(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 547 447**

(51) Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2005** **E 05796680 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015** **EP 1812444**

(54) Título: **Compuestos farmacéuticos**

(30) Prioridad:

25.10.2004 GB 0423653

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.10.2015

(73) Titular/es:

PIRAMED LIMITED (100.0%)
957 BUCKINGHAM AVENUE
SLOUGH, BERKSHIRE SL1 4NL, GB

(72) Inventor/es:

SHUTTLEWORTH, STEPHEN J.;
FOLKES, ADRIAN J.;
CHUCKOWREE, IRINA S.;
WAN, NAN CHI;
HANCOX, TIMOTHY C.;
BAKER, STEWART J.;
SOHAL, SUKHJIT y
LATIF, MOHAMMED A.

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 547 447 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).

DESCRIPCION

Compuestos farmacéuticos

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

El fosfatidilinositol (abreviado en lo sucesivo como "PI") es uno de una serie de fosfolípidos que se encuentran en las membranas celulares. En los últimos años se ha hecho evidente que PI juega un papel importante en la transducción de señales intracelulares. A finales de los 80 se descubrió que una PI3 quinasa (PI3K) es una enzima que fosforila la posición 3 del anillo inositólico del fosfatidilinositol (D. Whitman *et al.*, 1988, Nature, 332, 664). Originalmente se consideró que PI3K era una sola enzima, pero ahora se ha aclarado que una pluralidad de subtipos está presente en PI3K. Cada subtipo tiene su propio mecanismo para la actividad reguladora. Se han identificado tres clases principales de PI3Ks sobre la base de su especificidad de sustrato *in vitro* (B. Vanhaesebroeck, 1997, Trend in Biol. Sci, 22, 267). Sustratos para las PI3Ks de clase I son PI, PI 4-fosfato (PI4P) y PI 4,5-bifosfato (PI (4,5)P2). Las PI3Ks de clase I se dividen además en dos grupos, la clase Ia y clase Ib, en términos de su mecanismo de activación. Las PI3Ks de clase Ia incluyen los subtipos PI3K p110α, p110β y p110δ, que transmiten señales de receptores acoplados a tirosina quinasas. La PI3K de clase Ib incluye un subtipo p110γ activado por un receptor acoplado a proteína G. PI y PI(4)P se conocen como sustratos para las PI3Ks de clase II. Las PI3Ks de clase II incluyen los subtipos PI3K C2α, C2β y C2γ, que se caracterizan por contener dominios de C2 en el extremo C-terminal. El sustrato para las PI3Ks de clase III es solamente PI.

En los subtipos de PI3K, los subtipos de la clase Ia han sido investigados más ampliamente hasta la fecha. Los tres subtipos de clase Ia son heterodímeros de una subunidad catalítica de 110 kDa y subunidades reguladoras de 85 kDa o 55 kDa. Las subunidades reguladoras contienen dominios SH2 y se unen a residuos de tirosina fosforilados por receptores de factores de crecimiento con actividad tirosina quinasa o por productos oncogénicos, induciendo de este modo la actividad PI3K de la subunidad catalítica p110 que fosforila su sustrato lipídico. Por tanto, los subtipos de la clase Ia se consideran que están asociados a la proliferación celular y carcinogénesis.

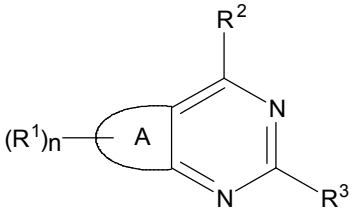
El documento WO 01/083456 describe una serie de derivados heteroarílicos condensados que tienen actividad como inhibidores de PI3K y que inhiben el crecimiento celular del cáncer.

Compendio de la invención

Se ha descubierto ahora que una nueva clase de compuestos pirimidínicos condensados son inhibidores eficaces de PI3K con propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas similares a las de los fármacos. Los compuestos muestran más selectividad por las PI3Ks de clase Ia que por las de clase Ib, en particular para el subtipo P110δ.

En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto que es una pirimidina condensada de la fórmula (I):

(I)

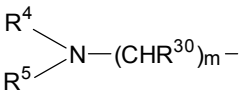


en donde

A representa un anillo de tiofeno o de furano;

n es 1 ó 2;

R^1 es un grupo de fórmula:



en donde

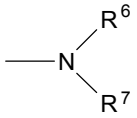
m es 0 ó 1;

R^{30} es H o alquilo(C_1-C_6);

R^4 y R^5 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N, que incluye 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de N, S y O, que puede estar condensado con un anillo bencénico y que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, carbociclilo, CN, alquilo que está sin sustituir o sustituido, alcoxilo que está sin sustituir o sustituido, un segundo grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N, como se ha definido anteriormente, un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene N, que está sin sustituir o sustituido y que puede estar condensado con un anillo bencénico, -NR'R'', -alq-OR, -C(O)NR'R'', -alq-C(O)NR'R'', -alq-N(R)C(O)R, -C(O)N(R)-alq-OR, -S(O)$_2$-alq-NR'R'', -N(R)-alq-OR, -COOR, oxo (=O), OR, -N(R)SO_2R, -SO_2NR_2, -SO_2R''' o -CO-alq-OR, en donde alq es una cadena de alquileno, R es H o alquilo, cada uno de R' y R'' es independientemente H, alquilo o alcoxilo, o R' y R'' forman conjuntamente un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N, y R''' es alquilo que está sin sustituir o sustituido;

o uno de R^4 y R^5 es alquilo y el otro es un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N como se ha definido anteriormente o un grupo alquilo que está sustituido con un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N como se ha definido anteriormente;

R^2 es



en donde R^6 y R^7 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo morfolino, tiomorfolino, piperidino, piperazino, oxazepán o tiazepán, que está sin sustituir o sustituido;

y R^3 es un grupo indol que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo Z, en donde Z se selecciona de H, -OR, -SR, CH_2OR, -CO_2R, CF_2OH, CH(CF_3)OH, C(CF_3)$_2$OH, -(CH_2)$_q$OR, -(CH_2)$_q$$NR_2$, -C(O)N(R)$_2$, -$NR_2$, -N(R)C(O)R, -S(O)$_m$N(R)$_2$, -OC(O)R, OC(O)N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_m$R, -NRC(O)N(R)$_2$, CN, halógeno y -$NO_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de H, alquilo(C_1-C_6) y cicloalquilo(C_3-C_{10}), m es 1 ó 2 y q es 0, 1 ó 2; o con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, C(O)R, SOR, SO_2R y SO_2NR_2, en donde cada R es independientemente H o alquilo; y un grupo oxo (=O);

y en donde, en las definiciones anteriores,

(i) "alquilo que está sustituido" es un grupo alquilo que lleva uno o más sustituyentes R^{20} seleccionados de halógeno, alcoxilo, carbociclilo, un grupo heterocíclico saturado que contiene N de 5 ó 6 miembros, OH, SR, CN, nitro, NR_2, -COOR, -C(O)R, -CH_2OR, S(O)$_m$R, -NRC(O)R, -S(O)$_m$$NR_2$, -OC(O)R, -OC(O)$NR_2$, -NRS(O)$_m$R, -NRC(O)$NR_2$ y -$CONR_2$, en donde cada R es H, alquilo o cicloalquilo(C_3-C_{10}) sin sustituir y m es 1 ó 2;

(ii) "alcoxilo que está sustituido" es un grupo alcoxilo que lleva uno o más sustituyentes R^{20} como se han definido anteriormente;

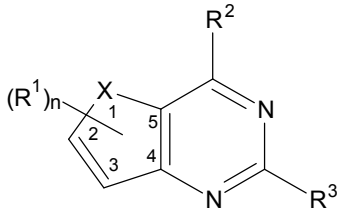
(iii) un "grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que está sustituido" es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente; y

(iv) un "grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N y que está sustituido," es un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, carbociclilo, CN, alquilo que está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente en (i), alcoxilo que está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente en (ii), un segundo grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N, un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene N y que está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente en (iii) y que puede estar condensado con un anillo bencénico, -NR'R'', -alq-OR, -C(O)NR'R'', -alq-C(O)NR'R'', -alq-N(R)C(O)R, -C(O)N(R)-alq-OR, -S(O)$_2$-alq-NR'R'', -N(R)-alq-OR, -COOR, oxo (=O), OR, -N(R)SO_2R, -SO_2NR_2, -SO_2R''' o -CO-alq-OR, en donde alq es una cadena de alquileno, R es H o alquilo, cada uno de R' y R'' es independientemente H, alquilo o alcoxilo, o R' y R'' forman conjuntamente un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N, y R''' es alquilo que está sin sustituir o sustituido;

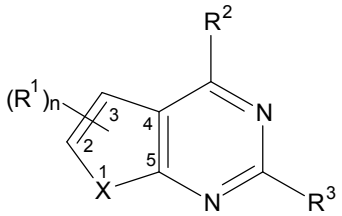
o una sal suya farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

El anillo A de tiofeno o de furano de la fórmula (I) adopta cualquiera de las dos orientaciones regioquímicas disponibles. Por tanto la fórmula (I) cubre las tieno[3,2-d]pirimidinas y furano[3,2-d]pirimidinas de la siguiente fórmula (Ia) así como las tieno[2,3-d]pirimidinas y furano[3,2-d]pirimidinas de la siguiente fórmula (Ib):



(Ia)



(Ib)

en donde cada uno de R^1 a R^3 y n son como se han definido anteriormente y X es S u O.

En la fórmula (I), el grupo o grupos R^1, que son iguales o diferentes en un compuesto dado cuando n es 2, pueden estar enlazados a cualquiera de las dos o ambas posiciones del anillo disponibles en el anillo A de tiofeno o furano. Por tanto, haciendo referencia a las estructuras (Ia) y (Ib) anteriores, cuando n es 1 el anillo de furano o de tiofeno es mono-sustituido con R^1 en la posición 2 ó la posición 3. Cuando n es 2, el anillo de tiofeno o de furano es di-sustituido con R^1 en las posiciones 2 y 3.

Tal como se especifica en la presente memoria, un grupo alquilo es un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que está sin sustituir o sustituido. Normalmente es alquilo(C_1-C_{20}), por ejemplo alquilo(C_1-C_{10}), tal como alquilo(C_1-C_6) o alquilo(C_1-C_4), por ejemplo metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, t-butilo, s-butilo o n-butilo. También puede ser pentilo, hexilo, heptilo, octilo y sus diversos isómeros de cadena ramificada.

Cuando un grupo alquilo está sustituido lleva normalmente uno o más sustituyentes R^{20} seleccionados de halógeno, alcoxilo, carbociclilo, un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N como se ha definido anteriormente, OH, SR, CN, nitro, NR_2, -COOR, -C(O)R, $-CH_2OR$, $S(O)_mR$, -NRC(O)R, $-S(O)_mNR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-NRS(O)_mR$, $-NRC(O)NR_2$ y $-CONR_2$, en donde cada R es H, alquilo o cicloalquilo(C_3-C_{10}) sin sustituir y m es 1 ó 2.

Normalmente R^{20} se selecciona de halógeno, alcoxilo, carbociclilo, un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N como se ha definido anteriormente, OH, CN, NR_2, -COOR y $-CONR_2$, en donde cada R es H o alquilo no sustituido como se ha definido anteriormente.

El alquilo sustituido puede ser, por ejemplo, un grupo haloalquilo o un grupo –alq-N(R^4)(R^5) en donde alq es una cadena de alquileno y R^4 y R^5 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N y que incluye 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de N, S y O, que puede estar condensado con un anillo bencénico y que está sin sustituir o sustituido. Más normalmente es un grupo haloalquilo o un grupo -alq-N(R^4)(R^5) en donde alq es una cadena de alquileno y R^4 y R^5 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N como se ha definido anteriormente.

Un grupo alquileno es un grupo hidrocarbonado divalente saturado de cadena lineal o ramificada, sin sustituir o sustituido. Normalmente es alquileno(C_1-C_8), por ejemplo alquileno(C_1-C_6). Preferiblemente es aquileno(C_1-C_4), por ejemplo alquileno(C_2-C_4), tal como metileno, etileno, i-propileno, n-propileno, t-butileno, s-butileno o n-butileno. También puede ser pentileno, hexileno, heptileno, octileno y sus diversos isómeros de cadena ramificada. Cuando el grupo alquileno está sustituido, normalmente está sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente.

Un grupo alquenilo es un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, sin sustituir o sustituido, que tiene uno o más dobles enlaces. Normalmente es alquenilo(C_2-C_8), por ejemplo alquenilo(C_2-C_6), tal como alilo, butenilo, butadienilo, pentenilo o hexenilo. Cuando el grupo alquenilo está sustituido, normalmente está sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente.

Un grupo alquinilo es un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, sin sustituir o sustituido, que tiene uno o más triples enlaces. Normalmente es alquinilo(C_2-C_8), por ejemplo alquinilo(C_2-C_6), tal como etinilo, propinilo o butinilo. Cuando el grupo alquinilo está sustituido, normalmente está sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente.

Un grupo haloalquilo es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Puede ser un grupo perhaloalquilo, por ejemplo trifluorometilo o perfluorohexilo.

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

Un grupo alcoxilo es de cadena lineal o ramificada. Normalmente es alcoxilo(C_1-C_6), por ejemplo alcoxilo(C_1-C_4), tal como metoxilo, etoxilo, i-propoxilo, n-propoxilo, t-butoxilo, n-butoxilo o s-butoxilo. Está sin sustituir o sustituido por ejemplo con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente. Normalmente está sustituido con carbociclilo, morfolino, OH, CN, NR_2, -COOR o -$CONR_2$, en donde cada R es H o alquilo sin sustituir como se ha definido anteriormente.

Un grupo carbociclilo es un anillo hidrocarbonado monocíclico no aromático saturado o insaturado, que tiene normalmente de 3 a 10 átomos de carbono. Puede ser un grupo cicloalquilo(C_3-C_8), o grupo cicloalquilo(C_5-C_{10}), por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Alternativamente puede ser un grupo cicloalquenilo, normalmente cicloalquenilo(C_4-C_8), por ejemplo ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, ciclooctenilo o ciclooctadienilo. Un grupo carbociclilo puede estar sin sustituir o sustituido por ejemplo como un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente. Normalmente está sustituido con alcoxilo, morfolino, OH, CN, NR_2, -COOR o -$CONR_2$, en donde R es H o alquilo sin sustituir como se ha definido anteriormente.

Un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N, que incluye 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de N, S y O, que puede estar condensado con un anillo bencénico y que está sin sustituir o sustituido se selecciona normalmente de morfolino, piperidino, piperazino, pirrolidino, tiomorfolino, quinolino, isoquinolino, diazepán, oxazepán y tiazepán.

Cuando un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N como se ha definido anteriormente está sustituido, puede estar sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente. Normalmente está sustituido con alquilo que está sin sustituir o sustituido, alcoxilo que está sin sustituir o sustituido, un segundo grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N como se ha definido anteriormente, un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene N, que está sin sustituir o sustituido y que puede estar condensado con un anillo bencénico, -NR'R'', -alq-OR, -C(O)NR'R'', -alq-C(O)NR'R'', -alq-N(R)C(O)R, -C(O)N(R)-alq-OR, -$S(O)_2$-alq-NR'R'', -N(R)-alq-OR, -COOR, oxo (=O), OR, -N(R)SO_2R, -SO_2NR_2, -SO_2R''' o -CO-alq-OR, en donde alq es una cadena de alquileno, R es H o alquilo, cada uno de R' y R'' es independientemente H, alquilo o alcoxilo, o R' y R'' forman conjuntamente un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N como se ha definido anteriormente, y R''' es alquilo que está sin sustituir o sustituido por ejemplo con NR_2 o un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N como se ha definido anteriormente.

Un grupo heterocíclico saturado de 5, 6 ó 7 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O y que está sin sustituir o sustituido, se selecciona normalmente de tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, tetrahidrofurano y tetrahidrotiofurano.

Cuando un grupo heterocíclico saturado de 5, 6 ó 7 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O está sustituido, puede estar sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente. Normalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo que está sin sustituir o sustituido por ejemplo con R^{20} como se ha definido anteriormente, haloalquilo como se ha definido anteriormente, alcoxilo como se ha definido anteriormente que está sin sustituir o sustituido, halógeno, hidroxilo, CN, nitro, amino, oxo (=O), y –NR'R'' en donde cada uno de R' y R'' es independientemente H o alquilo.

Un grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno en anillo y 0, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S, grupo que es monocíclico o bicíclico y que está sin sustituir o sustituido. Normalmente es un anillo de 5 a 12 miembros. Los ejemplos de grupo heteroarilo incluyen grupos pirrol, pirazol, triazol, tetrazol, indazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isooxazol, indol, isoindol, 1,3-dihidroindol-2-ona, piridin-2-ona, piridina, piridin-3-ol, imidazol, 1,3-dihidrobencimidazolona, bencimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirazolopiridina, aminopirazolinona, imidazopiridina, pirimidina, piridazina, pirazina e isatina. Los ejemplos preferidos incluyen grupos indazol, indol, pirazol y tetrazol. Estos grupos pueden estar sin sustituir o sustituidos por ejemplo con un grupo R^{20} como se ha especificado anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente.

Un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene N y que puede estar condensado con un anillo bencénico se selecciona normalmente de pirrol, pirazol, triazol, tetrazol, indazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isooxazol, indol, isoindol, 1,3-dihidroindol-2-ona, piridin-2-ona, piridina, piridin-3-ol, imidazol, 1,3-dihidrobencimidazolona, bencimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirazolopiridina, aminopirazolinona, imidazopiridina, pirimidina, piridazina y pirazina. Cuando tal grupo heteroarilo está sustituido, puede estar sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente.

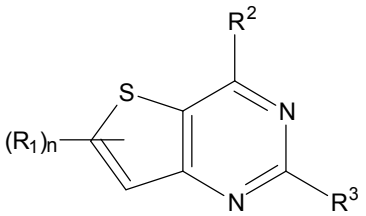
En R^1, m es 0 ó 1, normalmente 1. R^{30} es normalmente H. R^4 y R^5 forman normalmente junto con el átomo de N al que están unidos un grupo heterocíclico saturado, que contiene N, seleccionado de morfolino, tiomorfolino, piperidino, piperazino, pirrolidino, quinolino, isoquinolino, diazepán, oxazepán y tiazepán. El grupo heterocíclico formado por R^4 y R^5 está sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con los ejemplos de grupos sustituyentes enumerados anteriormente, tal como un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente.

En R^2, el anillo formado por R^6 y R^7 es normalmente morfolino, que está sin sustituir o sustituido por ejemplo con un grupo R^{20} como se ha especificado anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R^{20} como se ha especificado anteriormente. Alternativamente puede ser un grupo seleccionado de tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, tetrahidrofurano y tetrahidrotiofurano, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido por ejemplo con un grupo R^{20} como se ha especificado anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente. Cuando el anillo formado por R^6 y R^7 está sustituido, puede estar sustituido en un heteroátomo del anillo o un átomo de carbono del anillo, por ejemplo con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente.

El grupo indol en la definición de R^3 está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo Z, en donde Z se selecciona de H, -OR, -SR, CH_2OR, $-CO_2R$, CF_2OH, $CH(CF_3)OH$, $C(CF_3)_2OH$, $-(CH_2)_qOR$, $-(CH_2)_qNR_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-NR_2$, -N(R)C(O)R, $-S(O)_mN(R)_2$, -OC(O)R, $OC(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_mR$, $-NRC(O)N(R)_2$, CN, halógeno y $-NO_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de H, alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{10}) y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, estando el grupo sin sustituir o sustituido, m es 1 ó 2 y q es 0, 1 ó 2; uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, CN, NO_2, OR, SR, NR_2, C(O)R, SOR, SO_2R, SO_2NR_2, NRC(O)R y CO_2R, en donde cada R es independientemente H o alquilo; y un grupo oxo (=O). Normalmente, si está sustituido, el grupo indol está sustituido con OH, NH_2 o un grupo oxo. En una realización el grupo indol está sin sustituir.

El grupo indol R^3 es un isóstero de un grupo 3-hidroxifenilo o 4-hidroxifenilo. Un isóstero como se usa en esta memoria es un grupo funcional que posee propiedades enlazantes que son iguales o similares a las del grupo 3-hidroxifenilo o 4-hidroxifenilo en el contexto de la estructura de la fórmula (I).

En una realización, la pirimidina es de fórmula (Ic):



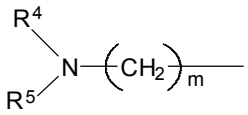
(Ic)

en donde

R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente;

n es 1; y

R^1 es un grupo de fórmula



en donde

m es 0 ó 1, y

R^4 y R^5 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N, que incluye 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de O, N y S y que está sin sustituir o sustituido con alquilo, $-S(O)_2R$, -C(O)NR'R'', -alq-C(O)NR'R'', -alq-N(R)C(O)R, -C(O)N(R)-alq-OR, $-S(O)_2$-alq-NR'R'', -N(R)-alq-OR, $-S(O)_2$-alq-NR'R'', -N(R)-alq-OR y -C(O)-alq-OR en donde alq es una cadena de alquileno, R es H o alquilo y cada uno de R' y R'' es independientemente H, alquilo o alcoxilo, o R' y R'' forman conjuntamente un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N como se ha definido anteriormente. Normalmente R' y R'' forman conjuntamente un grupo morfolino, piperidino o piperazino, más típicamente un grupo morfolino.

En la fórmula (Ic) el resto “alq” es normalmente un grupo alquileno(C_1-C_4) de cadena lineal, más típicamente alquileno(C_1-C_3) tal como $-CH_2-$, $-CH_2CH_2$, o $-CH_2CH_2CH_2-$. El grupo heterocíclico formado por R^4 y R^5 se selecciona normalmente de morfolino, piperidino y piperazino, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente. R^2 es normalmente morfolino. R^3 es normalmente un grupo indol que está sin sustituir.

Los ejemplos específicos de compuestos de la invención incluyen:

2-(1H-Indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

2-(1H-Indol-4-il)-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

dimetilamida de ácido 4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico;

{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-morfolin-4-il-metanona;

(2-metoxi-etil)-metil-amida de ácido 4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico;

{1-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-metil-amina;

2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina;

2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;

2-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etanol;

{1-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-dimetil-amina;

4-((2-(1H-indol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperazin-1-carboxamida; y

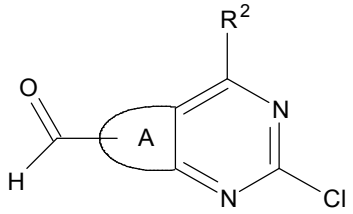
2-(4-((2-(1H-indol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en forma de isómeros geométricos o tautómeros dependiendo de las clases de grupos sustituyentes, y estos isómeros en formas separadas o mezclas de los mismos se pueden usar en la presente invención. Cuando los compuestos tienen átomos de carbono asimétricos, pueden existir formas de isómeros ópticos sobre la base de tales átomos de carbono. Todas las mezclas y las formas aisladas de estos isómeros ópticos se pueden usar en la presente invención.

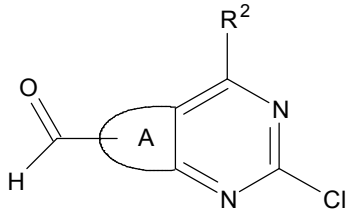
Una adecuada estrategia de síntesis para producir compuestos de la fórmula (I) en la que m es 1 utiliza el carboxaldehido precursor de la fórmula (II):

(II)



en donde A y R^2 son como se han definido anteriormente. Partiendo de este precursor, la síntesis comprende llevar a cabo, en cualquier orden, una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio (de tipo Suzuki) y una aminación reductora. Por tanto la presente invención proporciona además un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente en la que m es 1, procedimiento que comprende:

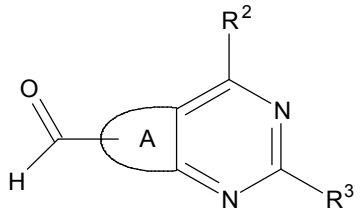
(II)



(a) tratar un compuesto de la fórmula (II)

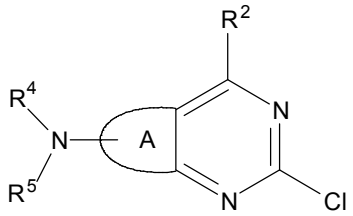
en donde A y R^2 son como se han definido anteriormente, con un ácido borónico o éster del mismo de fórmula $R^3B(OR^{15})_2$, en la que R^3 es como se ha definido anteriormente y cada R^{15} es H o alquilo(C_1-C_6) o los dos grupos OR^{15} forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un grupo éster pinacolato boronato en presencia de un catalizador de Pd; y tratar el compuesto resultante de la fórmula (III):

(III)



en donde A, R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, con una amina de fórmula NHR^4R^5 en la que R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente, en presencia de un agente reductor adecuado; o

(b) tratar un compuesto de la fórmula (II) como se ha definido anteriormente con una amina de fórmula NHR^4R^5 en donde R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente, en presencia de un agente reductor adecuado; y tratar el compuesto resultante de la fórmula (IV):



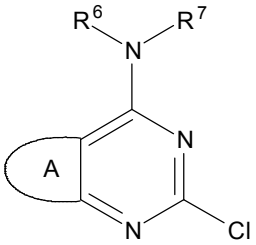
(IV)

en donde A, R^2, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente, con un ácido borónico o éster del mismo de fórmula $R^3B(OR^{15})_2$, en la que R^3 es como se ha definido anteriormente y cada R^{15} es H o alquilo(C_1-C_6) o los dos grupos OR^{15} forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un grupo éster pinacolato boronato, en presencia de un catalizador de Pd.

Tanto la etapa de aminación como la etapa de acoplamiento cruzado mediado por Pd tienen lugar en condiciones convencionales. El catalizador de paladio puede ser cualquiera que se usa normalmente para acoplamientos cruzados de tipo Suzuki, tal como $PdCl_2(PPh_3)_2$. El agente reductor es normalmente un borohidruro, por ejemplo $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_4$ o $NaCNBH_4$, en particular $NaBH(OAc)_3$.

Un compuesto de la fórmula (II) como se ha definido anteriormente en donde R^2 es $-NR^6R^7$ se puede preparar por un procedimiento que comprende tratar un compuesto de la fórmula (IX):

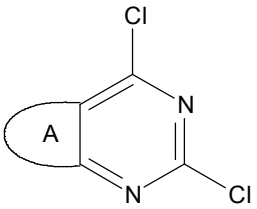
(IX)



en donde A, R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente, con un agente litiante seguido por N,N'-dimetilformamida (DMF). La reacción se realiza normalmente añadiendo una disolución del agente litiante en un disolvente orgánico no polar, por ejemplo un disolvente hidrocarbonado tal como hexano, a una suspensión del compuesto de la fórmula (IX) en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano (THF). Si se usa THF la adición tiene lugar a una temperatura baja, de aproximadamente -78ºC. El agente litiante es normalmente un alquil-litio, por ejemplo n-butil-litio.

Un compuesto de la fórmula (IX) como se ha definido anteriormente se puede producir mediante un procedimiento que comprende tratar un compuesto de la fórmula (X):

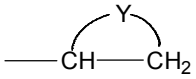
(X)



con una amina de fórmula NHR^6R^7, en donde R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente, en un disolvente orgánico. El disolvente es normalmente un alcohol, tal como metanol. La reacción se realiza generalmente a temperatura ambiente.

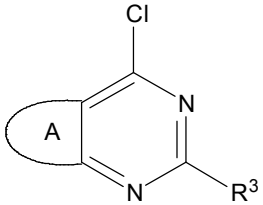
Un compuesto de la fórmula (X) se puede preparar por el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 1 para la preparación de 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina, o por analogía con dicho procedimiento.

Un compuesto de la fórmula (II) como se ha definido anteriormente en donde R^2 es de fórmula

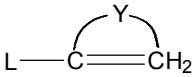


se puede preparar mediante un procedimiento que comprende someter un compuesto de la fórmula (XI):

(XI)

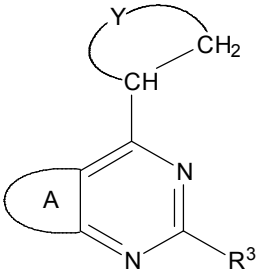


en donde A y R^3 son como se han definido anteriormente, a acoplamiento cruzado mediado por paladio con un compuesto de la fórmula (XII):



(XII)

en donde L es H o un grupo seleccionado de halo, $-OSO_2CF_3$, $-B(OR)_2$, $-Sn(R)_3$ y $-Si(R)_3$ en donde R es H o alquilo como se ha definido anteriormente, seguido por reducción, para producir un compuesto de la siguiente fórmula (XIII):



(XIII)

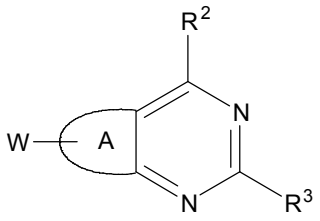
en donde A, R^3 e Y son como se han definido anteriormente.

El compuesto de fórmula (XIII) se puede convertir en el correspondiente carboxaldehido mediante tratamiento con un agente litiante seguido por N,N'-dimetilformamida (DMF), por ejemplo en las condiciones descritas anteriormente para la conversión de un compuesto de fórmula (IX) en un compuesto de fórmula (II). El agente litiante es normalmente como se ha definido anteriormente. El carboxaldehido resultante se puede convertir después en un compuesto final deseado de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, en la que m es 1, mediante tratamiento con una amina de fórmula NHR^4R^5 en la que R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente, en presencia de un

agente reductor adecuado, por ejemplo un borohidruro como se ha especificado anteriormente, en particular $NaBH(OAc)_3$.

Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en la que m es 0 se puede preparar mediante una reacción de tipo Buchwald de inserción de nitrógeno mediada por paladio. Tal procedimiento puede comprender el tratamiento de un compuesto de la fórmula (XIV):

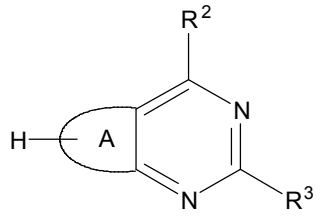
(XIV)



en donde A, R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente y W es un grupo halo seleccionado de Br y I, con una amina de fórmula NHR^4R^5 en la que R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente, en presencia de un catalizador de paladio.

Un compuesto de la fórmula (XIV) se puede preparar mediante tratamiento de un compuesto de la fórmula (XV):

(XV)



en donde A, R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, con un agente litiante y un halógeno seleccionado de bromo y yodo. El agente litiante es normalmente un alquil-litio, por ejemplo butil-litio. El halógeno es normalmente yodo, que da lugar a un compuesto de fórmula (XIV) en la que W es I.

Un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente en la que m es 0 se puede preparar también mediante una reacción de desplazamiento SNAr, por ejemplo en las condiciones descritas por D. Prim y G. Kirsch en Tetrahedron 55 (21), 6511-6526, 1999. Tal procedimiento comprende tratar un compuesto de fórmula (XIV) como se ha definido anteriormente, en la que W es Br, con una amina de fórmula NHR^4R^5, en la que R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente, en H_2O a reflujo durante 12 horas.

Un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente en la que m es 0 se puede preparar alternativamente tratando un compuesto de fórmula (XIV) como se ha definido anteriormente, en la que W es I, con una amina de fórmula NHR^4R^5, en la que R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente, en 1,4-dioxano en presencia de CuI/En y K_3PO_4. La reacción se realiza a aproximadamente 110ºC durante 24 horas. El procedimiento está descrito por Kang S-K *et al* en Synlett, (3), 427-430, 2002.

Una pirimidina condensada de la fórmula (I) se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable, y una sal se puede convertir en el compuesto libre, mediante métodos convencionales. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas de adición con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico.

En el caso de compuestos de la invención que llevan un sustituyente carboxilo libre, las sales incluyen las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y de amonio, por ejemplo las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio. Las últimas se preparan tratando la pirimidina condensada libre de la fórmula (I), o una sal ácida de adición suya, con la correspondiente base metálica o amoníaco. Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales pueden existir como hidratos o solvatos.

En pruebas biológicas se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son inhibidores de PI3 quinasa. Los compuestos son más selectivos por las PI3 quinasas de clase Ia que por las de clase Ib, y normalmente presentan una selectividad al menos 20 veces mayor por las PI3 quinasas de clase Ia que por las de clase Ib. En particular, los compuestos son más selectivos por la isoforma p110δ que por p110γ.

Por tanto un compuesto de la presente invención se puede usar como un inhibidor de PI3 quinasa, en particular de una PI3 quinasa de clase Ia. En consecuencia, se puede usar un compuesto de la presente invención para tratar una enfermedad o trastorno que surge de anormal crecimiento celular, función o conducta asociados a la PI3 quinasa. Ejemplos de tales enfermedades y trastornos están discutidos por Drees *et al* en Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14(5):703-732. Estos incluyen cáncer, trastornos inmunitarios, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos del metabolismo/endocrinos y trastornos neurológicos. Los ejemplos de trastornos del metabolismo/endocrinos incluyen la diabetes y la obesidad. Los ejemplos de cánceres en los que los presentes compuestos se pueden usar para tratarlos incluyen leucemia, tumores cerebrales, cáncer renal, cáncer gástrico y cáncer de la piel, vejiga, mama, útero, pulmón, colon, próstata, ovario y páncreas.

Por tanto un paciente humano o animal que padece un trastorno inmunitario, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, un trastorno del metabolismo/endocrino o trastornos neurológicos puede ser tratado por un método que comprende la administración al mismo de un compuesto de la presente invención como se ha definido anteriormente. De este modo la enfermedad del paciente se puede mejorar o aliviar.

Además de poseer potencia bioquímica, los compuestos de la invención presentan propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas que los hacen particularmente bien adaptados para el uso de fármacos. Esto se muestra por ejemplo en los resultados de los ensayos biológicos descritos en el Ejemplo 3 siguiente. En particular, los compuestos poseen alta solubilidad en agua a pH fisiológico; pueden tener una solubilidad de al menos 40 μM y un número significativo tener una solubilidad mayor que 100 μM. Es deseable alta solubilidad a pH fisiológico porque promueve la biodisponibilidad. Los compuestos poseen también alta estabilidad metabólica, como se muestra en particular por el ensayo de aclaramiento hepatocítico descrito en el Ejemplo 3 en el que la mayoría de los compuestos probados demostraron tener bajo aclaramiento hepatocítico. El bajo aclaramiento hepatocítico se correlaciona con una baja tasa de metabolismo hepático. Por tanto, se puede observar que los compuestos de la presente invención poseen mejores propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas conservando al mismo tiempo la potencia bioquímica como inhibidores de PI3 quinasa.

Un compuesto de la presente invención se puede administrar en una variedad de formas de dosificación, por ejemplo por vía oral tal como en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos con azúcar o película, disoluciones o suspensiones líquidas, o parenteralmente, por ejemplo por vía intramuscular, intravenosa o por vía subcutánea. Por tanto, el compuesto se puede administrar por inyección o infusión intravenosa.

La dosificación depende de una variedad de factores que incluyen la edad, peso y estado del paciente y la vía de administración. Las dosificaciones diarias pueden variar dentro de amplios límites y se ajustarán a los requisitos individuales en cada caso particular. Sin embargo, normalmente la dosificación adoptada para cada vía de administración cuando un compuesto se administra solo a seres humanos adultos es 0,0001 a 50 mg/kg, lo más comúnmente en el intervalo de 0,001 a 10 mg/kg, de peso corporal, por ejemplo 0,01 a 1 mg/kg. Tal dosificación se puede administrar, por ejemplo, de 1 a 5 veces al día. Para inyección intravenosa una dosis diaria adecuada es de 0,0001 a 1 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,0001 a 0,1 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria se puede administrar como una dosis única o de acuerdo con un programa de dosis dividida.

Un compuesto se formula para usar como una composición farmacéutica o veterinaria que comprende también un vehículo o diluyente farmacéutica o veterinariamente aceptable. Las composiciones se preparan normalmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica o veterinariamente adecuada. El compuesto se puede administrar en cualquier forma convencional, por ejemplo como sigue:

A) Por vía oral, por ejemplo como comprimidos, comprimidos revestidos, grageas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, disoluciones líquidas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes de conservación con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar.

Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz, almidón de patata, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo almidón de maíz, ácido algínico, alginatos o glicolato sódico de almidón; agentes enlazantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga; agentes lubricantes, por ejemplo sílice, estearato magnésico o cálcico, ácido esteárico o talco; mezclas efervescentes, colorantes, edulcorantes, agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos o laurilsulfato. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede utilizar un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Tales preparaciones se pueden fabricar de una manera conocida, por ejemplo por medio de mezcla, granulación, formación de comprimidos, procedimientos de revestimiento con azúcar o revestimiento con película.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas duras de gelatina en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas blandas de gelatina en donde el ingrediente activo está presente como tal, o mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, poli(vinilpirrolidona), goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfátidos naturales, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de poli(óxido de etileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como poli(monooleato de oxietilensorbitol), o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo poli(monooleato de oxietilensorbitán).

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

La suspensión oleosa se puede formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico.

Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los descritos anteriormente, y se pueden añadir agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar por esta adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más agentes de conservación. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo poli(monooleato de oxietilensorbitán). La emulsión puede contener también agentes edulcorantes y aromatizantes. Jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, sorbitol o sacarosa. En particular, un jarabe para pacientes diabéticos puede contener como vehículos solo productos, por ejemplo sorbitol, que no se metabolizan en glucosa o que solo se metabolizan en una cantidad muy pequeña de glucosa.

Tales formulaciones pueden contener también un demulcente, un agente de conservación y agentes aromatizantes y colorantes;

B) Por vía parenteral, ya sea por vía subcutánea, o intravenosa, o intramuscular, o intraesternal, o por técnicas de infusión intravenosa, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando los agentes dispersantes y humectantes y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol.

Entre los vehículos y disolventes aceptables están el agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro sódico. Además, se utilizan convencionalmente aceites no volátiles como medio disolvente o de suspensión. Con este fin se puede utilizar cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono- o diglicéridos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables;

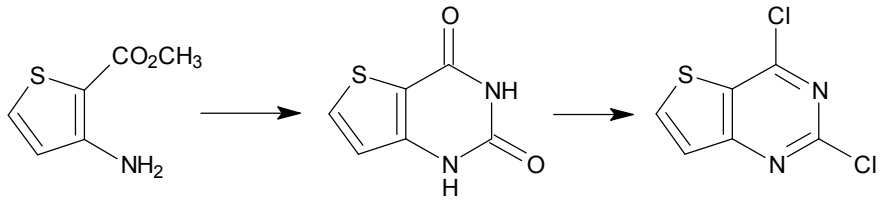
C) Por inhalación, en forma de aerosoles o disoluciones para nebulizadores;

D) Por vía rectal, en forma de supositorios preparados mezclando el fármaco con un excipiente adecuado no irritante, que es sólido a temperatura ordinaria pero líquido a la temperatura rectal y por tanto fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

E) Por vía tópica, en forma de cremas, pomadas, jaleas, colirios, disoluciones o suspensiones.

La invención se describe adicionalmente en los Ejemplos que siguen:

Ejemplo de referencia 1: 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina (64)



(63) (64)

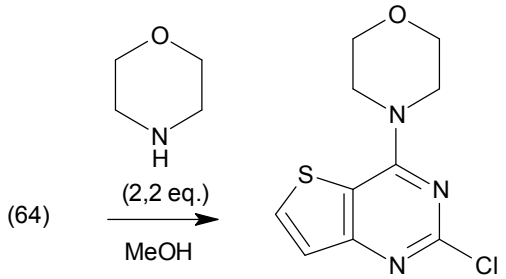
Una mezcla de 3-amino-2-tiofencarboxilato de metilo (13,48 g, 85,85 mmoles) y urea (29,75 g, 5 eq.) se calentó a 190ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción caliente se vertió después sobre una disolución de hidróxido sódico y cualquier material insoluble se separó por filtración. La mezcla se acidificó después (HCl, 2 N) para producir 1H-tieno [3,2-d]pirimidin-2,4-diona (63) como un precipitado blanco, que se recogió por filtración y se secó al aire (9,49 g, 66%).

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

Una mezcla de 1H-tieno[3,2-d]pirimidin-2,4-diona (9,49 g, 56,49 mmoles) y oxicloruro de fósforo (150 mL) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió después y se vertió sobre hielo/agua con agitación vigorosa produciendo un precipitado. La mezcla se filtró después para producir 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina (64) como un sólido blanco (8,68 g, 75%).

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

Ejemplo de referencia 2: 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (65)

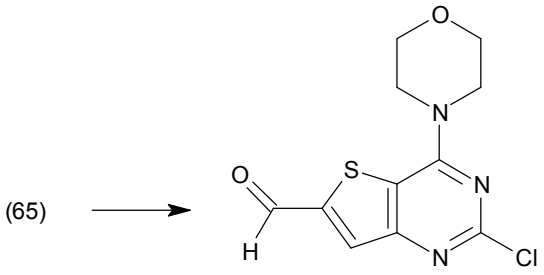


(65)

Una mezcla de 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina (64) (8,68 g, 42,34 mmoles), morfolina (8,11 mL, 2,2 eq.) y metanol (150 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró después, se lavó con agua y metanol, para producir el compuesto del título como un sólido blanco (11,04 g, 100%).

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

Ejemplo de referencia 3: 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehido (66)

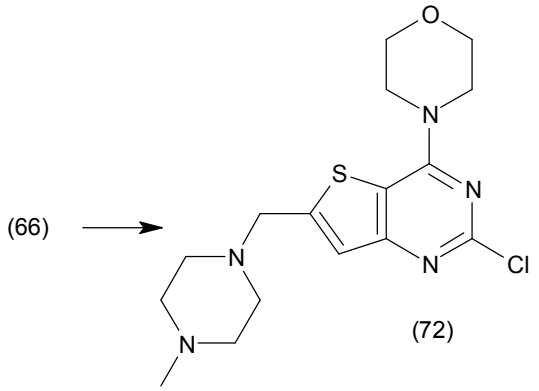


(66)

A una suspensión de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (65) (1,75 g, 6,85 mmoles) en tetrahidrofurano seco (40 mL) a -78ºC se añadió una disolución 2,5 M de nBuLi en hexano (3,3 mL, 1,2 eq.). Tras agitar durante 1 hora, se añadió *N,N*-dimetilformamida seca (796 μL, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78ºC y después se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de 2 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua obteniéndose un precipitado amarillo. Este se recogió por filtración y se secó al aire para producir el compuesto del título (1,50 g, 77%).

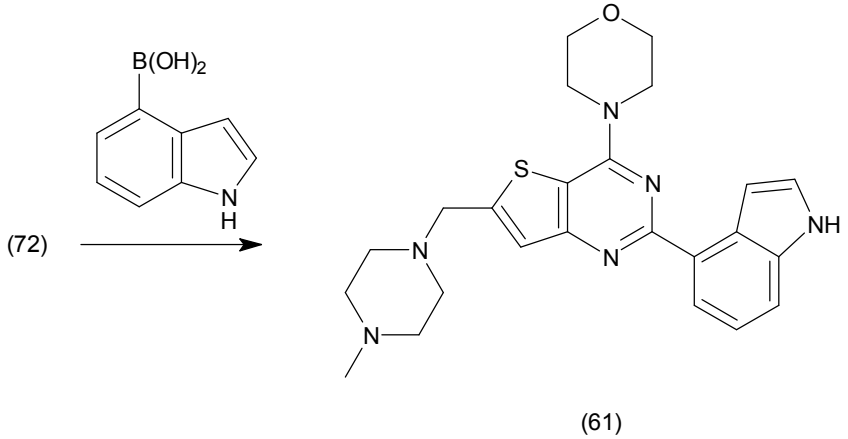
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) 10,20 (1H, s), 8,28 (1H, s), 3,95 (4H, t, J 4,9), 3,76 (4H, t, J 4,9).

Ejemplo de referencia 4: 2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-il metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (72)



A una mezcla de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehido (66) (147 mg, 0,52 mmoles), 1-metilpiperazina (1,5 eq., 87 μL) y ácido acético (1,05 eq., 32 μL) en 1,2-dicloroetano (3 mL) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,1 eq., 121 mg) y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato (bicarbonato) sódico, salmuera, se separó y secó ($MgSO_4$). El producto no purificado se evaporó en vacío y se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título 72 como un sólido cristalino blanquecino (51 mg, 45%).

Ejemplo 1: 2-(1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (61)



Una mezcla de 2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-il metil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (72) (100 mg, 0,27 mmoles), ácido indol-4-borónico (1,1 eq., 48 mg), hidrogenocarbonato sódico (3 eq., 69 mg) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,05 eq., 10 mg) en tolueno (2,5 mL), etanol (1,5 mL) y agua (0,7 mL) se purgó con argón y se calentó bajo irradiación de microondas a 120ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y evaporó a vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía flash para producir el compuesto del título 61 (23 mg, 19%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 2,33 (s, 3H), 2,52 (brm, 4H), 2,63 (brm, 4H), 4,85 (s, 2H), 3,90-3,92 (m, 4H), 4,07-4,10 (m, 4H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, *J*=8,0), 7,55 (m, 1H), 8,19 (d, 1H, *J*=7,3), 8,26 (brs, 1H).

MS (ESI^+) 449,1 (MH^+)

Ejemplo 2: Otros compuestos de la invención

Los siguientes compuestos de la invención se prepararon por analogía con el procedimiento del Ejemplo 1. El compuesto 72 fue reemplazado en cada caso por el compuesto de cloro precursor apropiado, preparado por el método del Ejemplo de referencia 4 usando la amina correspondiente en lugar de 1-metilpiperazina. En caso necesario la preparación de la amina se describe a continuación. Los datos de RMN se dan para cada uno de los compuestos del título de la invención.

112: 2-(1H-indol-4-il)-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

A través de 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 1-metanosulfonil-piperazina.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2,67-2,71 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,89 (2H, s), 3,89-3,93 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,28-7,33 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,50 (1H, d, *J*=8,2Hz), 7,53-7,54 (1H, m), 8,19 (1H, d, *J*=8,0Hz), 8,28 (1H, br s); MS (ESI^+) 513 (MH^+).

113: dimetilamida de ácido 4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico.

A través de dimetilamida de ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico, preparada a partir de dimetilamida de ácido piperazín-1-carboxílico.

Preparación de amina: a una disolución de 1-BOC-piperazina (867 mg) en tetrahidrofurano seco (8 mL) se añadió trietilamina (0,97 mL) seguido por cloruro de dimetilcarbamoilo (0,51 mL). Tras agitar durante 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó después con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se separó a vacío para producir éster *terc*-butílico de ácido 4-dimetilcarbamoil-piperazin-1-carboxílico (940 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol produjo el compuesto 113.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2,56-2,62 (4H, m), 2,83 (6H, s), 3,30-3,35 (4H, m), 3,87 (2H, s), 3,92-3,96 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,28-7,33 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,50 (1H, d, *J*=8,0Hz), 7,56 (1H, s), 8,20 (1H, d, *J*=7,3Hz), 8,30 (1H, br m); MS (ESI^+) 506 (MH^+).

114: {4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-morfolin-4-il-metanona.

A través de [4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-morfolin-4-il-metanona, preparada a partir de morfolin-4-il-piperazin-1-il-metanona;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2,55-2,58 (4H, m), 3,28-3,32 (4H, m), 3,35-3,39 (4H, m), 3,67-3,71 (4H, m), 3,88 (2H, s), 3,92-3,96 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,28-7,33 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,50 (1H, d, *J*=8,0), 7,56 (1H, s), 8,20 (1H, d, *J*=7,3Hz), 8,30 (1H, br m); (ESI+): MS (ESI^+) 548 (MH^+).

Preparación de amina: una mezcla de cloruro de 4-morfolinocarbonilo (0,38 ml), 1-BOC-piperazina (552 mg) y carbonato potásico (439 mg) en acetonitrilo (7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó después con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se separó a vacío para producir éster *terc*-butílico de ácido 4-(morfolino-4-carbonil)-piperazin-1-carboxílico (865 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol produjo el compuesto del título, que se aisló como sal hidrocloruro.

115: (2-metoxi-etil)-metil-amida de ácido 4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico.

A través de (2-metoxi-etil)-metil-amida de ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico, preparado a partir de (2-metoxi-etil)-metil-amida de ácido piperazin-1-carboxílico.

Preparación de amina: 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 ($MgSO_4$) y el disolvente se separó a vacío para producir piperazin-1,4-dicarboxilato de *terc*-butilo y de 4-nitrofenilo (940 mg).

A piperazin-1,4-dicarboxilato de *terc*-butilo y de 4-nitrofenilo (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 en vacío y se purificó usando cromatografía flash para producir 4-[(2-metoxi-etil)-metil-carbamoil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (304 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol produjo el compuesto del título, que se aisló como sal hidrocloruro.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2,59-2,63 (4H, m), 2,90 (3H, s), 3,27-3,30 (4H, m), 3,31 (3H, s), 3,48 (2H,t), 3,57 (2H, t), 3,90 (2H, s), 3,92-3,96 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,28-7,33 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,56 (1H, s), 8,20 (1H, d, *J*=7,3Hz), 8,30 (1H, br m); MS (ESI^+) 550 (MH^+).

116: {1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-metil-amina.

A través de [1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-(2-metoxi-etil)-metil-amina, preparada a partir de (2-metoxi-etil)-metil-piperidin-4-il-amina.

Preparación de amina: una mezcla de N-BOC-4-piperidina (500 mg), N-(2-metoxietil)metilamina (335 mg), ácido acético (0,15 mL) y triacetoxiborohidruro sódico (797 mg) se agitó a temperatura ambiente en 1,2-dicloroetano (5 mL). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con disolución de bicarbonato sódico, se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó usando cromatografía flash para producir 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol produjo el compuesto del título, que se aisló como sal hidrocloruro.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,62-1,72 (2H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 2,10-2,18 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,40-2,48 (1H, m), 2,68 (2H, t, *J*=6,0Hz), 3,04-3,11 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,50 (2H, t, *J*=6,3Hz), 3,85 (2H, s), 3,92-3,97 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,28-7,33 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,50 (1H, d, *J*=8,0Hz), 7,56 (1H, s), 8,20 (1H, d, *J*=7,3Hz), 8,30 (1H, br); MS (ESI^+) 521 (MH^+).

117: 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina.

A través de escisión, mediada por HCL, de enlace éter en el grupo BOC de 4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 2,90-3,05 (4H, br.m), 3,15-3,28 (4H, br.m), 3,86-3,92 (2H+4H, m), 4,18-4,25 (4H, br m), 7,05 (1H, br m), 7,30 (1H, t, *J*=7,8Hz), 7,60 (1H, s), 7,72 (1H, d, *J*=8,1Hz), 7,78 (1H, br s), 7,95 (1H, d, *J*=8,1Hz), 9,30-9,40 (2H, br m), 11,60 (1H, br m); MS (ESI^+) 435 (MH^+).

118: 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina.

A través de 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 4-morfolinopiperidina (disponible comercialmente).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,55-1,68 (2H, m), 1,83-1,90 (2H, m), 2,11-2,18 (2H, m), 2,18-2,25 (1H, m), 2,54-2,60 (4H, m), 3,05-3,11 (2H, m), 3,70-3,76 (4H, m), 3,84 (2H, s), 3,92-3,96 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,28-7,33 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,50 (1H, d, *J*=8,0Hz), 7,56 (1H, s), 8,20 (1H, d, *J*=7,3Hz), 8,30 (1H, br); MS (ESI^+) 519 (MH^+).

119: 2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etanol.

A través de 2-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-etanol, preparado a partir de N-(2-hidroxietil)piperazina (disponible comercialmente).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 2,63 (br m, 10H, 2 x CH_2), 3,65 (m, 2H, CH_2), 3,84 (2H, s), 3,92-3,96 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,28-7,33 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,50 (1H, d, *J*=8,0Hz), 7,56 (1H, s), 8,20 (1H, d, *J*=7,3Hz), 8,30 (1H, br); MS (ESI^+) 479 (MH^+).

120: {1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-dimetil-amina.

A través de [1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-dimetil-amina, preparada a partir de 4-dimetilaminopiperidina (disponible comercialmente).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 1,58-1,68 (2H, br m), 1,87-1,95 (2H, br m), 2,10 (2H, br t, *J*=10,7Hz), 2,34 (1H, br m), 2,37 (6H, br s), 3,02 (2H, br m), 3,84 (2H, s), 3,92-3,96 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,28-7,33 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,50 (1H, d, *J*=8,0Hz), 7,56 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=7,3Hz), 8,30 (1H, br m); MS (ESI^+) 477 (MH^+).

Ejemplo 3. Pruebas biológicas

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

(i) Examen bioquímico de PI3K

La inhibición de PI3K por los compuestos se determinó en un ensayo radiométrico usando enzima recombinante purificada y ATP a una concentración de 1 μM. Todos los compuestos se diluyeron en serie en DMSO al 100%. La reacción de la quinasa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente, y la reacción se terminó mediante la adición de PBS. Los valores de IC_{50} se determinaron posteriormente usando ajuste de curva dosis-respuesta sigmoidea (pendiente variable). Todos los compuestos ejemplificados tenían una IC_{50} frente a PI3K de 510 uM o menos. En particular, todos los compuestos probados frente a la isoforma p110δ de PI3K tenían una IC_{50} de 0,1 μM o menos.

(ii) Inhibición de la proliferación celular

Se sembraron células a una densidad óptima en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante 4 días en presencia de compuesto de prueba. Posteriormente se añadió Alamar Blue™ al medio de ensayo, y las células se incubaron durante 6 horas antes de leer a 544 nm de excitación, 590 nm de emisión. Los valores de EC_{50} se calcularon usando un ajuste de curva dosis-respuesta sigmoidea. Todos los compuestos probados tenían una EC_{50} de 50 uM o menos en la serie de líneas celulares utilizadas.

(iii) Permeabilidad de Caco-2

Se sembraron células Caco-2 en placas multipantalla Millipore a 1 x 10^5 células/cm^2, y se cultivaron durante 20 días. Posteriormente se llevó a cabo la evaluación de la permeabilidad para los compuestos. Los compuestos se aplicaron a la superficie apical (A) de monocapas celulares y se midió la penetración del compuesto en el compartimento basolateral (B). Esto se realizó en la dirección inversa (B-A) para investigar el transporte activo. Se calculó un valor del coeficiente de permeabilidad, P_{app}, para cada compuesto, una medida de la velocidad de penetración del compuesto a través de la membrana. Los compuestos se agruparon en potencial de absorción bajo (P_{app} </= 1,0 x 10^6 cm/s) o alto (P_{app} >/= 1,0 x 10^6 cm/s) basado en la comparación con compuestos control con absorción humana establecida.

Para la evaluación de la capacidad de un compuesto para experimentar un flujo de salida activo, se determinó la relación del transporte basolateral (B) a apical (A) en comparación con A a B. Los valores de B-A/A-B >/= 1,0 indicaban el caso de flujo de salida celular activo. Todos los compuestos probados a través de la barrera de permeabilidad de Caco-2 tenían valores de P_{app} >/= 1,0 x 10^6 cm/s. Un compuesto evaluado a través del ensayo bidireccional, PI540, tenía un índice de asimetría B-A/A-B menor que 1,0, lo que indica que el compuesto no experimenta un flujo de salida celular activo.

(iv) Aclaramiento hepatocítico

Se usaron suspensiones de hepatocitos humanos crioconservados. Las incubaciones se realizaron a una concentración de compuesto de 1 mM ó 3 μM con una densidad celular de 0,5 x 10^6 células viables/mL. La concentración final de DMSO en la incubación fue 0,25%. Las incubaciones de control se realizaron también en ausencia de células para revelar cualquier degradación no enzimática. Se retiraron muestras duplicadas (50 μL) de la mezcla de incubación a los 0, 5, 10, 20, 40 y 60 minutos (la muestra control a los 60 minutos solamente) y se añadieron a metanol - que contenía patrón interno (100 μL) - para terminar la reacción. Se utilizaron como compuestos control tolbutamida, 7-hidroxicumarina y testosterona. Las muestras se centrifugaron y los sobrenadantes en cada punto temporal se agruparon para análisis por LC-MSMS. A partir de un gráfico del ln de la relación de área de picos (área de pico del compuesto original/área de pico del patrón interno) frente al tiempo, el aclaramiento intrínseco se calculó como sigue: Cl_{int} (μl/min/millón de células) = V x *k*, en donde *k* es la constante de velocidad de eliminación, obtenida a partir del gradiente del ln de la concentración representado frente al tiempo; V es un término de volumen derivado del volumen de incubación y se expresa como uL 10^6 $células^{-1}$.

Los compuestos se clasificaron con aclaramiento bajo (CL </= 4,6 μL/min/10^6 células), medio (CL >/= 4,6; </= 25,2 μL/min/10^6 células) y alto (CL >/= 25,2 μL/min/10^6 células). Se determinó que la mayoría de los compuestos probados de la invención tenían aclaramiento hepatocítico bajo.

(v) Inhibición de citocromo P450

Los compuestos de la invención se examinaron frente a cinco dianas de CYP450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) a 10 concentraciones por duplicado, con una concentración superior de 100 uM que se utiliza. Como controles se utilizaron inhibidores estándar (furafilina, sulfafenazol, tranilcipromina, quinidina, cetoconazol). Las placas se leyeron usando un BMG LabTechnologies PolarStar en modo fluorescencia. La mayoría de los compuestos probados evaluados en este ensayo mostraron actividad débil (IC_{50} >/= 5 uM) frente a todas las isoformas de CYP450.

(vi) Inducción de citocromo P450

Hepatocitos humanos recién aislados de un solo donante se cultivaron durante 48 horas antes de la adición del compuesto de prueba a tres concentraciones y se incubaron durante 72 horas. Se añadieron sustratos sonda para CYP3A4 y CYP1A2 durante 30 minutos y 1 hora antes del final de la incubación. A las 72 horas se separaron las células y medios, y se cuantificó la extensión del metabolismo de cada sustrato sonda por LC-MS/MS. El experimento se controló usando inductores de los P450 individuales incubados a una concentración por triplicado. Los compuestos de la invención evaluados en este ensayo mostraron efectos despreciables sobre la inducción de enzimas de citocromo P450.

(vii) Unión a proteínas plasmáticas

Se prepararon disoluciones de compuesto de prueba (5 um, 0,5% de concentración final de DMSO) en tampón y plasma al 10% (v/v en tampón). Una placa de diálisis HT de 96 pocillos se montó de manera que cada pocillo se dividió en dos por una membrana de celulosa semipermeable. La disolución tampón se añadió a un lado de la

membrana y la disolución de plasma al otro lado; después se realizaron incubaciones a 37ºC durante 2 horas por triplicado. Posteriormente las células se vaciaron, y las disoluciones para cada lote de compuestos se combinaron en dos grupos (libre de plasma y con plasma) y después se analizaron por LC-MSMS usando dos conjuntos de patrones de calibración para disoluciones libres de plasma (6 puntos) y con plasma (7 puntos). Para cada compuesto se calculó el valor de la fracción no unida (Fu): los compuestos muy unidos a proteínas (>/= 90% unidos) tenían una Fu </= 0,1. Los compuestos de la invención evaluados en este ensayo tenían valores de Fu >/= 0,1.

(viii) Bloqueo de canales hERG

Los compuestos de la invención se evaluaron por su capacidad para modular el flujo de salida de rubidio de células HEK-294 que expresan establemente canales de potasio hERG usando metodología de flujo establecida. Las células se prepararon en medio que contenía RbCl y se sembraron en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante la noche para formar monocapas. El experimento de flujo de salida se inició aspirando los medios y lavando cada pocillo con 3 x 100 μL de tampón de pre-incubación (que contiene baja [K^+]) a temperatura ambiente. Después de la aspiración final, se añadieron a cada pocillo 50 μL de compuesto de trabajo en existencia (2x) y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron después 50 μL de tampón de estimulación (que contiene alta [K^+]) dando las concentraciones finales de compuesto de prueba. Las placas celulares se incubaron después a temperatura ambiente durante 10 minutos adicionales. 80 μL de sobrenadante de cada pocillo se transfirieron después a pocillos equivalentes de una placa de 96 pocillos y se analizaron mediante espectroscopía atómica de emisión. Los compuestos se analizaron mediante curvas IC50 de 10 pt por duplicado (2 réplicas por concentración), n = 2, a partir de una concentración superior de 100 μM.

Ejemplo 4 Composición de los comprimidos

Los comprimidos, cada uno con un peso de 0,15 g y que contiene 25 mg de un compuesto de la invención, se fabricaron como sigue:

Composición para 10.000 comprimidos

Compuesto activo (250 g)

Lactosa (800 g)

Almidón de maíz (415 g)

Polvo de talco (30 g)

Estearato magnésico (5 g)

Se mezclaron el compuesto activo, la lactosa y la mitad del almidón de maíz. La mezcla se forzó después a través de un tamiz de 0,5 mm de tamaño de malla. El almidón de maíz (10 g) se suspende en agua caliente (90 ml). La pasta resultante se usa para granular el polvo. El granulado se secó y dividió en pequeños fragmentos en un tamiz de 1,4 mm de tamaño de malla. Se añadió la cantidad restante de almidón, talco y magnesio, se mezcló cuidadosamente y se procesó en comprimidos.

Ejemplo 5: Formulación inyectable

Formulación A

Compuesto activo	200 mg
Disolución de ácido clorhídrico 0,1 M o	
Disolución de hidróxido sódico 0,1 M, cantidad suficiente hasta pH	4,0 a 7,0
Agua esterilizada, cantidad suficiente hasta	10 ml

El compuesto de la invención se disolvió en la mayor parte del agua (35º 40ºC) y el pH se ajustó entre 4,0 y 7,0 con el ácido clorhídrico o el hidróxido sódico según era apropiado. El lote se preparó hasta completar con agua el volumen y se filtró a través de un filtro de microporos estéril en un vial de vidrio estéril de 10 ml de color ámbar (tipo 1) y se selló con cierres y precintos estériles.

Formulación B

Compuesto activo	125 mg
Tampón fosfato estéril a pH 7, libre de pirógenos,	
cantidad suficiente hasta	25 ml
Compuesto activo	200 mg
Alcohol bencílico	0,10 g
Glicofurol 75	1,45 g
Agua para inyección, cantidad suficiente hasta	3,00 ml

El compuesto activo se disolvió en el glicofurol. El alcohol bencílico se añadió después y se disolvió, y se añadió agua hasta 3 ml. La mezcla se filtró a continuación a través de un filtro de microporos estéril y se selló en viales de vidrio estériles de 3 ml (tipo 1).

Ejemplo 6: Formulación de jarabe

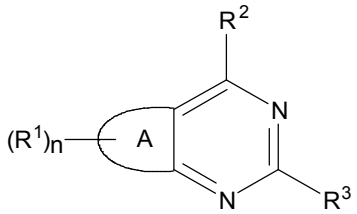
Compuesto activo	250 mg
Disolución de sorbitol	1,50 g
Glicerol	2,00 g
Benzoato sódico	0,005 g
Aroma	0,0125 ml
Agua purificada, cantidad suficiente hasta	5,00 ml

El compuesto de la invención se disolvió en una mezcla del glicerol y la mayor parte del agua purificada. Una disolución acuosa del benzoato sódico se añadió después a la disolución, seguido por la adición de la disolución de sorbital y finalmente el aroma. El volumen se completó con agua purificada y se mezcló bien.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es una pirimidina condensada de la fórmula (I):

(I)

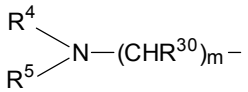


en donde

A representa un anillo de tiofeno o de furano;

n es 1 ó 2;

R^1 es un grupo de fórmula:



en donde

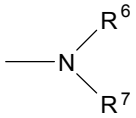
m es 0 ó 1;

R^{30} es H o alquilo(C_1-C_6);

R^4 y R^5 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N, que incluye 0 ó 1 heteroátomo adicional seleccionado de N, S y O, que puede estar condensado con un anillo bencénico y que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, carbociclilo, CN, alquilo que está sin sustituir o sustituido, alcoxilo que está sin sustituir o sustituido, un segundo grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N como se ha definido anteriormente, un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene N, que está sin sustituir o sustituido y que puede estar condensado con un anillo bencénico, -NR'R'', -alq-OR, -C(O)NR'R'', -alq-C(O)NR'R'', -alq-N(R)C(O)R, -C(O)N(R)-alq-OR, -S(O)$_2$-alq-NR'R'', -N(R)-alq-OR, -COOR, oxo (=O), OR, -N(R)SO_2R, -SO_2NR_2, -SO_2R''' o -CO-alq-OR, en donde alq es una cadena de alquileno, R es H o alquilo, cada uno de R' y R'' es independientemente H, alquilo o alcoxilo, o R' y R'' forman conjuntamente un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N, y R''' es alquilo que está sin sustituir o sustituido;

o uno de R^4 y R^5 es alquilo y el otro es un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N como se ha definido anteriormente o un grupo alquilo que está sustituido con un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N como se ha definido anteriormente;

R^2 es



en donde R^6 y R^7 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo morfolino, tiomorfolino, piperidino, piperazino, oxazepán o tiazepán, que está sin sustituir o sustituido;

y R^3 es un grupo indol que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo Z, en donde Z se selecciona de H, -OR, -SR, CH_2OR, -CO_2R, CF_2OH, CH(CF_3)OH, C(CF_3)$_2$OH, -(CH_2)$_q$OR, -(CH_2)$_q$$NR_2$, -C(O)N(R)$_2$, -$NR_2$, -N(R)C(O)R, -S(O)$_m$N(R)$_2$, -OC(O)R, OC(O)N(R)$_2$, -N(R)S(O)$_m$R, -NRC(O)N(R)$_2$, CN, halógeno y -$NO_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de H, alquilo(C_1-C_6) y cicloalquilo(C_3-C_{10}), m es 1 ó 2 y q es 0, 1 ó 2; o con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, C(O)R, SOR, SO_2R y SO_2NR_2, en donde cada R es independientemente H o alquilo; y un grupo oxo (=O);

y en donde, en las definiciones anteriores,

(i) “alquilo que está sustituido” es un grupo alquilo que lleva uno o más sustituyentes R^{20} seleccionados de halógeno, alcoxilo, carbociclilo, un grupo heterocíclico saturado que contiene N de 5 ó 6 miembros, OH, SR, CN, nitro, NR_2, -COOR, -C(O)R, $-CH_2OR$, $S(O)_mR$, -NRC(O)R, $-S(O)_mNR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-NRS(O)_mR$, $-NRC(O)NR_2$ y $-CONR_2$, en donde cada R es H, alquilo o cicloalquilo(C_3-C_{10}) sin sustituir y m es 1 ó 2;

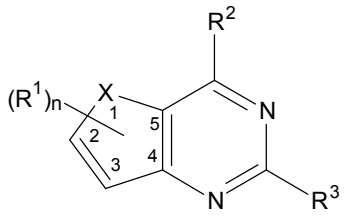
(ii) “alcoxilo que está sustituido” es un grupo alcoxilo que lleva uno o más sustituyentes R^{20} como se han definido anteriormente;

(iii) un “grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que está sustituido” es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido anteriormente; y

(iv) un “grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N y que está sustituido,” es un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, carbociclilo, CN, alquilo que está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente en (i), alcoxilo que está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente en (ii), un segundo grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N, un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene N y que está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente en (iii) y que puede estar condensado con un anillo bencénico, -NR’R’’, -alq-OR, -C(O)NR’R’’, -alq-C(O)NR’R’’, -alq-N(R)C(O)R, -C(O)N(R)-alq-OR, $-S(O)_2$-alq-NR’R’’, -N(R)-alq-OR, -COOR, oxo (=O), OR, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2NR_2$, $-SO_2R'''$ o -CO-alq-OR, en donde alq es una cadena de alquileno, R es H o alquilo, cada uno de R’ y R’’ es independientemente H, alquilo o alcoxilo, o R’ y R’’ forman conjuntamente un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene N, y R’’’ es alquilo que está sin sustituir o sustituido;

o una sal suya farmacéuticamente aceptable.

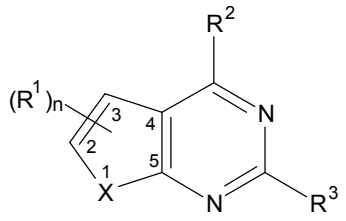
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde la pirimidina condensada es de la fórmua (Ia):



(Ia)

en donde X es S u O y R^1, R^2, R^3 y n son como se han definido en la reivindicación 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde la pirimidina condensada es de la fórmula (Ib):



(Ib)

en donde X es S u O y R^1, R^2, R^3 y n son como se han definido en la reivindicación 1.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 que se selecciona de:

2-(1H-Indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

[2-(1H-Indol-4-il)-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

dimetilamida de ácido 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico;

{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-morfolin-4-il-metanona;

(2-metoxi-etil)-metil-amida de ácido 4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico;

{1-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-metil-amina;

2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina;

2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;

2-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etanol;

{1-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-dimetil-amina;

4-((2-(1H-indol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperazin-1-carboxamida; y

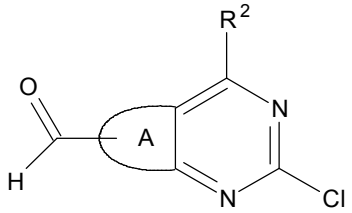
2-(4-((2-(1H-indol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un procedimiento para producir un compuesto como se define en la reivindicación 1 en donde m es 1, procedimiento que comprende:

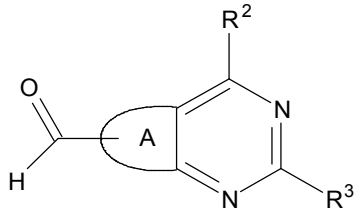
(a) tratar un compuesto de la fórmula (II):

(II)



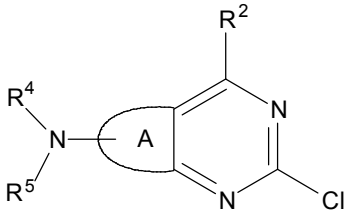
en donde A y R^2 son como se han definido en la reivindicación 1, con un ácido borónico o éster del mismo de fórmula $R^3B(OR^{15})_2$, en la que R^3 es como se ha definido en la reivindicación 1 y cada R^{15} es H o alquilo(C_1-C_6) o los dos grupos OR^{15} forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un grupo éster pinacolato boronato en presencia de un catalizador de Pd; y tratar el compuesto resultante de la fórmula (III):

(III)



en donde A, R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, con una amina de fórmula NHR^4R^5 en la que R^4 y R^5 son como se han definido en la reivindicación 1, en presencia de un agente reductor adecuado; o

(b) tratar un compuesto de la fórmula (II) como se ha definido anteriormente con una amina de fórmula NHR^4R^5 en donde R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente, en presencia de un agente reductor adecuado; y tratar el compuesto resultante de la fórmula (IV):

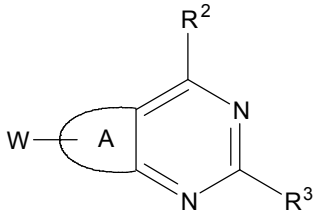


(IV)

en donde A, R^2, R^4 y R^5 son como se han definido anteriormente, con un ácido borónico o éster del mismo de fórmula $R^3B(OR^{15})_2$, en la que R^3 es como se ha definido anteriormente y cada R^{15} es H o alquilo(C_1-C_6) o los dos grupos OR^{15} forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un grupo éster pinacolato boronato, en presencia de un catalizador de Pd.

6. Un procedimiento para producir un compuesto como se define en la reivindicación 1 en donde m es 0, procedimiento que comprende tratar un compuesto de la fórmula (XIV):

(XIV)



en donde A, R^2 y R^3 son como se han definido en la reivindicación 1 y W es un grupo halo seleccionado de Br y I, con una amina de fórmula NHR^4R^5 en la que R^4 y R^5 son como se han definido en la reivindicación 1, en presencia de un catalizador de paladio.

7. Un procedimiento según la reivindicación 5 ó 6, que comprende además convertir el compuesto resultante de la fórmula (I) en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

9. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

10. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionados de cáncer, trastornos inmunitarios, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos del metabolismo/endocrinos y trastornos neurológicos.