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **318**

30 Siguiendo los Procedimientos Generales en el presente documento, se preparó **318**. MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup>

Ejemplo 200 Ensayo de Unión a PI3K de p110α (alfa)

35 Ensayos de Unión: Se realizaron experimentos de polarización inicial en un Analyst HT 96-384 (Molecular Devices Corp, Sunnyvale, CA.). Las muestras para medidas de afinidad de polarización de fluorescencia se prepararon mediante la adición de diluciones en serie a 1:3 de PI3K de p110α (Upstate Cell Signaling Solutions, Charlottesville, VA) comenzando a una concentración final de 20 ug/ml en tampón de polarización (Tris 10 mM, pH 7,5, NaCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 4mM, Chaps al 0,05 %, y DTT 1 mM) hasta una concentración final de PIP<sub>2</sub> 10 mM (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.). Después de un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, las reacciones se detuvieron mediante la adición de concentraciones finales de sonda GRP-1 y PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) 100 nM y 5 nM respectivamente. Lectura con filtros de corte convencionales para el fluoróforo rodamina (λ<sub>ex</sub> = 530 nm; λ<sub>em</sub> = 590 nm) en placas Proxy de bajo volumen de color negro de 384 pocillos (PerkinElmer, Wellesley, MA.). Los valores de la polarización de fluorescencia se representaron como una función de la concentración de proteína, y los valores de CE<sub>50</sub> se obtuvieron ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros usando el software KaleidaGraph (Synergy software, Reading, PA). Este experimento también establece la concentración de proteína apropiada para usar en experimentos de competición posteriores con inhibidores.

45 Los valores de la CI<sub>50</sub> inhibitoria se determinaron mediante la adición de 0,04 mg/ml de PI3K de p110alfa (concentración final) combinado con PIP<sub>2</sub> (concentración final 10 mM) a pocillos que contenían ilusiones en serie a 1:3 de los antagonistas en una concentración final de ATP 25 mM (Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA) en el tampón de polarización. Después de un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, las reacciones se detuvieron mediante la adición de concentraciones finales de sonda GRP-1 y PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) 100 nM y 5 nM respectivamente. Lectura con filtros de corte convencionales para el fluoróforo rodamina (λ<sub>ex</sub> = 530 nm; λ<sub>em</sub> = 590 nm) en placas Proxy de bajo volumen de color negro de 384 pocillos (PerkinElmer, Wellesley, MA.) Los valores de la polarización de fluorescencia se representaron como una función de la concentración del antagonista, y los valores de CI<sub>50</sub> se obtuvieron ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros usando el software Assay Explorer (MDL, San Ramon, CA.).

55 Como alternativa, la inhibición de PI3K se determinó en un ensayo radiométrico usando enzima purificada, recombinante y ATP a una concentración de 1 uM. El compuesto se diluyó en serie en DMSO al 100 %. La reacción de quinasa se incubó durante 1 h a temperatura ambiente, y la reacción se terminó mediante la adición de PBS. Los

valores de  $CI_{50}$  se determinaron posteriormente usando ajuste de curva del dosis-respuesta sigmoidea (pendiente variable).

#### Ejemplo 201 Ensayo de proliferación celular *in vitro*

La eficacia del compuesto de Fórmula Ia-b se midió mediante un ensayo de proliferación celular usando el siguiente protocolo (Promega Corp. Technical Bulletin TB288; Mendoza *et al.* (2002) Cancer Res. 62: 5485-5488):

- 5 1. Una alícuota de 100  $\mu$ l de cultivo celular que contenía aproximadamente  $10^4$  células (PC3, Detroit562, o MDAMB361.1) en medio se depositó en cada pocillo de una placa de paredes opacas, de 384 pocillos.
2. Se prepararon pocillos de control que contenían medio y sin células.
3. El compuesto se añadió a los pocillos experimentales y se incubó durante 3-5 días.
- 10 4. Las placas se equilibraron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.
5. Se añadió un volumen de Reactivo CellTiter-Glo igual al volumen del medio de cultivo celular presente en cada pocillo.
6. Los contenidos se mezclaron durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular.
7. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal de luminiscencia.
- 15 8. La luminiscencia se registró y se informó en gráficos como RLU = unidades relativas de luminiscencia.

Como alternativa, las células se sembraron a una densidad óptima en una placa de 96 pocillos y se incubó durante 4 días en presencia de compuesto de ensayo. Posteriormente se añadió Azul Alamar™ al medio de ensayo, y las células se incubaron durante 6 h antes de la lectura a una excitación de 544 nm, emisión de 590 nm. Los valores de  $CE_{50}$  se calcularon usando un ajuste de la curva de dosis y respuesta sigmoidea.

#### 20 Ejemplo 202 Permeabilidad de Caco-2

Las células Caco-2 cells se sembraron en placas Multiscreen de Millipore a  $1 \times 10^5$  células/cm<sup>2</sup>, y se cultivaron durante 20 días. La evaluación de la permeabilidad del compuesto se realizó posteriormente. Los compuestos se aplicaron a la superficie apical (A) de monocapas celulares y se midió la permeación del compuesto en el compartimento basolateral (B). Esto se realizó en la dirección inversa (B-A) para investigar en transporte activo. Se calculó un valor del coeficiente de permeabilidad,  $P_{app}$ , para cada compuesto, una medida de la tasa de permeación del compuesto a través de la membrana. Los compuestos se agruparon en potencial de absorción bajo ( $P_{app} \leq 1,0 \times 10^6$  cm/s) o elevado ( $P_{app} \geq 1,0 \times 10^6$  cm/s) basándose en la comparación con compuestos de control con absorción humana establecida.

- 30 Para la evaluación de la capacidad de un compuesto para experimentar eflujo activo, se determinó la relación de transporte basolateral (B) a apical (A) en comparación con A a B. Los valores de B-A/A-B  $\geq 1,0$  indicaban la aparición de eflujo celular activo. Presentaban valores de  $P_{app} \geq 1,0 \times 10^6$  cm/s.

#### Ejemplo 203 Eliminación de Hepatocitos

Se usaron suspensiones de hepatocitos humanos criopreservados. Se realizaron incubaciones a concentración de compuesto de 1 mM o 3  $\mu$ M a una densidad celular de  $0,5 \times 10^6$  células viables/ml. La concentración final de DMSO en la incubación era de un 0,25 %. También se realizaron incubaciones de control en ausencia de células para revelar cualquier degradación no enzimática. Las muestras por duplicado (50  $\mu$ l) se retiraron de la mezcla de incubación a 0, 5, 10, 20, 40 y 60 minutos (muestra de control a 60 minutos solamente) y se añadieron a patrón interno que contenía MeOH (100  $\mu$ l) - para terminar la reacción. Como compuestos de control se usaron tolbutamida, 7-hidroxicumarina, y testosterona. Las muestras y los sobrenadantes se centrifugaron en cada punto temporal combinados para análisis por LC-MSMS. A partir de una representación del ln de la relación del área del pico (área del pico del compuesto precursor / área del pico del patrón interno) frente al tiempo, la eliminación intrínseca ( $CL_{int}$ ) se calculó como sigue a continuación:  $CL_{int}$  ( $\mu$ l/min/millón de células) =  $V \times k$ , donde  $k$  es la constante de la tasa de eliminación, obtenida a partir del gradiente de ln de la concentración representado frente al tiempo;  $V$  es un término de volumen derivados del volumen de incubación y se expresa como  $10^6$  células<sup>-1</sup>.

- 45 Sobre la base de la eliminación baja ( $CL \leq 4,6 \mu$ l/min/ $10^6$  células), media ( $CL \geq 4,6$ ;  $\leq 25,2 \mu$ l/min/ $10^6$  células) y elevada ( $\geq 25,2 \mu$ l/min/ $10^6$  células), se determinó que el compuesto de la invención tenía una eliminación de hepatocitos baja.

#### Ejemplo 204 Inhibición del Citocromo P450

Cierto compuesto de la invención se identificó sistemáticamente frente a cinco dianas de CYP450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) a 10 concentraciones por duplicado, usándose una concentración superior de 100  $\mu$ M. Como controles se usaron inhibidores convencionales (furaflina, sulfafenazol, tranilcipromina, quinidina, ketoconazol). Las placas se leyeron usando un PolarStar de BMG LabTechnologies en modo fluorescencia. El compuesto presentaba una actividad débil ( $CI_{50} \geq 5 \mu$ M) frente a todas las isoformas de CYP450.

- 50

Ejemplo 205 Inducción del Citocromo P450

5 Se cultivaron hepatocitos humanos recién aislados de un solo donante durante 48 h antes de la adición del compuesto de ensayo a tres concentraciones y se incubaron durante 72 h. Se añadieron sustratos de sonda para CYP3A4 y CYP1A2 durante 30 minutos y 1 h antes del final de la incubación. A las 72 h, células y medios se retiraron y el alcance del metabolismo para cada sustrato de sonda se cuantificó por LC-MS/MS. El experimento se controló usando inductores de los P450 individuales incubados a una concentración por triplicado. El compuesto de la invención presentaba efectos insignificantes en la inducción de las enzimas del citocromo P450.

Ejemplo 206 Unión de Proteína y Plasma

10 Se prepararon soluciones del compuesto de ensayo (5  $\mu$ m, 0,5 % de concentración de DMSO final) en tampón y plasma al 10 % (v/v en tampón). Una placa para diálisis HT de 96 pocillos se ensambló de modo que cada pocillo se dividió en dos mediante una membrana de celulosa semipermeable. La solución tampón se añadió en un lado de la membrana y la solución de plasma en el otro lado; a continuación se realizaron incubaciones a 37 °C durante 2 h por triplicado. Las células se vaciaron posteriormente, y las soluciones para cada lote de compuestos se combinaron en dos grupos (sin plasma y con plasma) y a continuación se analizaron por LC-MSMS usando dos conjuntos de patrones de calibración para soluciones sin plasma (6 puntos) y con plasma (7 puntos). El valor de la fracción no unida para el compuesto se calculó: los compuestos altamente unidos a proteína ( $\geq 90$  % de unión) presentaban un valor de  $F_u \leq 0,1$ . El compuesto de la invención presentaba un valor de  $F_u \geq 0,1$ .

Ejemplo 207 Bloqueo del canal de hERG

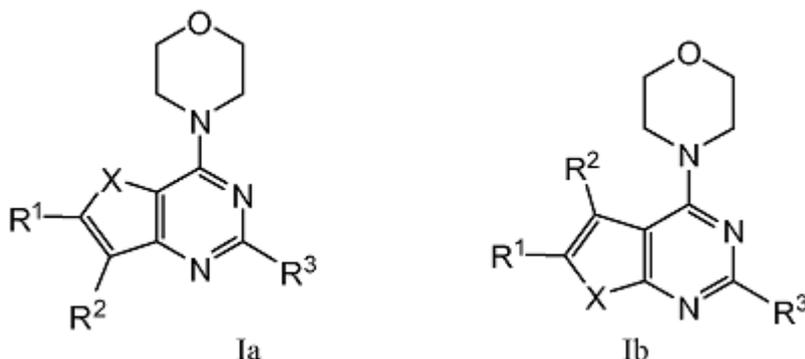
20 El compuesto de la invención se evaluó por su capacidad para modular el flujo de rubidio de células HEK-294 que expresan de forma estable y canales de potasio de hERG usando metodología de flujo establecida. Se prepararon células en medio que contenía RbCl y se sembraron en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante una noche para formar monocapas. El experimento de flujo se inició aspirando los medios y lavando cada pocillo con 3 x 100  $\mu$ l de tampón de preincubación (que contenía  $[K^+]$  bajo) a temperatura ambiente. Después de la aspiración final, se añadieron 50  $\mu$ l de compuesto de reserva de trabajo (2 x) a cada pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron 50  $\mu$ l de tampón de estimulación (que contenía  $[K^+]$  elevado). A continuación se añadieron a cada pocillo dando las concentraciones finales del compuesto de ensayo. Las placas de células se incubaron a continuación a temperatura ambiente durante un periodo adicional de 10 minutos. A continuación se transfirieron 80  $\mu$ l del sobrenadante de cada pocillo a pocillos equivalentes de una placa de 96 pocillos y se analizaron a través de espectroscopía de emisión atómica. El compuesto se identificó sistemáticamente como curvas de  $Cl_{50}$  por duplicado de 10pt,  $n = 2$ , a partir de una concentración superior de 100  $\mu$ M.

30 Los términos "comprenden", "que comprenden", "incluyen", "que incluyen", e "incluye" cuando se usan en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas pretenden especificar la presencia de características indicadas, números enteros, componentes, o etapas, pero no excluyen la presencia o adición de una u otras características, números enteros, componentes, etapas, o grupos más de los mismos.

35

## REIVINDICACIONES

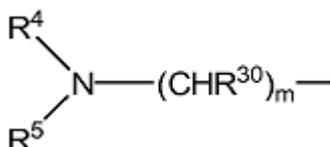
1. Con compuesto seleccionado entre la Fórmula Ia y la Fórmula Ib:



5 y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que:

X es O o S;

R<sup>1</sup> es un grupo de fórmula:



R<sup>2</sup> se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

10 R<sup>3</sup> es un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado entre piridilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, furanilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, en el que el grupo heteroarilo monocíclico está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CN, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -N(C(O)R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -C(=O)OR<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-OR<sup>10</sup>;

15 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo seleccionado entre piperazina, piperidina, pirrolidina, oxazolidinona, morfolina, tiomorfolina, diazepano y 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]-heptano, cuyo grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CN, CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, oxo, -C(=Y)R<sup>10</sup>, -C(=Y)OR<sup>10</sup>, -C(=Y)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>C(=Y)R<sup>10</sup>, -NR<sup>12</sup>C(=Y)OR<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>C(=Y)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, =NR<sup>12</sup>, OR<sup>10</sup>, -OC(=Y)R<sup>10</sup>, -OC(=Y)OR<sup>10</sup>, -OC(=Y)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>(OR<sup>10</sup>), -OP(=Y)(OR<sup>10</sup>)(OR<sup>11</sup>), -OP(OR<sup>10</sup>)(OR<sup>11</sup>), SR<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)(OR<sup>10</sup>), -S(O)<sub>2</sub>(OR<sup>10</sup>), -SC(=Y)R<sup>10</sup>, -SC(=Y)OR<sup>10</sup>, -SC(=Y)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido, y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido;

25 o uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>q</sub>-heterociclo (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), o -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>q</sub>-OR<sup>10</sup> y el otro es un grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o -(alquilo)<sub>q</sub>-heterociclo (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), en el que dicho grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o heterociclo está sustituido o sin sustituir con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>q</sub>-OR<sup>10</sup> o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>;

30 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>,

35 o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un anillo heterocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> que contiene opcionalmente uno o más átomos adicionales en el anillo seleccionados entre N, O o S, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre oxo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, I, SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, C(=O)R<sup>10</sup>, NR<sup>12</sup>C(=Y)R<sup>11</sup>, C(=Y)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>;

R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo,

o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> junto con los átomos a los que se unen forman un anillo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> saturado o parcialmente

insaturado,

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

Y es O, S, o NR<sup>12</sup>;

cada q es independientemente 0 o 1;

5 m es 0 o 1; y

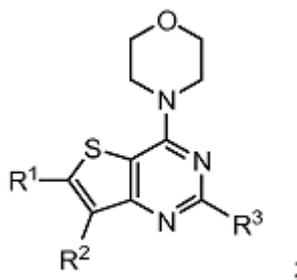
r es 0 o 1;

con las condiciones de que

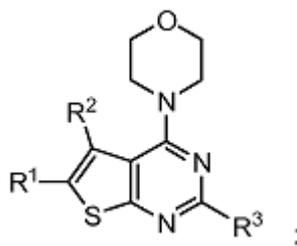
- 10 (i) cuando en la Fórmula (Ia) X es S, R<sup>1</sup> es un grupo (4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metilo y R<sup>2</sup> es H, entonces R<sup>3</sup> no es un grupo seleccionado entre imidazolilo que está sustituido con un grupo CH<sub>3</sub> y piridinilo que está sustituido con un grupo F;
- (ii) cuando en la Fórmula (Ia) X es S, R<sup>1</sup> es un grupo (4-metilpiperazin-1-il)metilo y R<sup>2</sup> es H, entonces R<sup>3</sup> no es piridinilo que está sustituido con un grupo OH; y
- (iii) cuando en la Fórmula (Ib) X es S, R<sup>1</sup> es un grupo (4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metilo y R<sup>2</sup> es H, entonces R<sup>3</sup> no es pirimidinilo que está sustituido con un grupo -OCH<sub>3</sub> o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre:

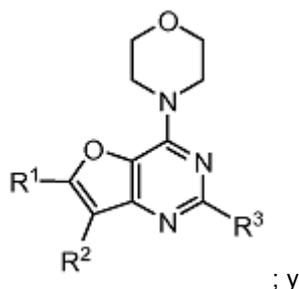
(i) Fórmula Ia, en la que X es S y que tiene la fórmula:



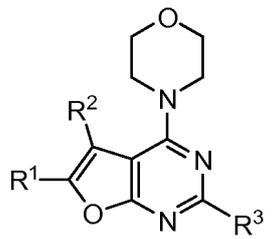
(ii) Fórmula Ib, en la que X es S y que tiene la fórmula:



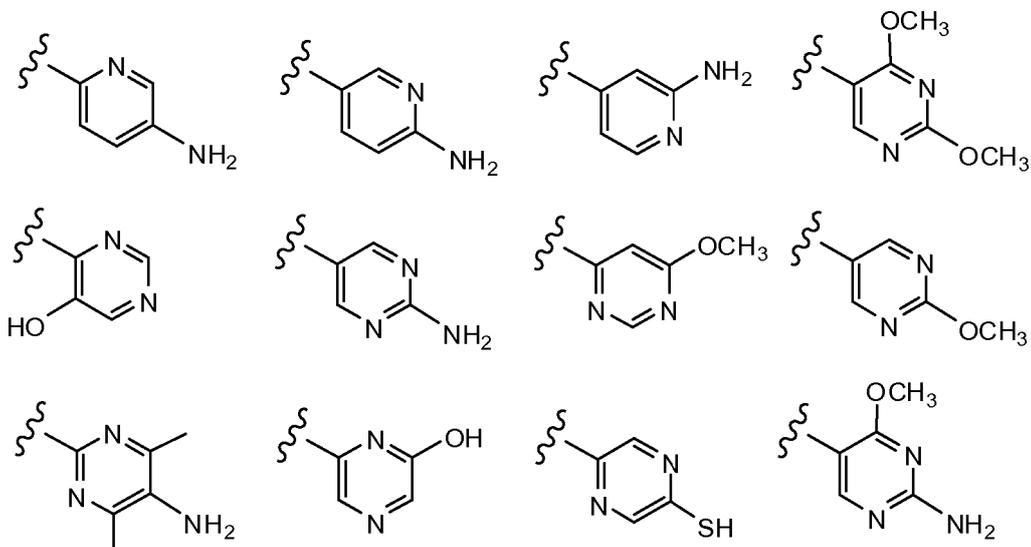
20 (iii) Fórmula Ia, en la que X es O y que tiene la fórmula:



(iv) Fórmula Ib, en la que X es O y que tiene la fórmula:



3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>3</sup> se selecciona entre las estructuras:



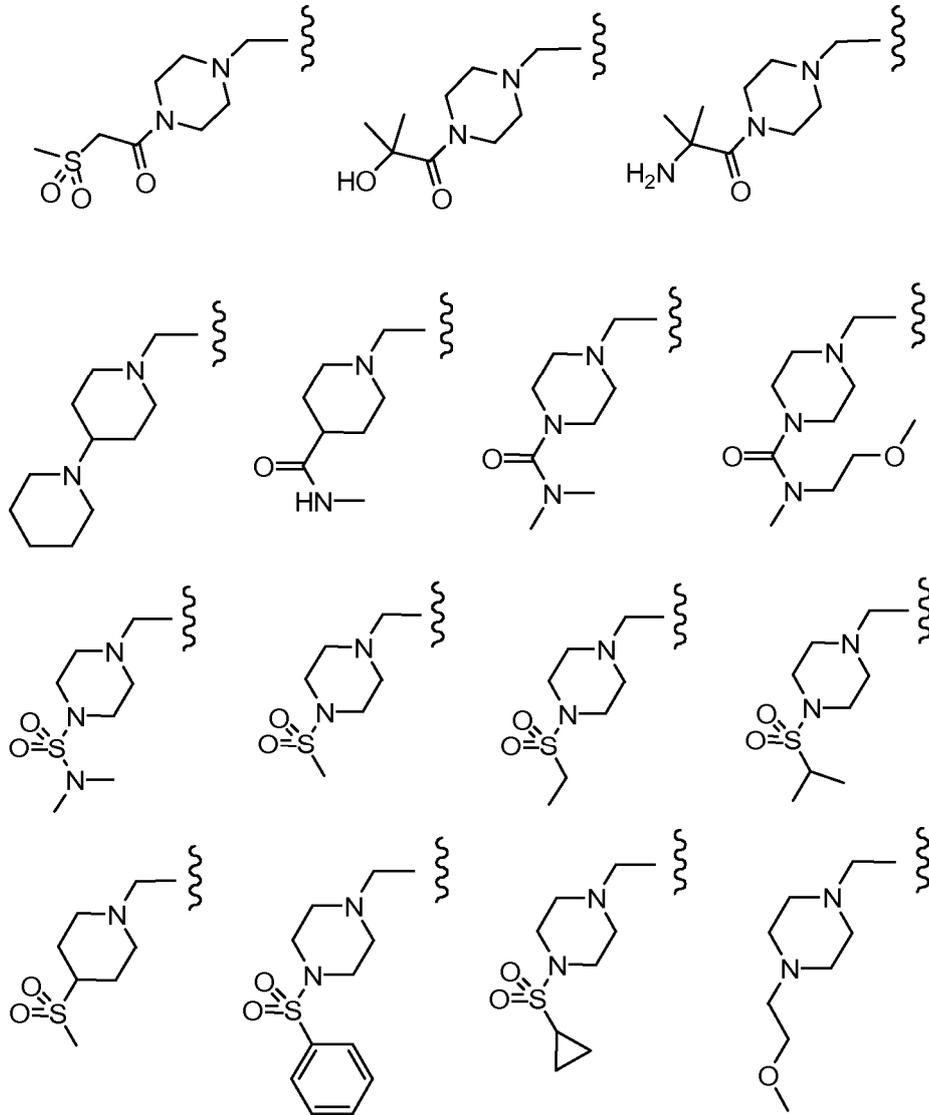
5

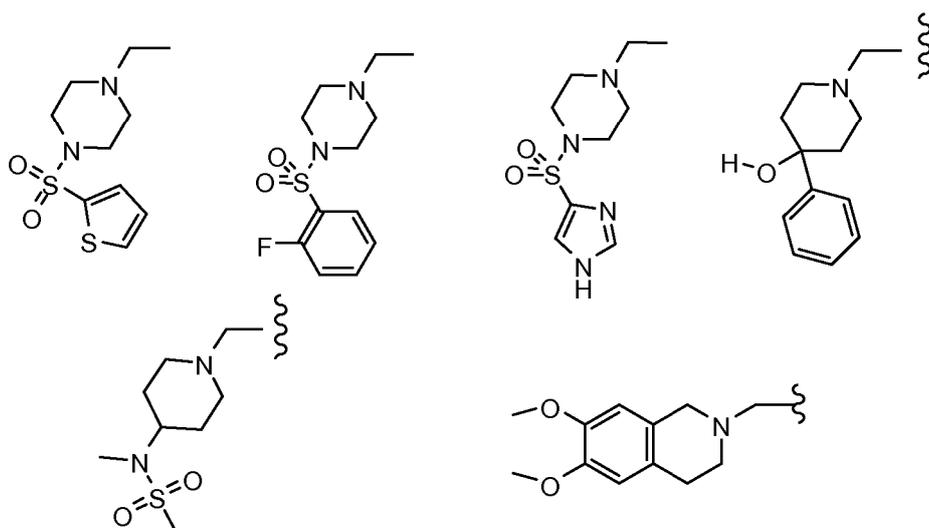
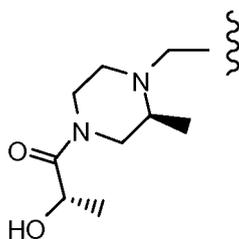
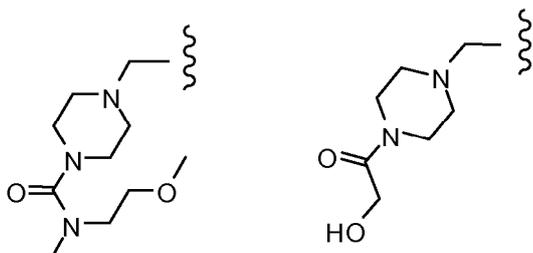
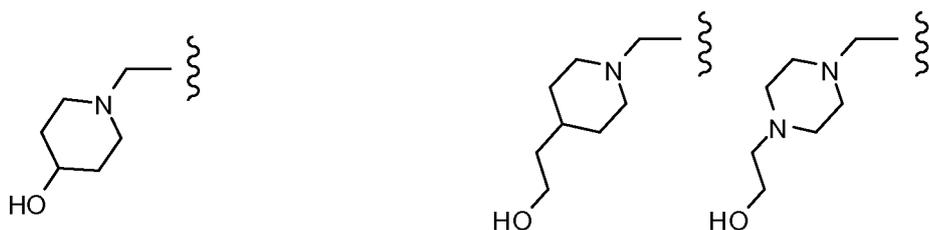
4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el grupo heteroarilo monocíclico está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -N(C(O)CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CHO, -CH<sub>2</sub>OH, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, y -CH<sub>3</sub>.

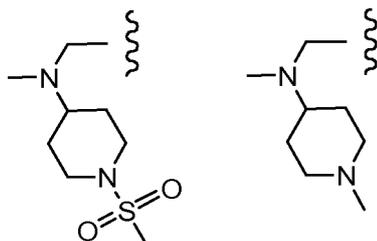
10 5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo seleccionado entre piperazina, piperidina, pirrolidina, oxazolidinona, diazepano y 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]-heptano, cuyo grupo está sustituido o sin sustituir con -[(alqu)<sub>q</sub>-NR]<sub>r</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(alquilo)<sub>q</sub>-Z o -C(O)-(alqu)<sub>q</sub>-S(O)<sub>2</sub>Z en los que Z es R<sup>10</sup> o -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, o con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir, hidroxil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, oxo (=O), -(alqu)<sub>q</sub>-OR, -C(O)-CR<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>, -CR<sub>2</sub>-C(O)-NR<sub>2</sub>, -C(O)-(NR)<sub>q</sub>-(alqu)<sub>q</sub>-OR, -C(O)-Cicilo, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)-Tet o -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>.

15

6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre los grupos:







7. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

- 1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonilo)etanona;
- 5 1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
- 2-amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
- (S)-2-amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- 1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;
- 10 2-amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanona;
- 5-(4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 1-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6- il)metil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida;
- 4-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida;
- 15 N-(2-metoxietil)-4-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-dimetilaminosulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-dimetilaminosulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-dimetilaminosulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 20 1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-isopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-7-metil-6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 5-(7-metil-6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 5-(7-metil-6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 25 5-(4-morfolino-6-((4-N-fenilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 1-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida;
- 30 1-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida;
- 4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida;
- 1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida;

- 4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida;
- 5-6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 5-6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 5 2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;
- 1-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida;
- 2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)tiazol-2-amina;
- 5-6-((4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 10 5-6-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 15 5-6-((3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ol;
- (R)-1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-3-ol;
- 2-(1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-il)etanol;
- (R)-1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)pirrolidin-3-ol;
- 20 2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina;
- 45-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)tiazol-2-amina;
- N-(2-metoxietil)-N-metil-4-((2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxamida;
- 25 4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida;
- 2-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanol;
- 2-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanol;
- 30 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 2-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 35 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida;
- 2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina;
- 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbonitrilo;

- 2-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,2-dimetilpropanamida;
- 2-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 2-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,2-dimetilpropanamida;
- N,N-dimetil-2-(4-((2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)acetamida;
- 5 4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida;
- 2-(2-isopropil-1H-imidazol-1-ilo)-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;
- N,2-dimetil-2-(4-((2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propanamida;
- 1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-idroxietaanona;
- 1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-idroxietaanona;
- 10 1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-idroxietaanona;
- 1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-idroxietaanona;
- (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-idroxiopropan-1-ona;
- (S)-1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-idroxiopropan-1-ona;
- N-(5-(6-((4-(2-idroxiacetil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;
- 15 1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-idroxietaanona;
- 1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-idroxietaanona;
- 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirazin-2-amina;
- 2-(5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilamino)etanol;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ol;
- 20 5-(6-((1-metilpiperidin-4-il-N-metilamino)metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- (S)-1-((S)-4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-idroxiopropan-1-ona;
- 2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno [3,2-d]pirimidina;
- 25 N-metil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- N-metil-N-(5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;
- 5-(6-((1-metilpiperidin-4-ilamino)N-metilaminometil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)formamida;
- N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-il)formamida;
- 30 (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-idroxiopropan-1-ona;
- (S)-1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-idroxiopropan-1-ona;
- (S)-2-idroxi-1-(4-((2-(2-metoxipirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- 35 (S)-2-idroxi-1-(4-((2-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-idroxiopropan-1-ona;
- (S)-1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-idroxiopropan-1-ona;

- (S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (N,1-dimetil-N-((4-morfolino-2-(6-aminopiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina;
- N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-il)acetamida;
- 5 5-(6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- N-((2-(2-aminopiridin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil(N-1-metilsulfonil)piperidin-4-amina;
- N-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil(N-1-metilsulfonil)piperidin-4-amina;
- N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N metil(N-1-metilsulfonil)piperidin-4-amina;
- 10 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;
- 2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;
- (5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)furan-2-il)metanol;
- 15 2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;
- (5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)tiofen-2-il)metanol;
- 2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina;
- (5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanol;
- N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;
- 20 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- (5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanol;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbaldehído;
- 25 2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbaldehído;
- 2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;
- N,N-dimetil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 30 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno [3,2-d]pirimidina;
- 1-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo [3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)urea;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-metilsulfonilamina;
- 6-metil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-isobutilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 35 2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-fenilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;
- 5-(6-(((S)-3-metil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

- 5-(6-(((S)-3-metil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(6-(((2R,6S)-2,6-dimetil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 5 5-(6-(((2R,6S)-2,6-dimetil-(4-N-metilsulfonilo)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((1-O,O-S-tiomorfolin-4-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-fenilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-isopropilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 10 N,1-dimetil-N-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]-2-amino-pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida;
- 5-(4-morfolino-6-((1-O,O-S-tiomorfolin-4-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(6-(((R)-3-metil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 5-(6-(((R)-3-metil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 15 4-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2,6-diamina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2-carbonitrilo;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-(tiofen-2-il)sulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-2-fluorofenilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 20 5-(4-morfolino-6-((4-N-3-fluorofenilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-(1-metilimidazol-4-il)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-4-fluorofenilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-(dimetilaminosulfonil)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-(dimetilaminosulfonil)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 25 1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-fenilpiperidin-4-ol;
- 5-(6-((4-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-etilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(6-((4-(N-metil,N-metilsulfonilamino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 4-metoxi-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 30 5-(6-((4-(N-metil,N-metilsulfonilamino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-((4-N-isobutirilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 6-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)pirrolidin-3-ol;
- 5-(4-morfolino-6-(1-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 35 5-(4-morfolino-6-(1-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)etil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- (R)-1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-3-ol;
- 1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ol;

- 5-(6-((3-(metilsulfonil)pirrolidino-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;  
 2-(2-metilpirimidin-5-il)-morfolino-6-(4-N-metilsulfonil(piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina;  
 2-(2-metilaminopirimidin-5-il)-morfolino-6-(4-N-metilsulfonil(piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina;  
 2-(2-metilpirimidin-5-il)-4-morfolino-6-(4-N-metilsulfonil(piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;
- 5 5-(4-morfolino-6-(4-N-(tiofen-2-il)sulfonil(piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;  
 5-(4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;  
 2-(1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ilsulfonil)-N,N-dimetilacetamida;  
 5-(4-morfolino-6-((4-(tiazol-2-ilsulfonil)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 10 4-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2,6-diamina;  
 5-(6-((4-((metilsulfonil)metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;  
 2-(2-metilaminopirimidin-5-il)-morfolino-6-(4-N-metilsulfonil(piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;  
 4-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;  
 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil(N-1-isopropil)piperidin-4-amina;
- 15 5-(7-metil-6-(((2R,6S)-2,6-dimetil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;  
 1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-(4-clorofenil)piperidin-4-ol;  
 2-(2-(metiltio)pirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Una composición farmacéutica que consiste en un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. Una composición farmacéutica que consiste en un compuesto de la reivindicación 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, que comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrópico, un agente para el tratamiento de enfermedad cardiovascular, un agente para el tratamiento de enfermedad hepática, un agente antiviral, un agente para el tratamiento de trastornos sanguíneos, un agente para el tratamiento de diabetes, o un agente para el tratamiento de trastornos por inmunodeficiencia.
12. Un compuesto para uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero, en el que el compuesto es un compuesto como se define en la reivindicación 1.
13. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el cáncer se selecciona entre tumores sólidos del estómago, piel, colon, mama, cerebro, hígado, ovarios, cuello uterino, hueso, próstata, testículos, páncreas, tracto genitourinario, esófago, cerebro y sistema nervioso central, laringe, pulmón, tiroides, riñón, y cabeza y cuello, y cáncer seleccionado entre glioblastoma, neuroblastoma, melanoma, gástrico, endometrio, queratoacantoma, adenoma, adenocarcinoma carcinoma epidermoide, carcinoma macrocítico, carcinoma de pulmón no macrocítico (NSCLC), carcinoma microcítico, adenocarcinoma de pulmón, sarcoma, enfermedad de Hodgkin, No Hodgkins, leucemia y hepatocelular.
14. Un kit para el tratamiento de una afección mediada por PI3K, que comprende:
- una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1;
  - instrucciones de uso; y
  - una segunda composición farmacéutica,
- en el que la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto que tiene actividad anti-hiperproliferativa y las instrucciones son para la administración simultánea, secuencial o separada de dichas primera

y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente con necesidad del mismo.

15. Un kit de acuerdo con la reivindicación 14 en el que dicha primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en envases separados o están contenidas en el mismo envase.