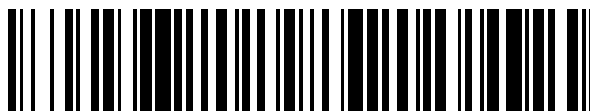


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 032**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/535** (2006.01)

**C07D 491/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2010 E 10729566 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 2385832**

54 Título: **Inhibidores de fosfoinosítido 3-quinasa con un resto de unión a cinc**

30 Prioridad:

**24.04.2009 US 172580 P**

**08.01.2009 US 143271 P**

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

**04.11.2015**

73 Titular/es:

**CURIS, INC. (100.0%)  
4 Maguire Road  
Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**CAI, XIONG;  
ZHAI, HAIXIAO;  
LAI, CHENG-JUNG y  
QIAN, CHANGGENG**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

Observaciones :

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

ES 2 550 032 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).

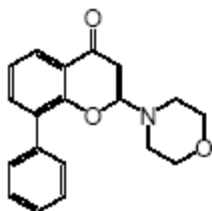
## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de fosfoinosítido 3-quinasa con un resto de unión a cinc

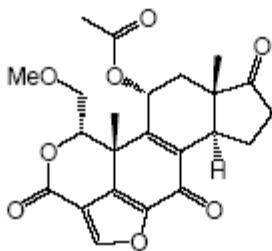
## Antecedentes de la invención

Los fosfoinosítido (PI), que son derivados fosforilados de fosfatidilinositol, son esenciales en las células eucarióticas, regulando procesos nucleares, dinámicas de citoesqueleto, señalización y tráfico de membrana. Entre las enzimas involucradas en el metabolismo de PI, las PI3-quinasas (PI3K) han atraído una atención especial debido a sus propiedades oncogénicas y potencial como dianas de fármacos. Las PI3-quinasas fosforilan fosfatidilinositoles o PIs en la posición 3 del anillo inositol. (Lindmo et al. *Journal of Cell Science* 119, 605-614, 2006). Los fosfolípidos fosforilados en 3 generados por la actividad de PI3K se unen al dominio de homología pleckstrina (PH) de la proteína quinasa B (PKB), provocando translocación de PKB a la membrana celular y la fosforilación posterior de PKB. La PKB fosforilada inhibe proteínas que inducen apoptosis tales como FKHR, Bad, y caspasas, y se considera que juega un papel importante en la progresión del cáncer. Las PI3K se dividen en las clases I-III, y la clase I además es subclasificada en las clases Ia y Ib. Entre estas isoformas, las enzimas de clase Ia se considera que juegan el papel más importante en la proliferación celular, en respuesta a la activación de la ruta tirosina quinasa-factor de crecimiento (Hayakawa et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14 6847-6858, 2006). Tres mutaciones frecuentes en el cáncer activan constitutivamente PI3K $\alpha$ , y cuando se expresan en células, dirigen la transformación oncogénica y activación crónica de señalización corriente abajo por moléculas tales como PKB, S6K y 4E bp1 que se ve comúnmente en células de cáncer. (Stephens et al., *Current Opinion in Pharmacology*, 5(4) 357-365, 2005). Como tales, las PI3-quinasas son dianas atractivas para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

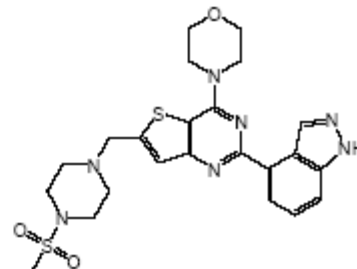
Hay varios inhibidores de PI3-quinasa conocidos incluyendo Wortmannina y LY294002. Aunque wortmannina es un inhibidor de PI3K potente con bajo valor  $CI_{50}$  nanomolar, tiene baja actividad anti-tumoral *in vivo*. (Hayakawa et al, *Bioorg Med Chem* 14(20), 6847-6858 (2006)). Recientemente, un grupo de compuestos de quinazolina sustituida con morfolina, piridopirimidina y tienopirimidina, se ha reportado que es efectivo para inhibir PI3 quinasa p110 $\alpha$ . (Hayakawa, 6847-6858). La dosificación oral de un compuesto de tienopirimidina sustituido con morfolina (GDC-0941) ha mostrado supresión de tumor en xenoinjertos de glioblastoma *in vivo*. (Folkes et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 51, 5522-5532, 2008). Las siguientes publicaciones describen una serie de inhibidores de PI3 quinasa basados en tienopirimidina, piridopirimidina y quinazolina: WO 2008/073785; WO 2008/070740; WO 2007/127183; Publicación de Patente U.S. No. 20080242665.



LY294002



Wortmannina



GDC-0941

La acetilación de histona es una modificación reversible, estando catalizada la desacetilación por una familia de enzimas denominada histona desacetilasas (HDAC). Las HDAC se representan por 18 genes en los seres humanos y se dividen en cuatro clases distintas (*J Mol Biol*, 2004, 338:1, 17-31). En mamíferos, la clase I de HDAC (HDAC1-3, y HDAC8) están relacionadas con RPD3 HDAC de levadura, clase 2 (HDAC4-7, HDAC9 y HDAC10) relacionadas con HDA1 de levadura, clase 4 (HDAC11), y clase 3 (una clase distinta que abarca las sirtuinas, que están relacionadas con Sir2) de levadura.

Csordas, *Biochem. J.*, 1990, 286: 23-38 ilustra que las histonas están sometidas a acetilación post-traducción de los grupos  $\epsilon$ -amino de residuos lisina N-terminales, una reacción catalizada por histona acetil transferasa (HAT1). La acetilación neutraliza la carga positiva de la cadena lateral de lisina, y se considera que impacta en la estructura de la cromatina. De hecho, el acceso de factores de transcripción a moles de cromatina se aumenta por hiperacetilación de histona, y enriquecimiento en histona subacetilada H4 se ha encontrado en sitios silenciosos de transcripción del genoma (Taunton et al., *Science*, 1996, 272:408-411). En el caso de genes supresores de tumores, el silenciado de transcripción debido a modificación de histona puede dar lugar a transformación oncogénica y cáncer.

Varias clases de inhibidores HDAC actualmente se evalúan por investigadores clínicos. Los ejemplos incluyen derivados de ácido hidroxámico, ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA), PXD101 y LAQ824, actualmente están en desarrollo clínico. En la clase subamida de inhibidores HDAC, MS-275, MGCD0103 y CI-994 han alcanzado pruebas clínicas. Mourne et al. (Abstract #4725, AACR 2005), demuestran que la modificación tifenilo de benzamidas aumenta significativamente la actividad inhibidora de HDAC contra HDAC1.

La diana de Rapamicina en Mamíferos (mTOR) es una proteína de señalización que está corriente debajo de múltiples rutas de señalización, incluyendo la ruta PI3K/Akt. La señalización celular a través de mTOR controla una variedad de respuestas celulares, incluyendo respuestas a nutrientes y factores de crecimiento. Los inhibidores mTOR actualmente están en uso clínico para prevención de rechazo a trasplante. Sin embargo, la capacidad de estos compuestos para encoger tumores sugiere su uso potencial como agentes anti-cancerosos. El efecto de inhibidores mTOR en células de cáncer, puede surgir de la inhibición de la ruta PI3/Akt. La inhibición de mTOR también reduce los niveles VEGF, resultando en un efecto antiangiogénico que también puede contribuir a encogimiento de tumor. La investigación reciente sugiere que la inhibición de múltiples dianas en la ruta PI3K/Akt proporciona una actividad anticancerosa mejorada. De esta manera, los compuestos que inhiben tanto PI3K como mTOR, son convenientes.

Ciertos cánceres se han tratado efectivamente con este enfoque combinatorio; sin embargo, los regímenes de tratamiento utilizando una mezcla de fármacos citotóxicos, a menudo están limitados por toxicidades limitantes de dosis e interacciones de fármaco-fármaco. Los avances más recientes con fármacos dirigidos molecularmente, han proporcionado nuevos enfoques a tratamiento de combinación para cáncer, permitiendo que múltiples agentes dirigidos sean utilizados de forma simultánea, o combinando estas nuevas terapias con quimioterapéuticos estándar o radiación para mejorar el resultado sin alcanzar toxicidades limitantes de dosis. Sin embargo, la capacidad para utilizar estas combinaciones actualmente está limitada a fármacos que muestran propiedades farmacológicas y farmacodinámicas compatibles. Además, los requerimientos reguladores para demostrar seguridad y eficacia de terapias de combinación pueden ser más costosos y prolongados que las correspondientes pruebas de un solo agente. Una vez aprobadas, las estrategias de combinación también pueden asociarse con costes incrementados para los pacientes, así como disminuido cumplimiento del paciente debido a los paradigmas de dosificación más intrincados requeridos.

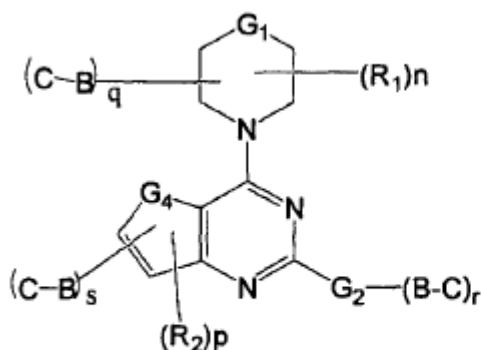
US 2008/0269210 A1 describe compuestos inhibidores específicos de fosfoinosítido 3-quinasa que se dice que son útiles para modular la actividad de quinasas lipídicas incluyendo PI3K, y para tratar trastornos tales como cáncer mediados por quinasas lipídicas.

US 7.300,935 B2 describe compuestos tienopirimidina específicos que se dice que tienen actividad antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

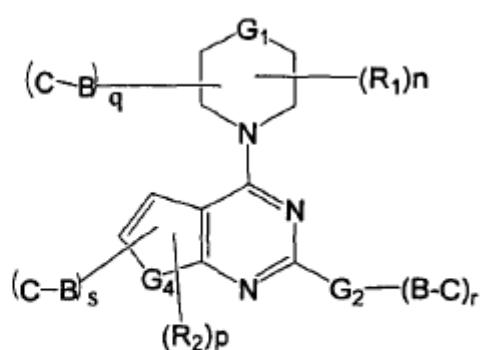
### COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a tienopirimidinas y furopirimidinas con derivados basados en resto de unión a cinc y a su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con PI3K tales como cáncer. Los compuestos de la presente invención además pueden actuar como inhibidores HDAC o metaloproteinasa de matriz (MMP) en virtud de su capacidad para ligar iones cinc. De manera sorprendente, estos compuestos son activos en múltiples dianas terapéuticas y son efectivos para tratar enfermedades. Aún más, en algunos casos, se ha encontrado de manera más sorprendente que los compuestos tienen actividad aumentada cuando se comparan con las actividades de combinaciones de moléculas separadas individualmente que tienen actividad PI3-quinasa y HDAC. En otras palabras, la combinación de PI3-quinasas e inhibidores HDAC en una sola molécula puede proporcionar un efecto sinérgico en comparación con las PI3-quinasas. En otra realización, ciertos compuestos de la presente invención también inhiben mTor además de tener actividad PI3-quinasa y HDAC.

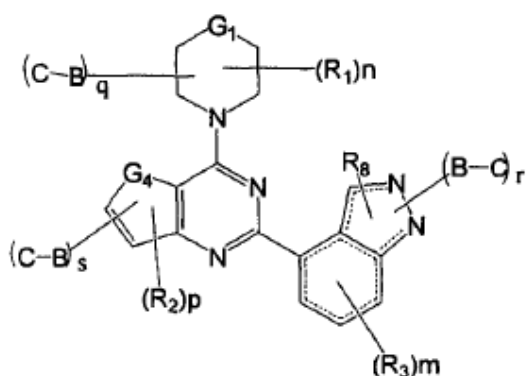
De acuerdo con esto, un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (IV), (V), (VI) o (VII);



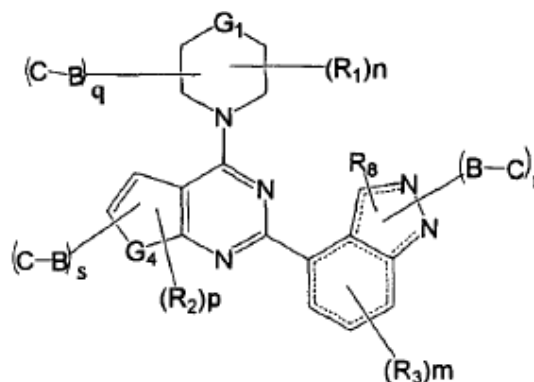
Fórmula IV



Fórmula V



Fórmula VI



Fórmula VII,

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde ----- representa un enlace sencillo o doble;

B es alquilo lineal o ramificado, alqueno, alquino, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, heterociclilalquilo, heterociclilalqueno, heterociclilalquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilarilalquilo, alquilarilalqueno, alquilarilalquino, alquenilarilalquilo, alquenilarilalqueno, alquenilarilalquino, alquinilarilalquilo, alquinilarilalqueno, alquinilarilalquino, alquilheteroarilalquilo, alquilheteroarilalqueno, alquilheteroarilalquino, alquinheteroarilalquilo, alquinheteroarilalqueno, alquinheteroarilalquino, alquinilheteroarilalquilo, alquinilheteroarilalqueno, alquinilheteroarilalquino, alquilheterociclilalquilo, alquilheterociclilalqueno, alquilheterociclilalquino, alquinheterociclilalquilo, alquinheterociclilalqueno, alquinheterociclilalquino, alquilarilo, alquenoarilo, alquinarilo, alquinheteroarilo, alquinheteroarilo, o alquinilheteroarilo, en donde uno o más metilenos puede estar interrumpido o terminado por O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, N(R<sub>8</sub>), C(O), arilo, heteroarilo, o heterocíclico;

s es 1;

q y r son cada uno 0;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

p es 0, 1 ó 2;

G<sub>1</sub> es CHR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>10</sub> o NS(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>;

G<sub>2</sub> es arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir, cada R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es seleccionado independientemente de hidroxilo, amino, halógeno, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, sulfonilo, acilo, alifático, arilo, heteroarilo y heterocíclico;

cada R<sub>8</sub> es independientemente hidrógeno, acilo, o alifático;

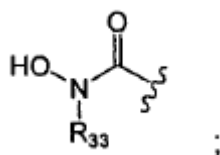
R<sub>10</sub> se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, sulfonilo, acilo, alifático, arilo, heteroarilo, y heterocíclico;

m es 0, 1, 2 ó 3;

G<sub>4</sub> es S o O;

cada R<sub>3</sub> es seleccionado independientemente de hidroxilo, amino, halógeno, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, sulfonilo, acilo, alifático, alifático sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico; y

C es



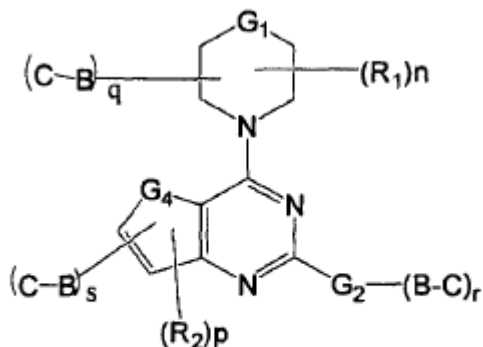
30

en donde R<sub>33</sub> se selecciona de hidrógeno y alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

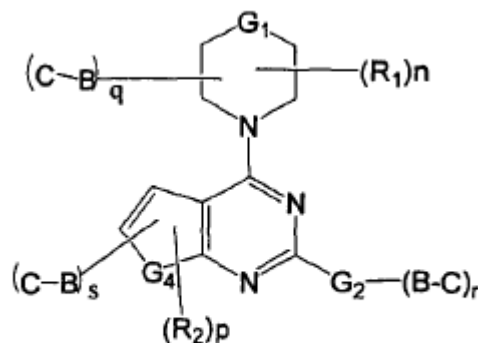
Otros aspectos de la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas.

**Descripción detallada de la invención**

En otra realización, los compuestos de la presente invención son compuestos representados por la fórmula (IV) y (V) como se ilustra a continuación, o sus sales farmacéuticas aceptables de éstos:



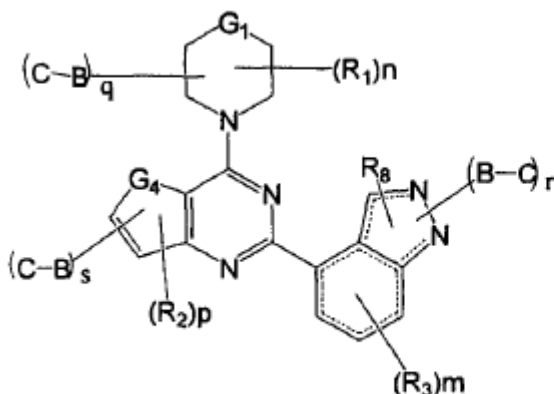
**Fórmula IV**



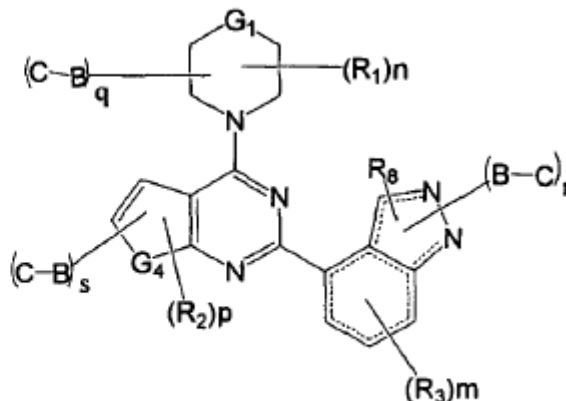
**Fórmula V**

5 en donde ----- representa un enlace sencillo o doble; G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>8</sub>, n, p, q, r, s, B y C son como se definió anteriormente; y G<sub>4</sub> es S o O, de preferencia S. De preferencia G<sub>1</sub> es O.

En otra realización, los compuestos de la presente invención son compuestos representados por la fórmula (VI) o (VII) como se ilustra a continuación, y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos:



**Fórmula VI**



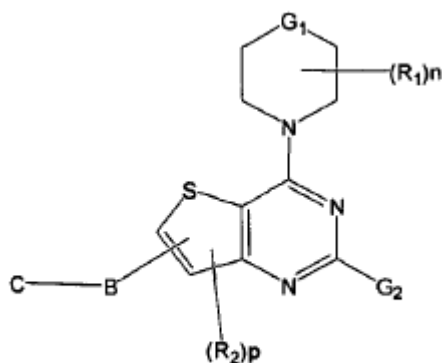
**Fórmula VII,**

10 en donde ----- representa un enlace sencillo o doble; G<sub>1</sub>, G<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>8</sub>, n, p, q, r, s, B y C son como se definió anteriormente; m es 0, 1, 2 ó 3; y R<sub>3</sub> se selecciona de hidroxilo, amino, halógeno, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, sulfonilo, acilo, alifático, alifático sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico.

En una realización preferida, B es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> en donde uno o más CH<sub>2</sub> pueden reemplazarse opcionalmente por O, S, SO<sub>2</sub> o NR<sub>8</sub>, C es -C(O)N(H)OH, y G<sub>1</sub> es -O. En otra realización preferida, B es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> en donde uno o más CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados opcionalmente por O, S, SO<sub>2</sub> o NR<sub>8</sub>, C es -C(O)N(H)OH, y G<sub>1</sub> es -NS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otra realización preferida, B es un grupo arilo, heteroarilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-arilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-heteroarilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-heterociclilarilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-heterocicliiheteroarilo, alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-heterociclilarilalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, o alquil-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-heterocicliiheteroarilalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> en donde uno o más CH<sub>2</sub> pueden estar reemplazados opcionalmente por O, S, SO<sub>2</sub> o NR<sub>8</sub> y G<sub>1</sub> es -O o -NS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

20

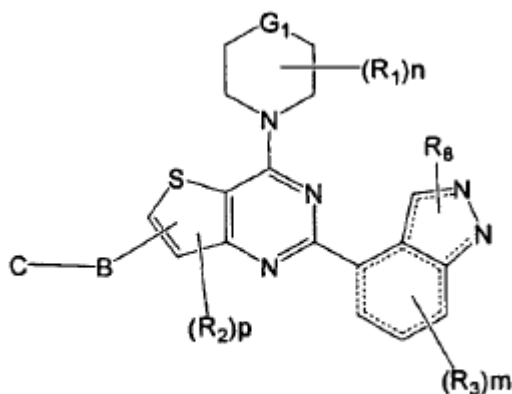
En otra realización de los compuestos de la presente invención están compuestos representados por la fórmula XIV como se ilustra a continuación, o sus sales farmacéuticamente aceptables de éstos:



Fórmula XIV

- 5 en donde  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $B$ ,  $C$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son como se definió anteriormente. En realizaciones preferidas,  $G_2$  es opcionalmente sustituido fenilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, indazolilo, piridopirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo o bencimidazolilo

En otra realización de los compuestos de la presente invención están compuestos representados por la fórmula XVI como se ilustra a continuación, o sus sales farmacéuticamente aceptables de éstos:



XVI

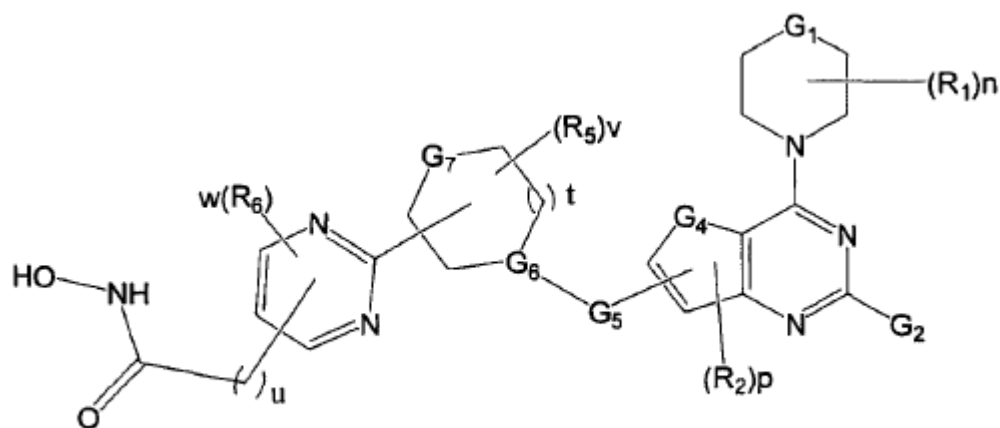
- 10 en donde  $G_1$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $p$ ,  $B$ ,  $C$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_8$  son como se definió anteriormente.

Una realización preferida de los compuestos de las Fórmulas XIV y XVI es cuando  $B$  es un alquilo  $C_1$ - $C_8$  en donde uno o más  $CH_2$  pueden ser reemplazados opcionalmente por grupos  $O$ ,  $S$ ,  $SO_2$ ,  $N(R_8)$ , arilo, heteroarilo o heterocíclico,

- 15  $-C(O)N(H)OH$ , y  $G_1$  es  $O$ . Otra realización preferida es cuando  $B$  es un alquilo  $C_1$ - $C_8$  en donde uno o más  $CH_2$  puede ser reemplazado opcionalmente por grupos  $O$ ,  $S$ ,  $SO_2$ ,  $NR_8$ , arilo, heteroarilo o heterocíclico,  $C$  es  $-C(O)N(H)OH$ , y  $G_1$  es

$-NS(O)_2CH_3$ .

En otra realización de los compuestos de la presente invención están compuestos representados por la fórmula (XXII), como se ilustra a continuación, o sus sales farmacéuticamente aceptables de éstos:



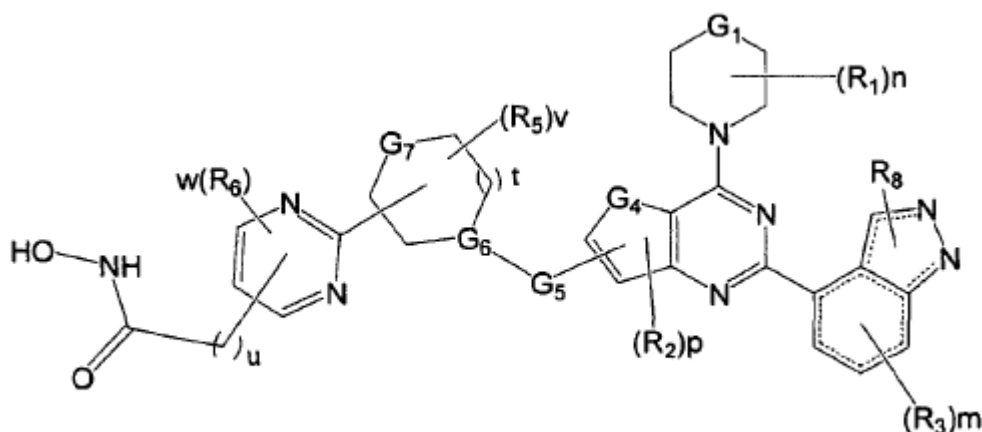
Fórmula XXII,

5 en donde  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_4$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se definió anteriormente;  $t$ ,  $v$  y  $w$  son independientemente 0, 1, 2 ó 3;  $u$  es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;  $G_5$  está ausente, alquilo  $C_1$ - $C_8$  o un alquilo  $C_1$ - $C_8$  interrumpido por uno o más O, S, S(O),  $SO_2$ ,  $N(R_8)$ , o  $C(O)$ ; de preferencia  $G_5$  es  $-N(R_8)$ -alquilo- $C_1$ - $C_4$ ,  $t$  es 1 y  $u$  es 0;

$G_6$  se selecciona de  $CR_1$  o N, en donde  $R_1$  es como se definió anteriormente;

10  $G_7$  se selecciona de  $-CR_1$ ,  $-NR_8$ , S o O en donde  $R_1$  y  $R_8$  son como se definió anteriormente; o  $G_7$  se selecciona de  $-C(R_1)_2$ , y  $-N$ ;  $R_5$  y  $R_6$  son independientemente seleccionados de hidroxilo, amino, halógeno, alcoxi, alquilamino, dialquilamino,  $CF_3$ , CN,  $NO_2$ , sulfonilo, acilo, alifático, arilo, heteroarilo y heterocíclico. En realizaciones preferidas,  $G_2$  es opcionalmente sustituido fenilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, indazolilo, piridopirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo o bencimidazolilo. En realizaciones más preferidas,  $G_2$  es fenilo opcionalmente sustituido, piridilo, pirimidilo, indazolilo, pirrolilo o bencimidazolilo. De preferencia, cuando  $G_7$  es  $CR_1$  o N, el anillo pirimidina está unido directamente a  $G_7$ .

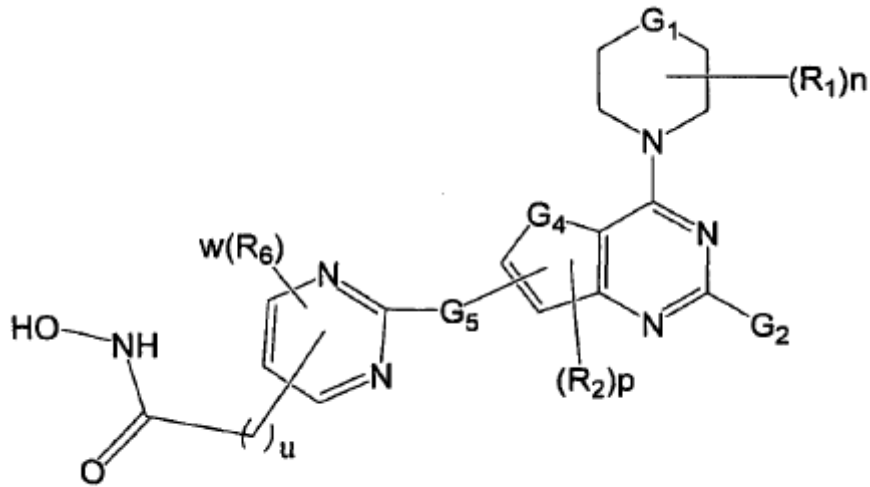
15 En otra realización de los compuestos de la presente invención, están compuestos representados por la fórmula XXIII como se ilustra a continuación, o sus sales farmacéuticamente aceptables de éstos:



Fórmula XXIII,

en donde  $G_1$ ,  $G_4$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $p$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_8$ ,  $t$ ,  $v$ ,  $w$ ,  $u$ ,  $G_5$ ,  $G_6$ , y  $G_7$  son como se definió anteriormente.

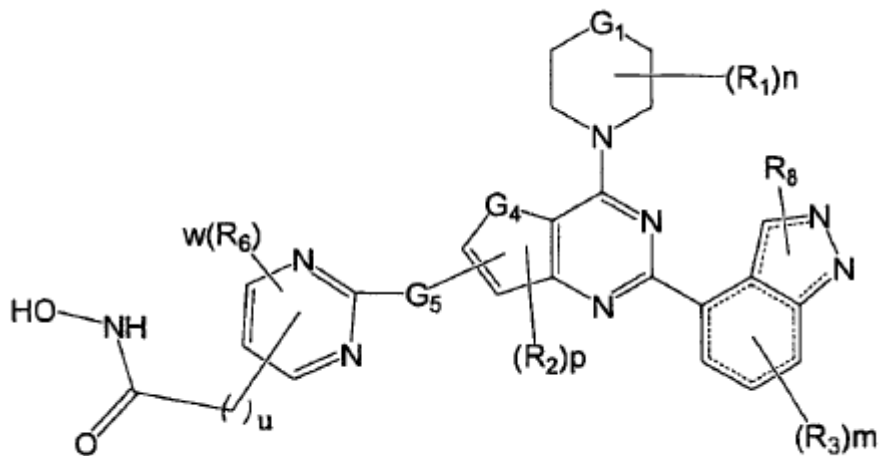
En otra realización de los compuestos de la presente invención están compuestos representados por la fórmula (XXIV) como se ilustra a continuación, o las sales farmacéuticamente aceptables de éstos:



Fórmula XXIV,

5 en donde  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_4$ ,  $G_5$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $w$ ,  $u$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_6$  son como se definió anteriormente. En realizaciones preferidas,  $G_2$  es opcionalmente sustituido fenilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, indazolilo, piridopirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo o bencimidazolilo. En realizaciones más preferidas,  $G_1$  es O,  $G_2$  es opcionalmente sustituido fenilo, piridilo, pirimidilo, indazolilo, pirrolilo o bencimidazolilo,  $G_5$  es  $-N(R_3)$ -alquilo- $C_1$ - $C_4$ - y  $u$  es 0,

En otra realización de los compuestos de la presente invención están compuestos representados por la fórmula (XXV) como se ilustra a continuación, o sales farmacéuticamente aceptables de éstos:

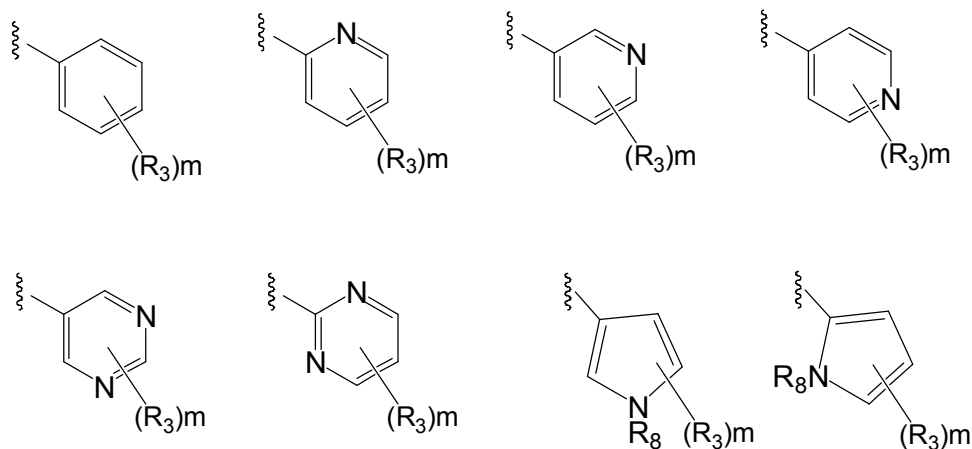


Fórmula XXV,

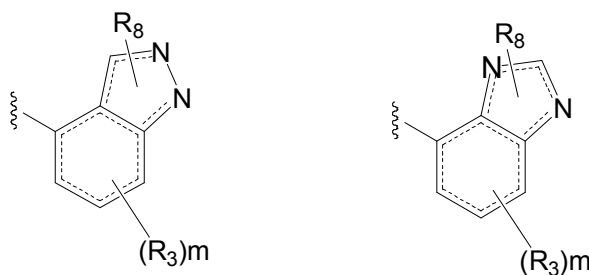
10



En realizaciones más preferidas de los compuestos de las fórmulas IV, V, XIV, XXII y XXIV, G<sub>2</sub> se selecciona del grupo:



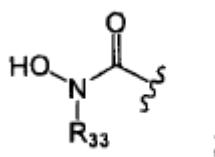
5 De preferencia en estos grupos, m es 1 y R<sub>3</sub> es hidroxilo, hidroximetilo, amino, acilamino, tal como acetilamino o metilamino. En otra realización preferida, G<sub>2</sub> se elige de los grupos mostrados a continuación:



en donde R<sub>3</sub>, R<sub>8</sub> y m son como se definió anteriormente.

10 En ciertas realizaciones preferidas de los compuestos de las fórmulas IV, V, XIV, XXII y XXIV, G<sub>2</sub> son grupos monoarilo o monoheteroarilo opcionalmente sustituidos. En realizaciones más preferidas, G<sub>2</sub> es fenilo, piridilo, pirimidilo o pirrolilo con uno o más sustituyentes que incluyen pero no están limitados a hidroxilo, hidroximetilo, amino y amino sustituido; G<sub>1</sub> es O, G<sub>5</sub> es -N(R<sub>8</sub>)-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y u es 0. Por ejemplo, G<sub>2</sub> puede ser fenilo, piridilo, pirimidilo o pirrolilo sustituido por un grupo hidroxilo, hidroximetilo, acetilamino, amino o metilamino. Estos compuestos tienen actividad inhibidora significativa hacia mTOR, así como PI3 quinasa y HDAC.

C es:



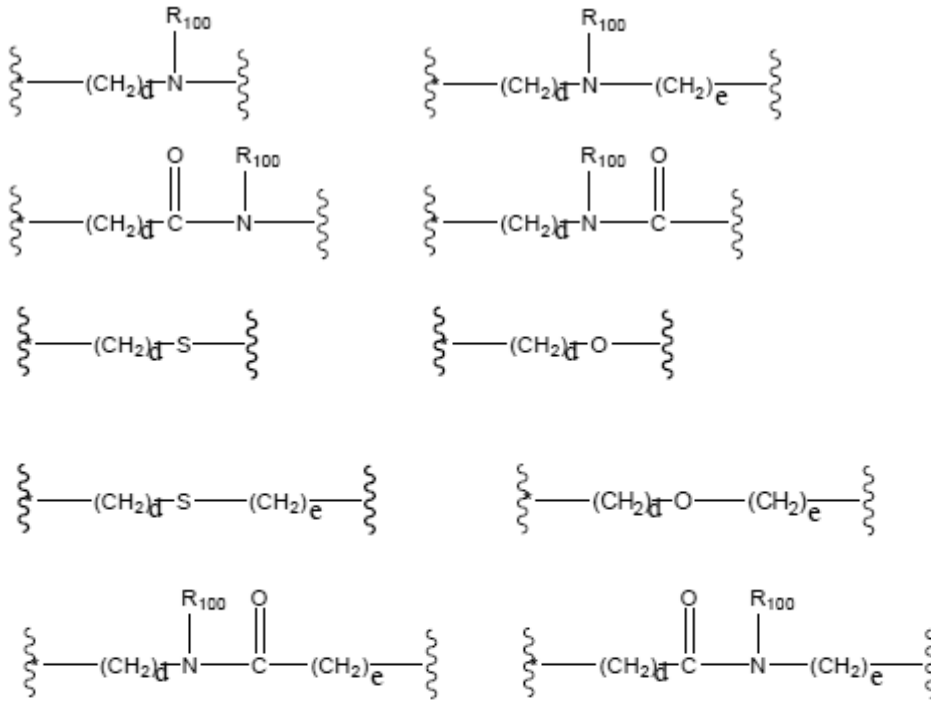
15 en donde R<sub>33</sub> se selecciona de hidrógeno y alquilo inferior.

20 B es un alquilo lineal o ramificado, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilarilalquilo, alquilarilalquenilo, alquilarilalquinilo, alquenilarilalquilo, alquenilarilalquenilo, alquenilarilalquinilo, alquinilarilalquilo, alquinilarilalquenilo, alquinilarilalquinilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheteroarilalquenilo, alquilheteroarilalquinilo, alquenilheteroarilalquilo, alquenilheteroarilalquenilo, alquenilheteroarilalquinilo, alquinilheteroarilalquilo, alquinilheteroarilalquenilo, alquinilheteroarilalquinilo, alquilheterociclilalquilo, alquilheterociclilalquenilo, alquilheterociclilalquinilo, alquenilheterociclilalquilo, alquenilheterociclilalquenilo, alquenilheterociclilalquinilo, alquinilheterociclilalquilo, alquinilheterociclilalquenilo, alquinilheterociclilalquinilo, alquilarilo, alquenilarilo, alquinilarilo, alquilheteroarilo, alquenilheteroarilo, o alquinilheteroarilo, en el que uno o más metilenos pueden estar interrumpidos o terminados por O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, N(R<sub>8</sub>), C(O), arilo, heteroarilo, o heterocíclico; estos conectores B divalentes incluyen pero no están limitados a alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilarilo, alquenilarilo, alquinilarilo, alquilheterociclilarilo,

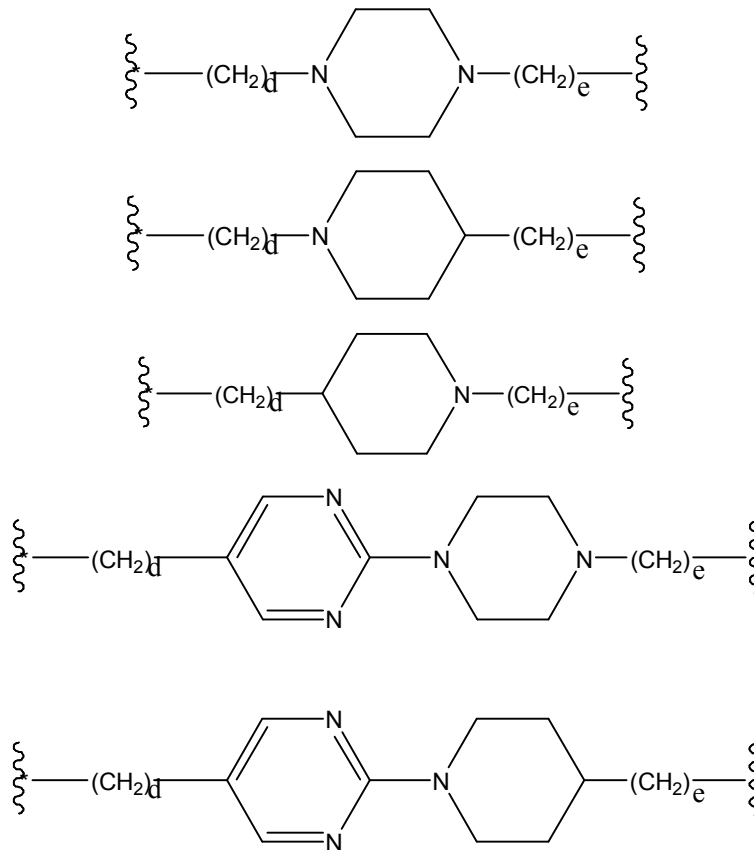


adicionalmente sustituidos.

En ciertas realizaciones de los compuestos de la invención, B se selecciona del grupo:

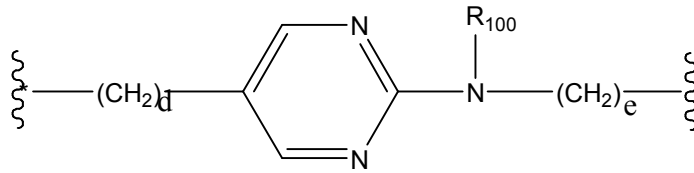


5



10

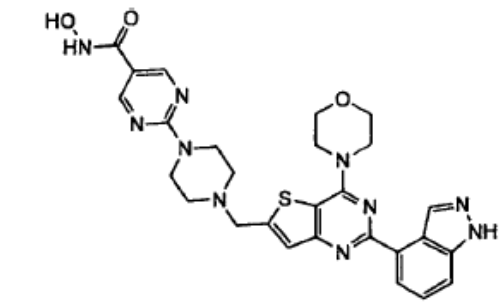
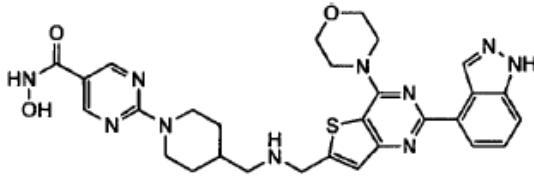
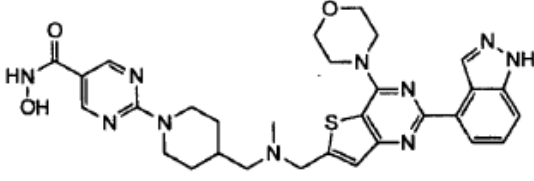
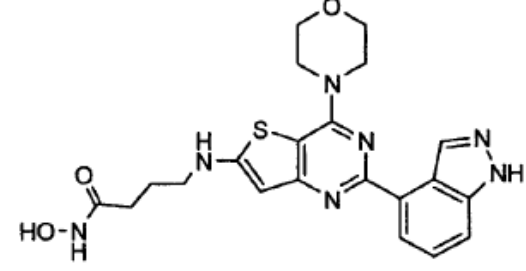
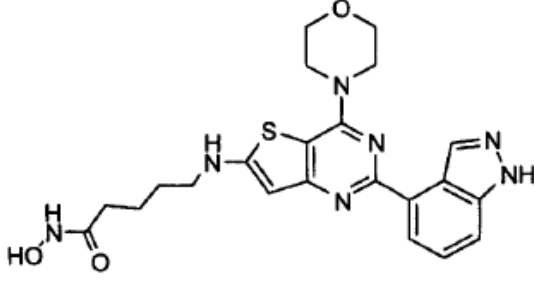
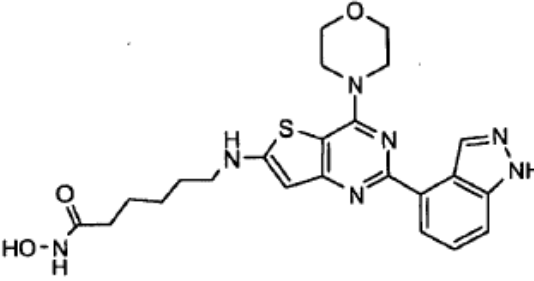
En otra realización, B es



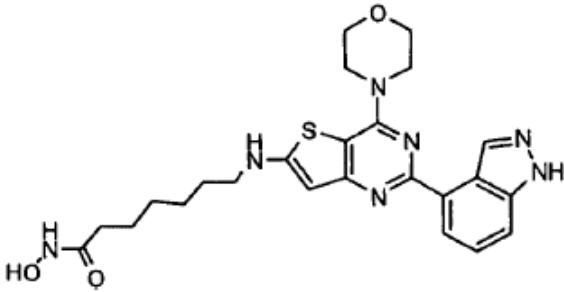
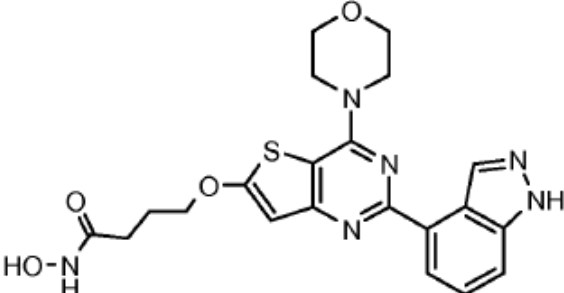
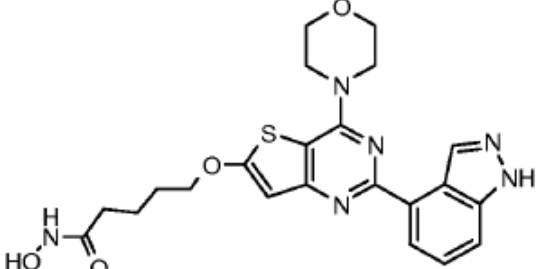
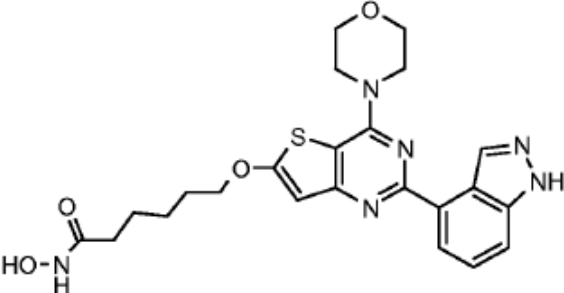
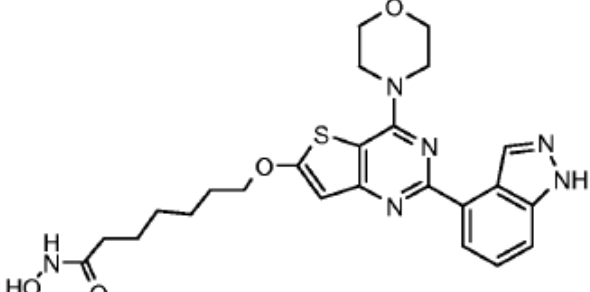
5 En las fórmulas anteriores, d y e son independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; y  $\text{R}_{100}$  es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , alquenilo  $\text{C}_2\text{-C}_8$ , alquinilo  $\text{C}_2\text{-C}_8$ , y cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$ . Los grupos alquilo preferidos son  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ . De preferencia,  $\text{R}_{100}$  es hidrógeno o metilo. Los compuestos representativos de acuerdo con la invención son aquellos seleccionados de la Tabla A siguiente o las sales farmacéuticamente aceptables de éstos:

10	
12	
13	

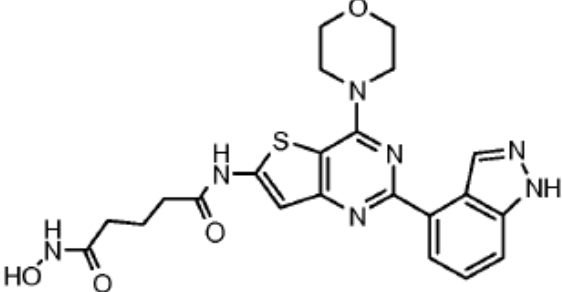
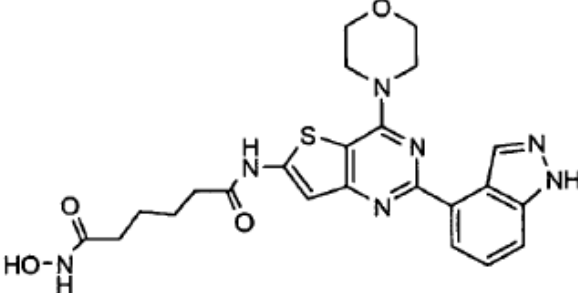
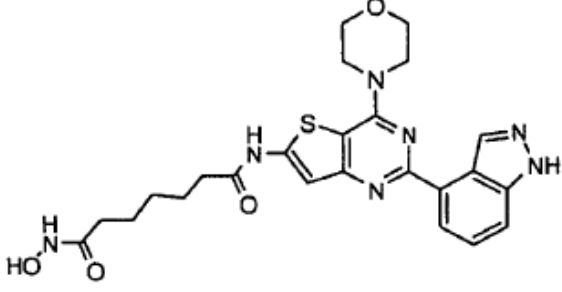
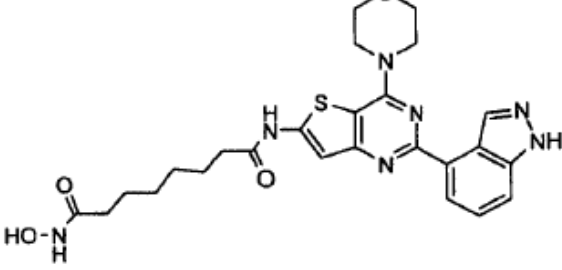
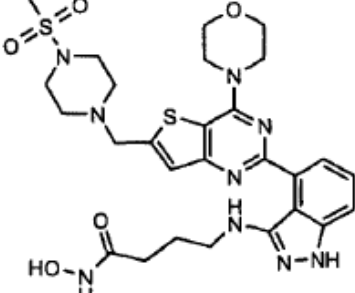
(continuación)

14	
15	
16	
17	
18	
19	

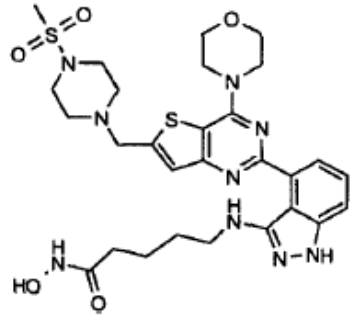
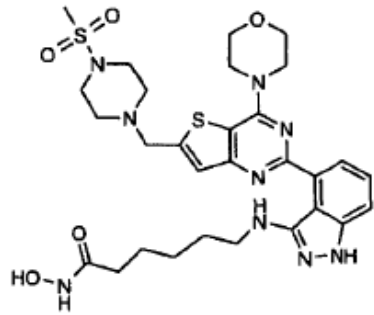
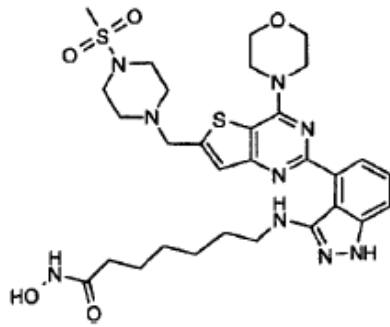
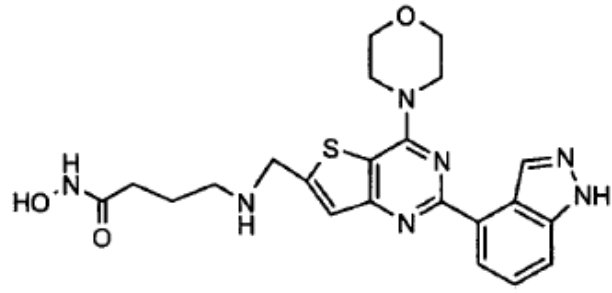
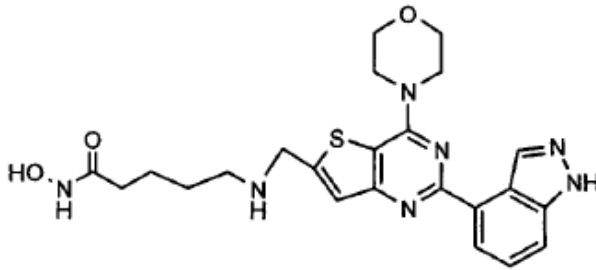
(continuación)

20	 <chem>NC(=O)CCCCCNc1csc2nc(N3CCOCC3)c4ccccc4n12</chem>
21	 <chem>NC(=O)CCOCc1csc2nc(N3CCOCC3)c4ccccc4n12</chem>
22	 <chem>NC(=O)CCCCCOc1csc2nc(N3CCOCC3)c4ccccc4n12</chem>
23	 <chem>NC(=O)CCCCCCOc1csc2nc(N3CCOCC3)c4ccccc4n12</chem>
24	 <chem>NC(=O)CCCCCCCOCc1csc2nc(N3CCOCC3)c4ccccc4n12</chem>

(continuación)

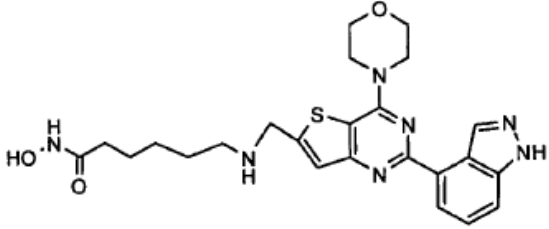
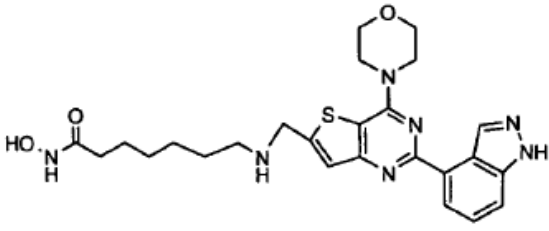
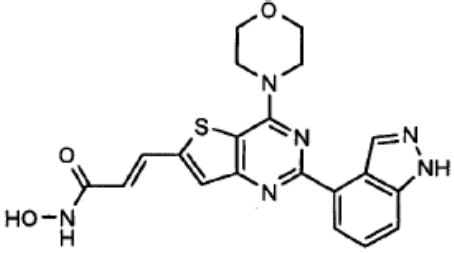
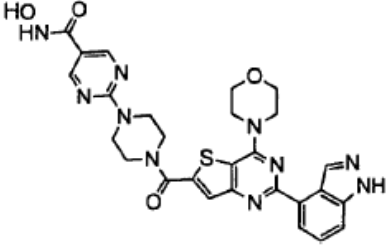
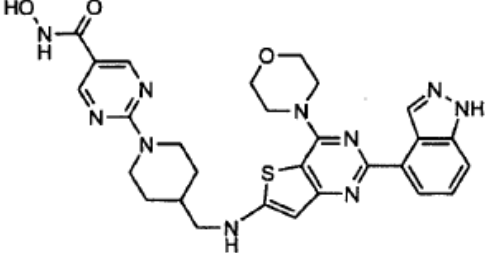
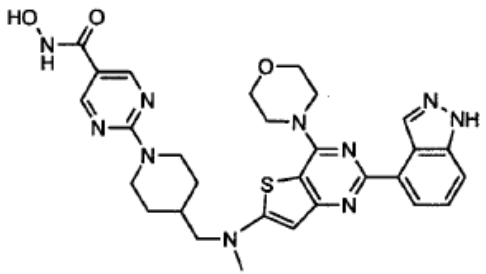
25	
26	
27	
28	
37	

(continuación)

<p>38</p>	
<p>39</p>	
<p>40</p>	
<p>41</p>	
<p>42</p>	



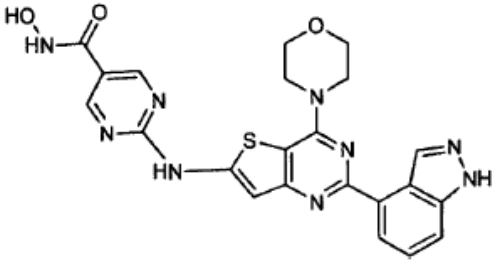
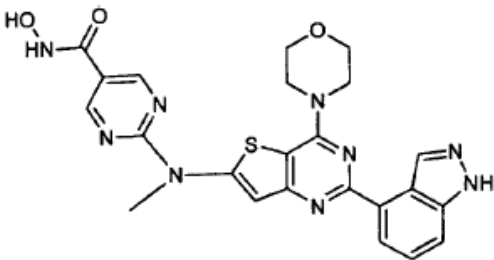
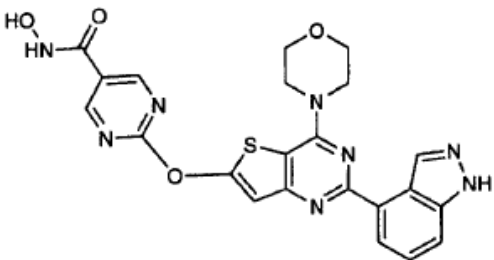
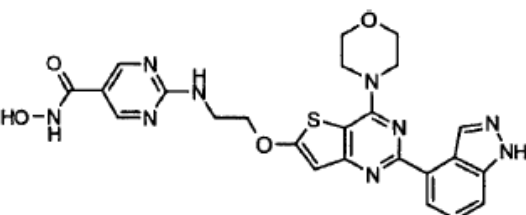
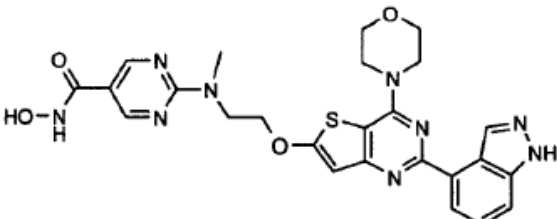
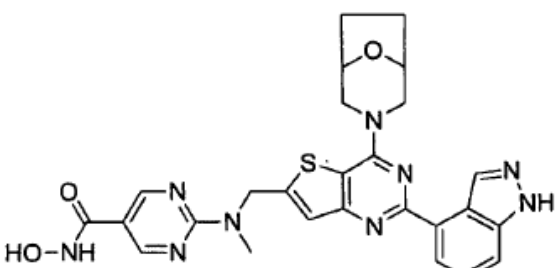
(continuación)

43	
44	
46	
47	
48	
49	

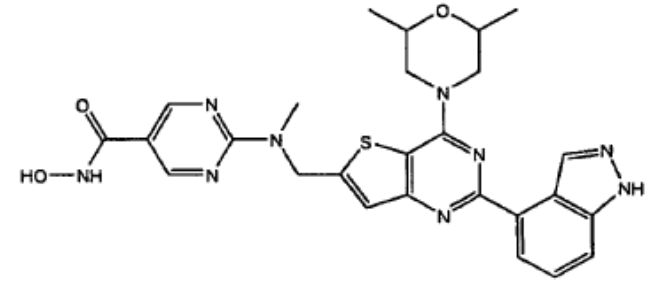
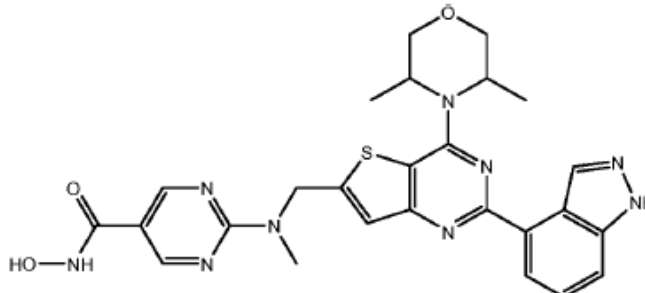
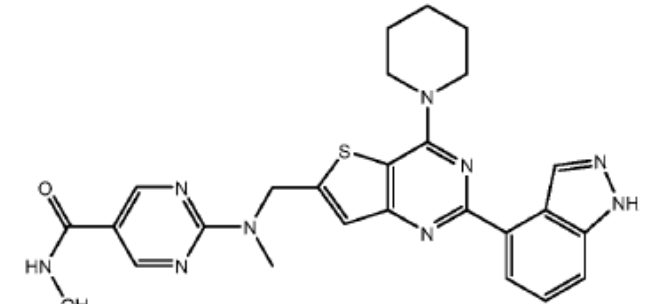
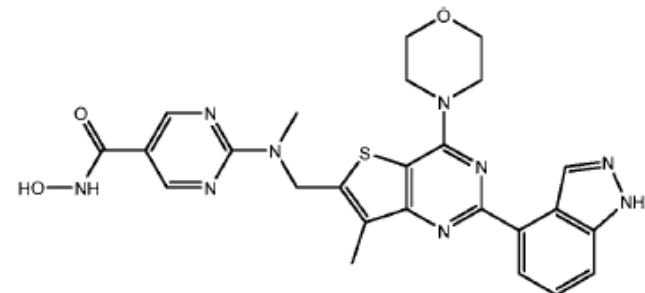
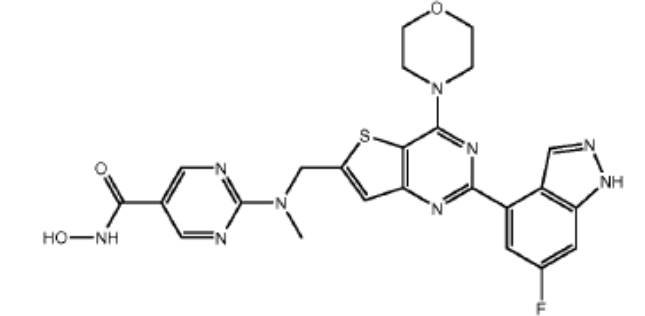
(continuación)

50	
51	
52	
53	
54	

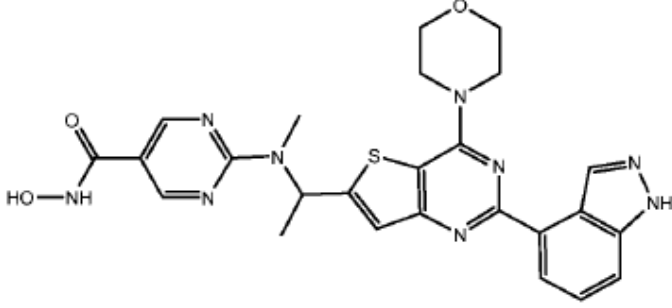
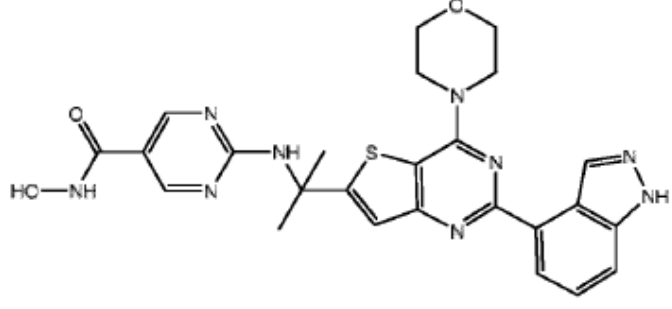
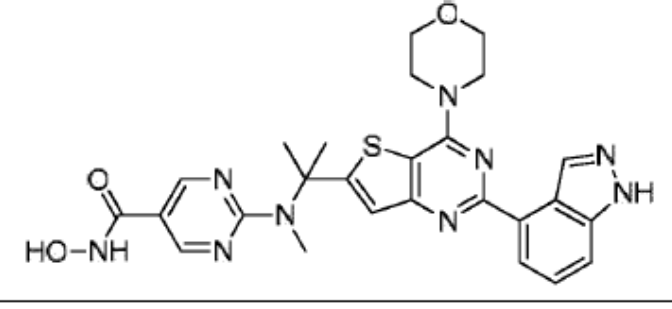
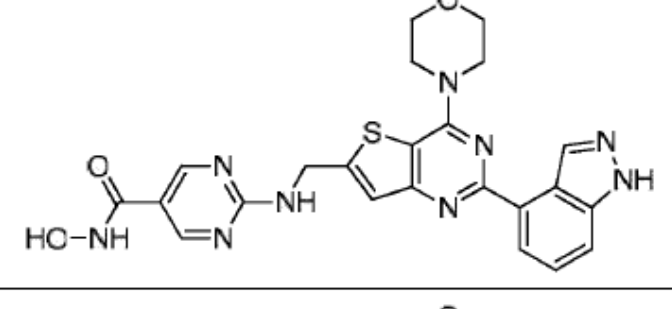
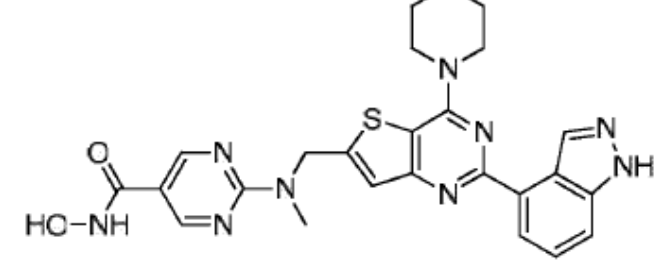
(continuación)

55	
56	
57	
58	
59	
64	

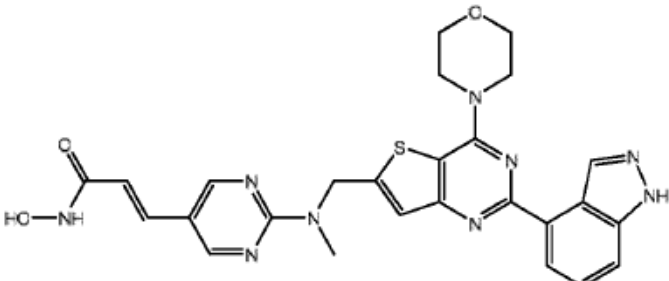
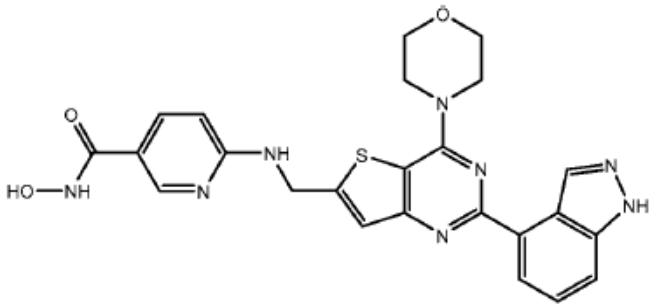
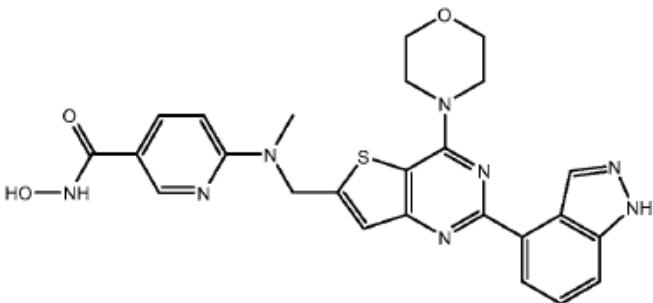
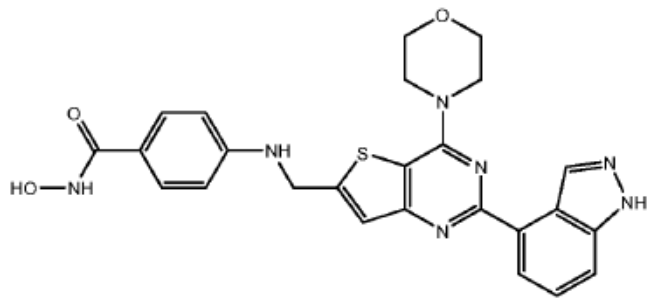
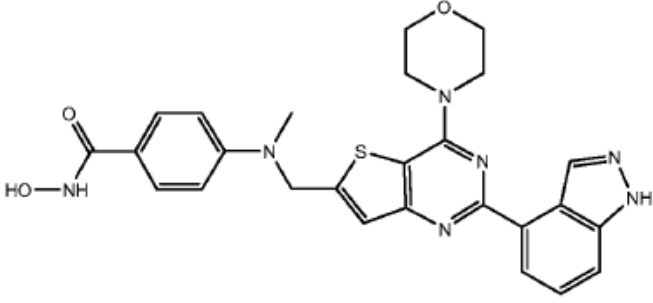
(continuación)

65	
66	
67	
68	
69	

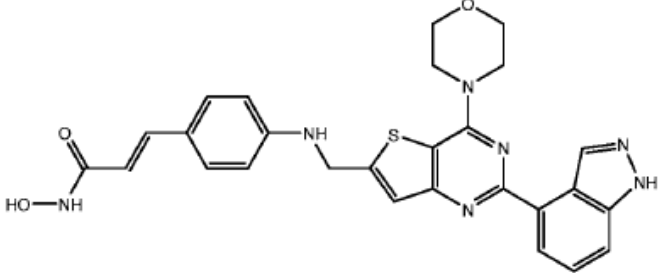
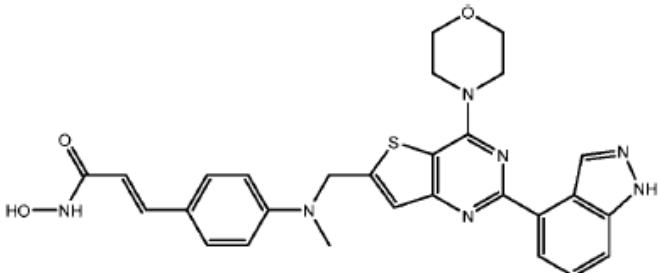
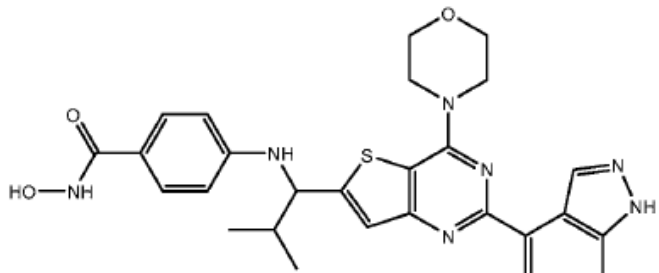
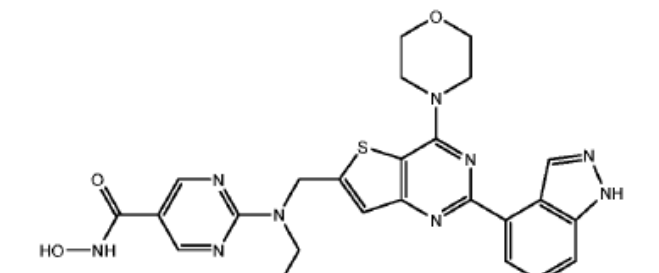
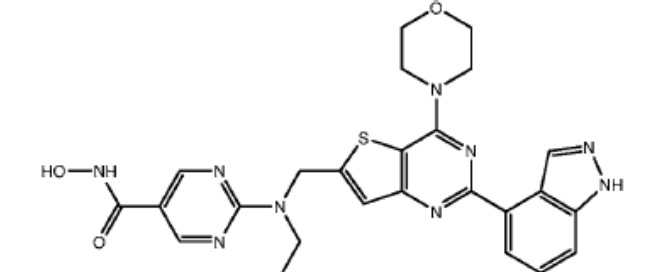
(continuación)

70	
71	
72	
73	
74	

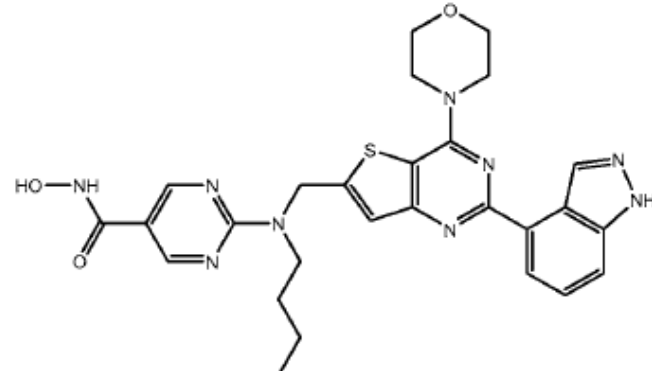
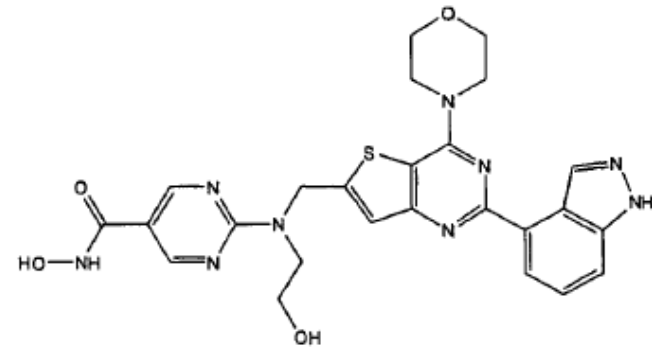
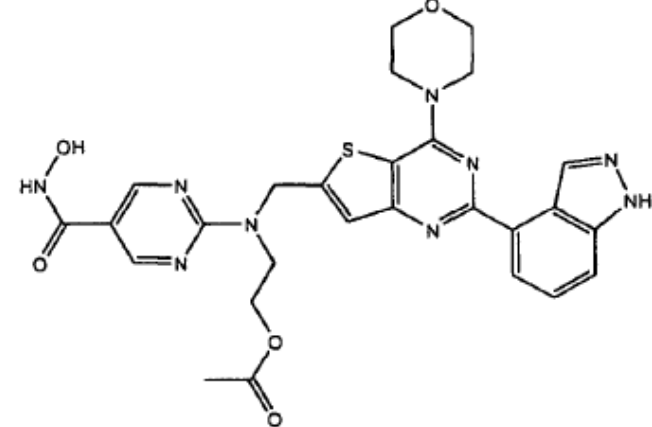
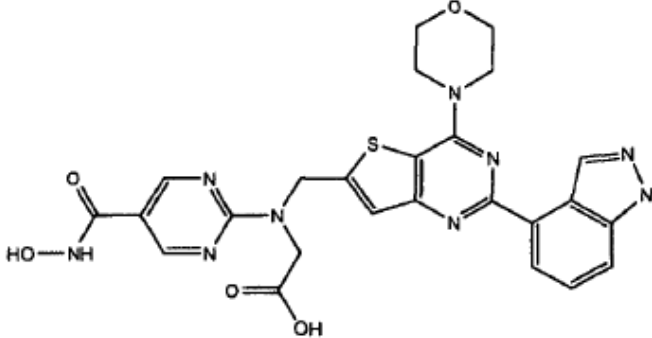
(continuación)

75	
76	
77	
78	
79	

(continuación)

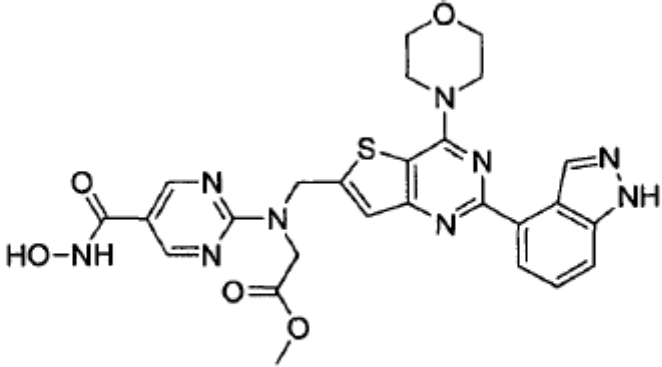
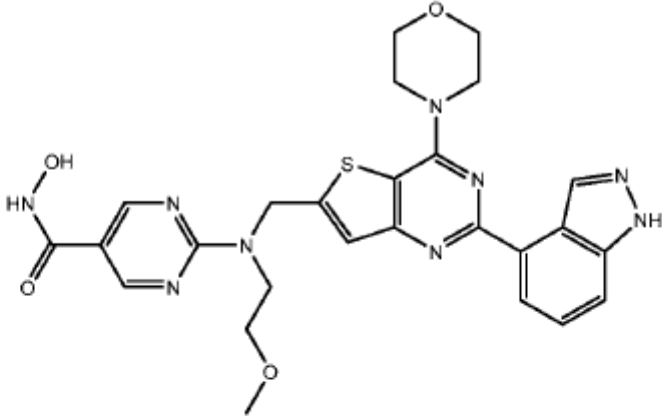
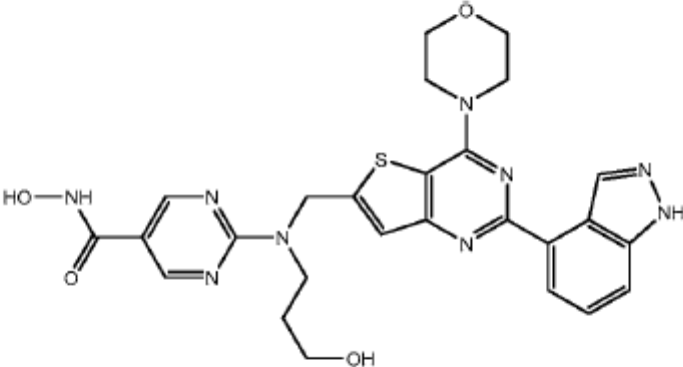
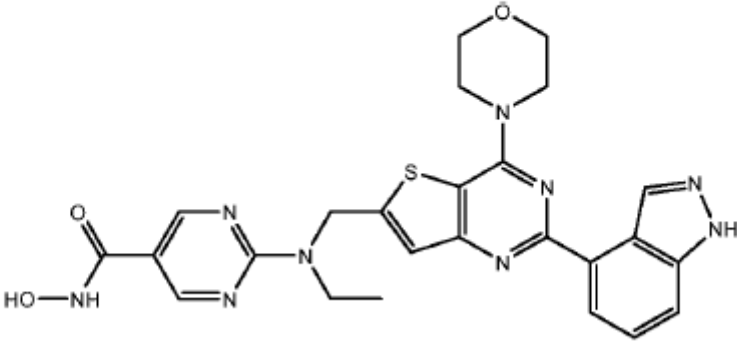
80	
81	
82	
83	
84	

(continuación)

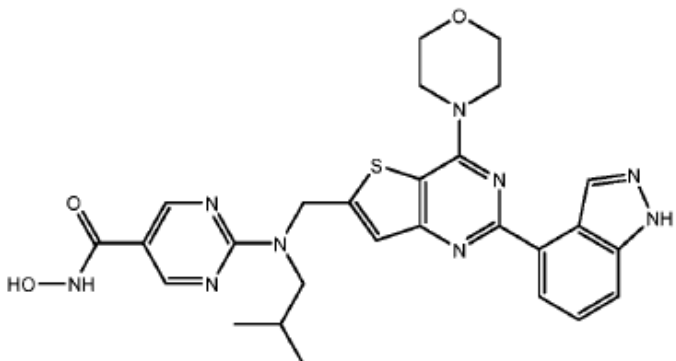
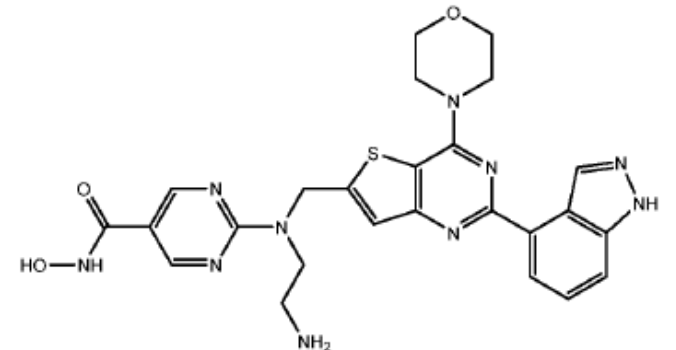
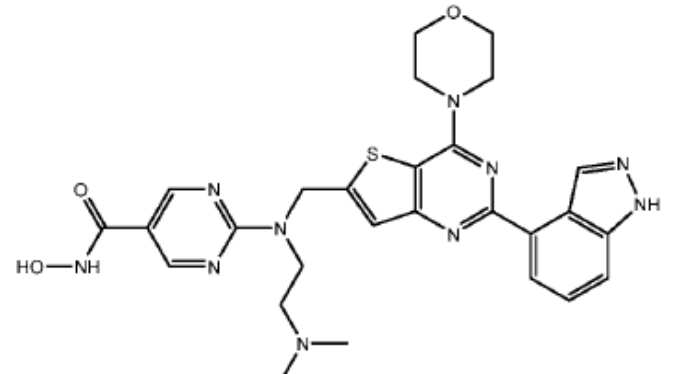
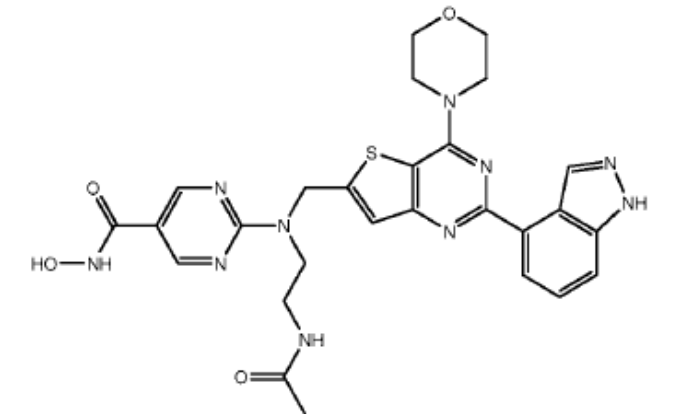
85	
86	
87	
88	



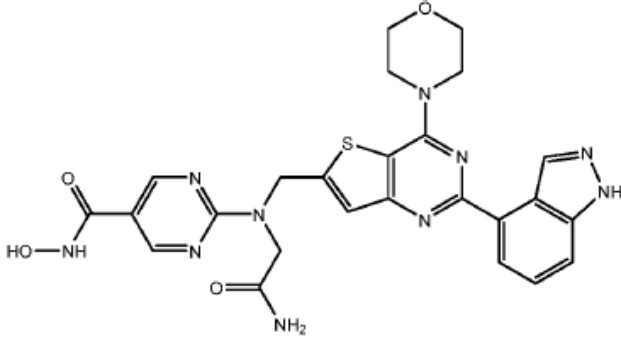
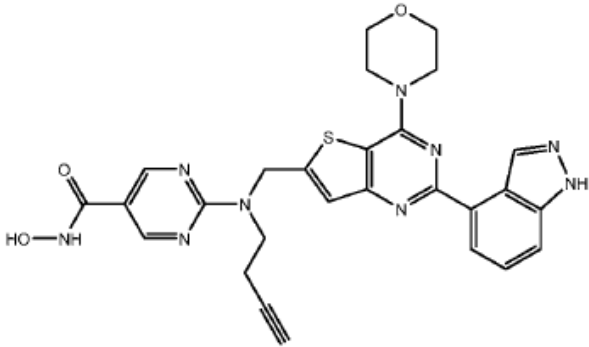
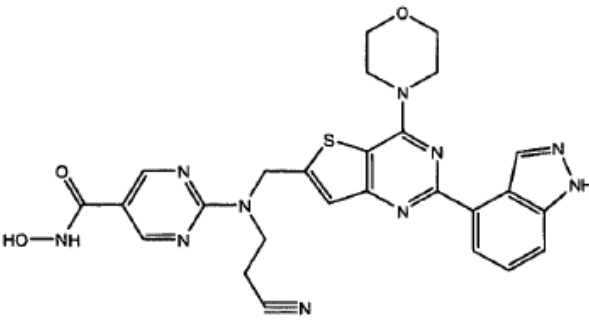
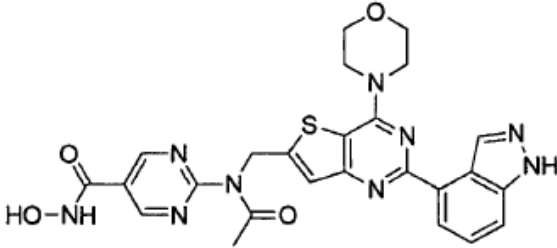
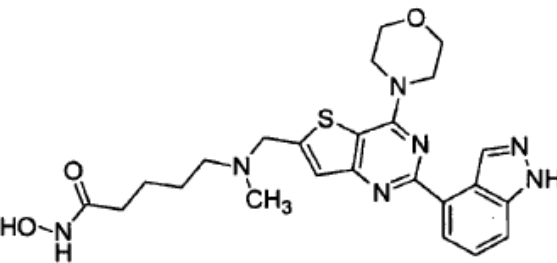
(continuación)

89	 <chem>COC(=O)CN(Cc1csc2nc(N3C=CN=C3)c12)c4cnc(C(=O)NO)c4</chem>
90	 <chem>COCN(Cc1csc2nc(N3C=CN=C3)c12)c4cnc(C(=O)NO)c4</chem>
91	 <chem>OCCN(Cc1csc2nc(N3C=CN=C3)c12)c4cnc(C(=O)NO)c4</chem>
92	 <chem>CCN(Cc1csc2nc(N3C=CN=C3)c12)c4cnc(C(=O)NO)c4</chem>

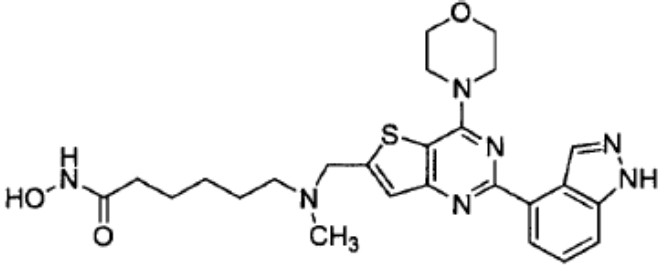
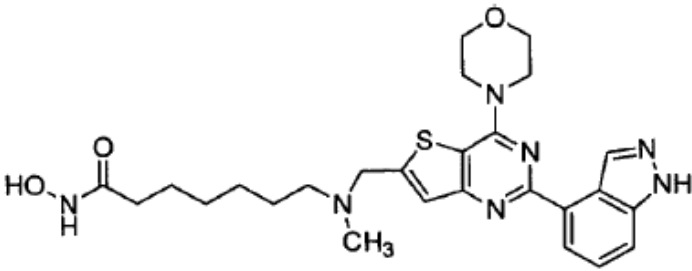
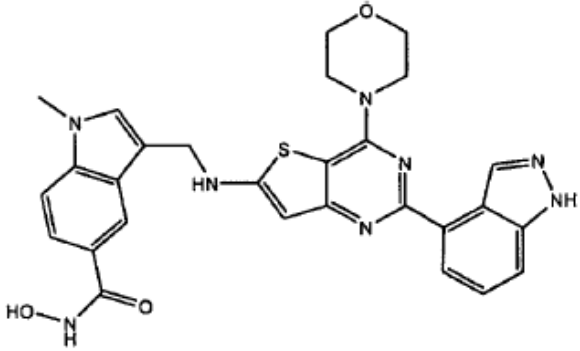
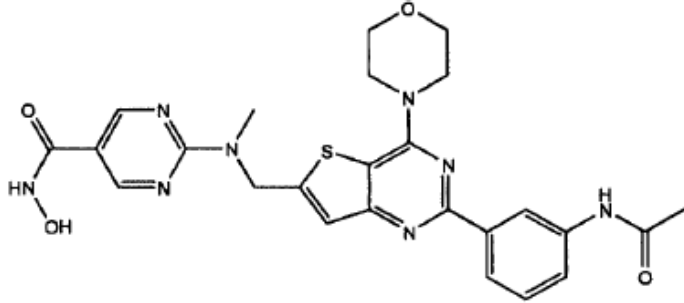
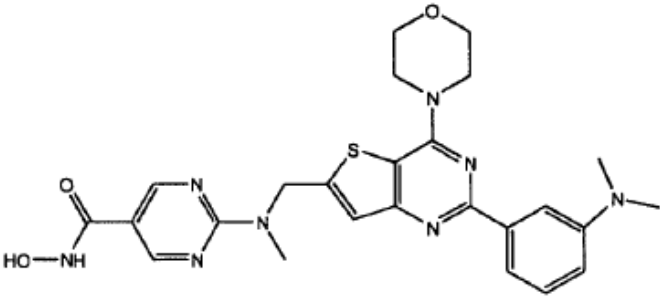
(continuación)

93	 <chem>CC(C)CN(Cc1ccc2nc3c(nc12)S3)c4ccncc4N=O</chem>
94	 <chem>NCCN(Cc1ccc2nc3c(nc12)S3)c4ccncc4N=O</chem>
95	 <chem>CN(C)CCN(Cc1ccc2nc3c(nc12)S3)c4ccncc4N=O</chem>
96	 <chem>CC(=O)NCCN(Cc1ccc2nc3c(nc12)S3)c4ccncc4N=O</chem>

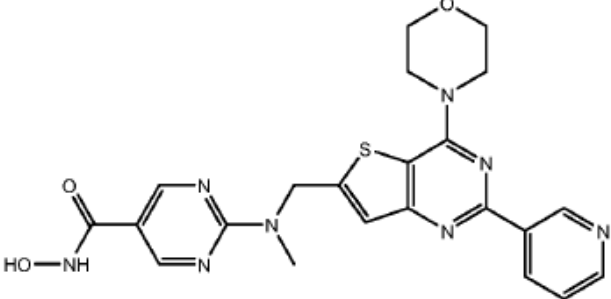
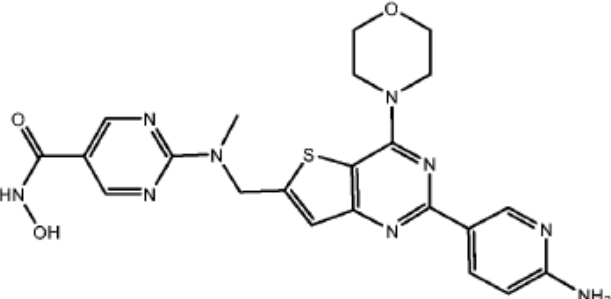
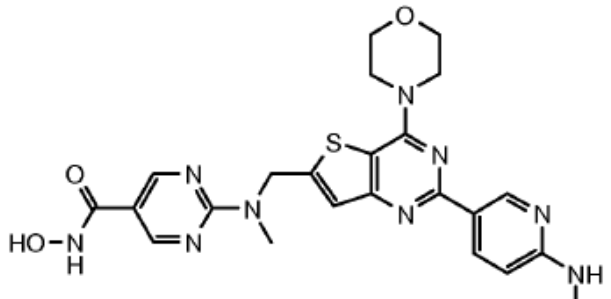
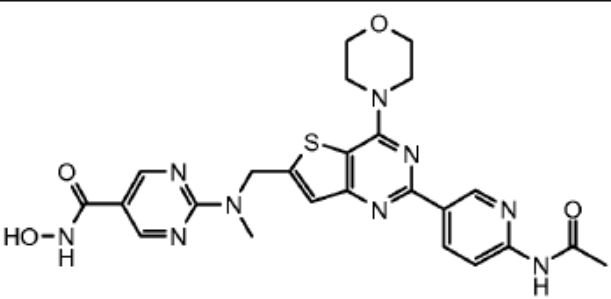
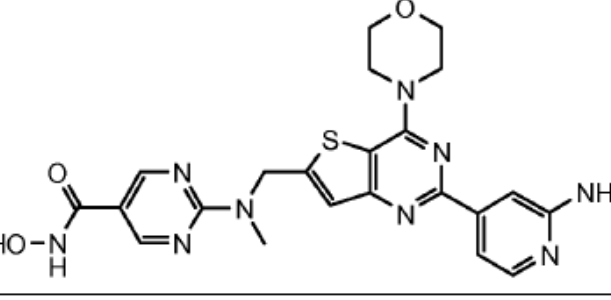
(continuación)

97	 <chem>NC(=O)CN(Cc1csc2nc(N3C4=CC=CC=C4N=C3)cnc21)c5cnc(C(=O)NO)c5</chem>
98	 <chem>CC#CCN(Cc1csc2nc(N3C4=CC=CC=C4N=C3)cnc21)c5cnc(C(=O)NO)c5</chem>
99	 <chem>CC#NCCN(Cc1csc2nc(N3C4=CC=CC=C4N=C3)cnc21)c5cnc(C(=O)NO)c5</chem>
100	 <chem>CC(=O)N(Cc1csc2nc(N3C4=CC=CC=C4N=C3)cnc21)c5cnc(C(=O)NO)c5</chem>
102	 <chem>CN(CCCC(=O)NO)C(Cc1csc2nc(N3C4=CC=CC=C4N=C3)cnc21)c5cnc(C(=O)NO)c5</chem>

(continuación)

103	 <chem>CN(C)CCCCCCCC(=O)Nc1c2sc3nc(N4CCOCC4)c5ccccc3n21</chem>
104	 <chem>CN(C)CCCCCCCCC(=O)Nc1c2sc3nc(N4CCOCC4)c5ccccc3n21</chem>
106	 <chem>CC1=CN=C2C=C(C=C1)C(C(=O)N)C=C2Nc1c2sc3nc(N4CCOCC4)c5ccccc3n21</chem>
107	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)c2nc3c(NC4CCOCC4)sc5ccccc3n21c6ccnnc6</chem>
108	 <chem>CN(C)c1ccc(cc1)c2nc3c(NC4CCOCC4)sc5ccccc3n21c6ccnnc6</chem>

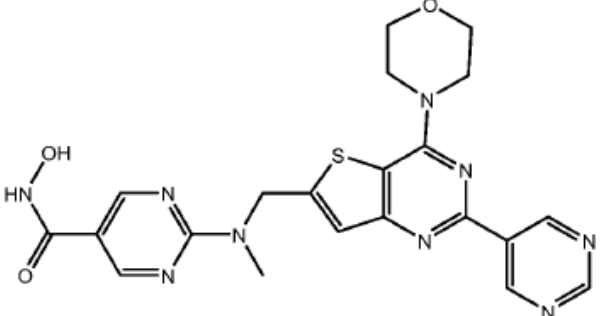
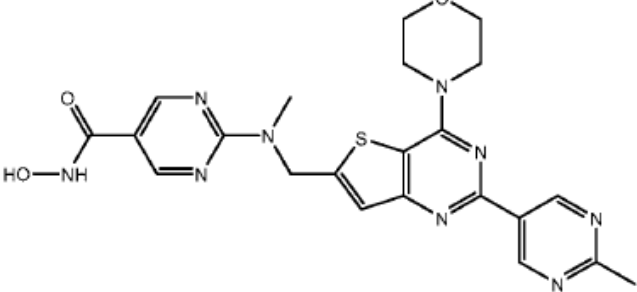
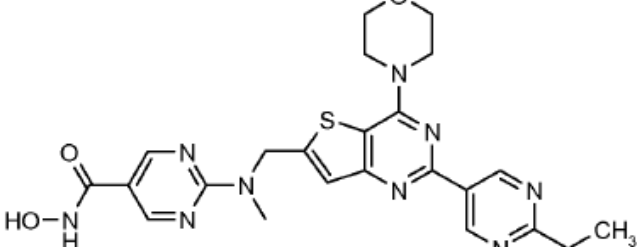
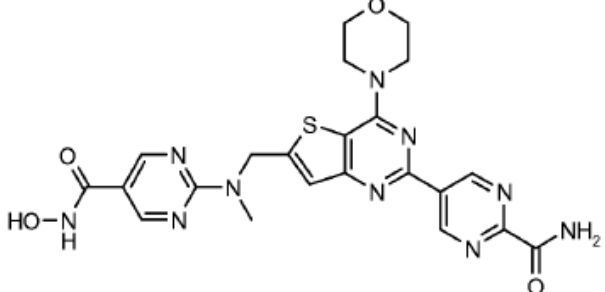
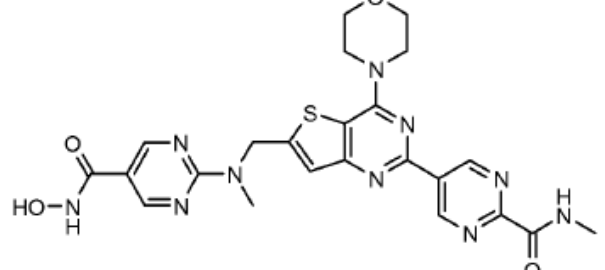
(continuación)

109	
110	
111	
112	
113	

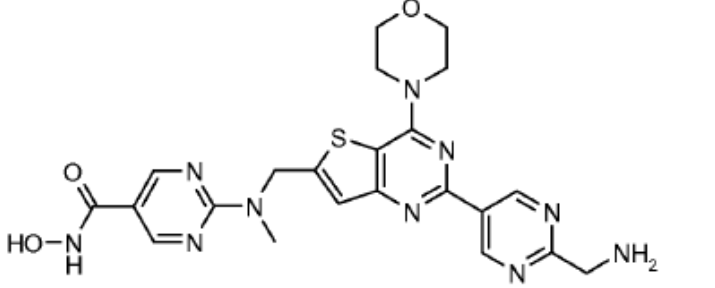
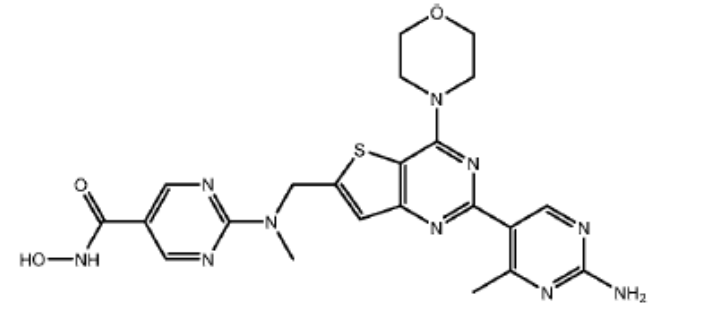
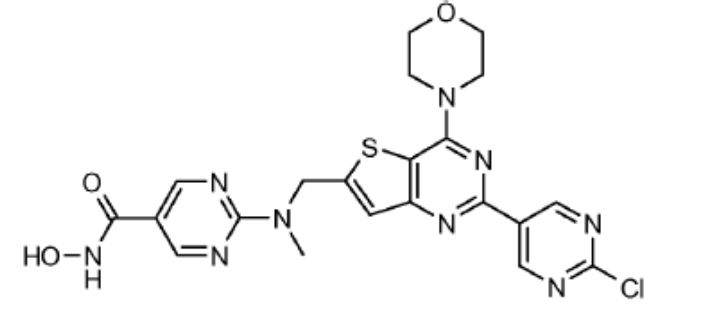
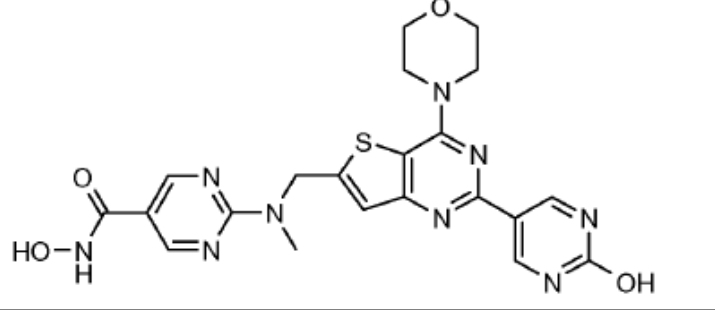
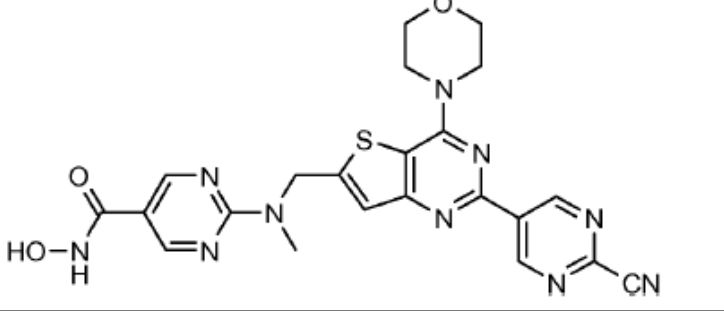
(continuación)

<p>114</p>	
<p>115</p>	
<p>116</p>	
<p>117</p>	
<p>118</p>	

(continuación)

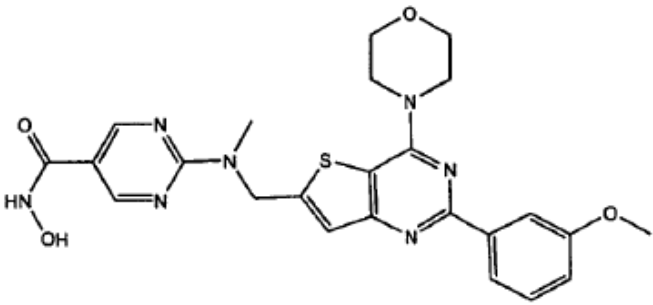
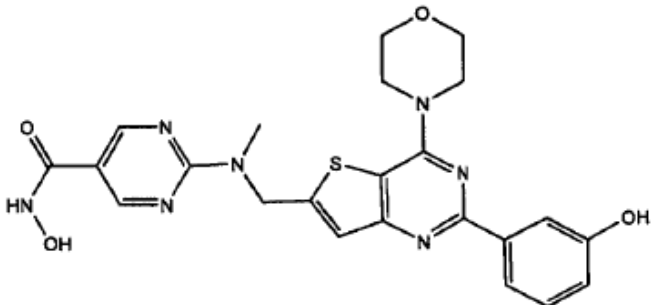
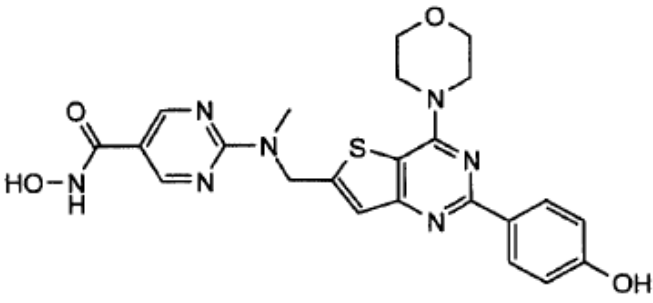
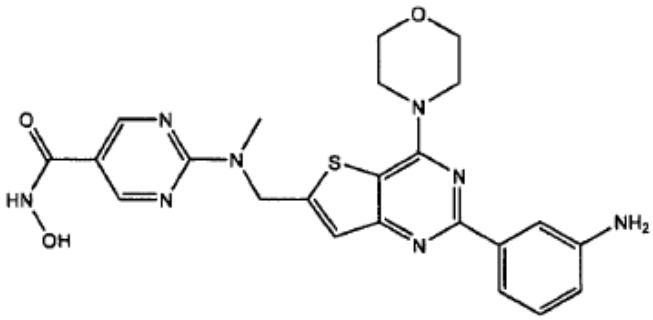
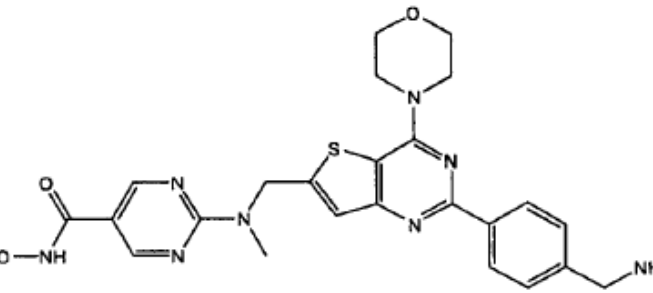
119	
120	
121	
122	
123	

(continuación)

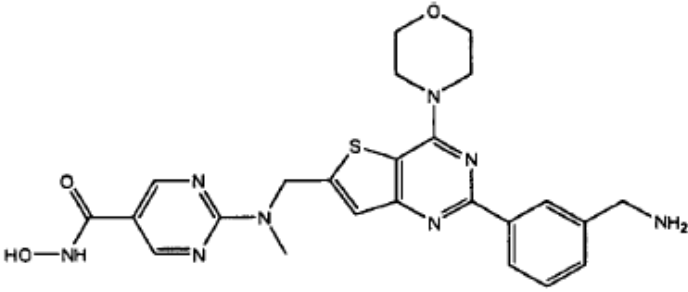
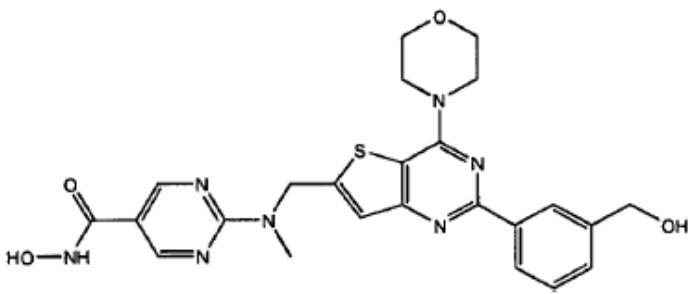
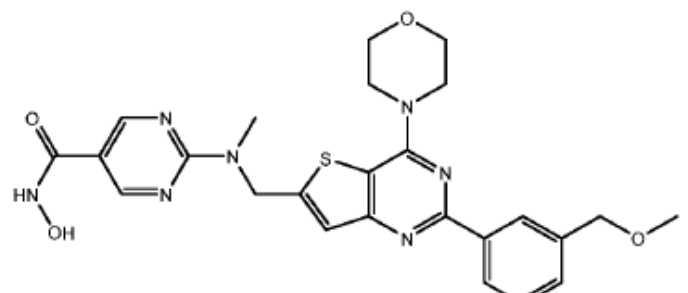
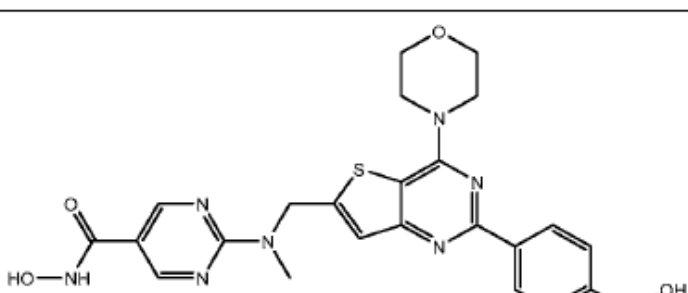
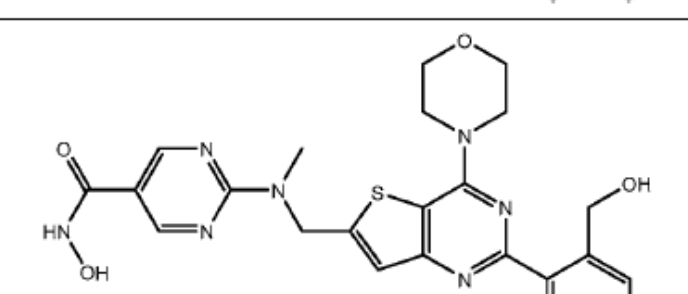
124	 <chem>CN1C=NC=C1CC2=C(S)N=C(N2C3=NC=CC3)C4=NC=CC4=O</chem>
125	 <chem>CN1C=NC=C1CC2=C(S)N=C(N2C3=NC=CC3)C4=NC=CC4=O</chem>
126	 <chem>CN1C=NC=C1CC2=C(S)N=C(N2C3=NC=CC3)C4=NC=CC4=O</chem>
127	 <chem>CN1C=NC=C1CC2=C(S)N=C(N2C3=NC=CC3)C4=NC=CC4=O</chem>
128	 <chem>CN1C=NC=C1CC2=C(S)N=C(N2C3=NC=CC3)C4=NC=CC4=O</chem>



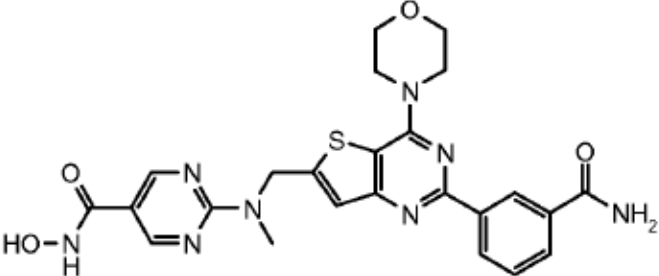
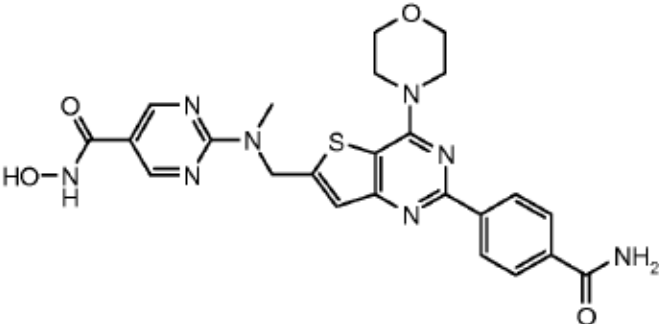
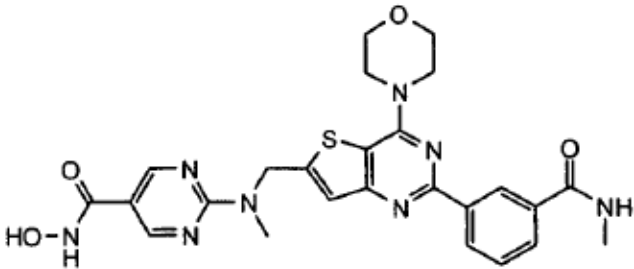
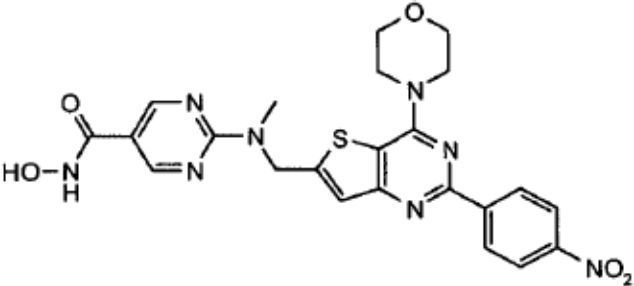
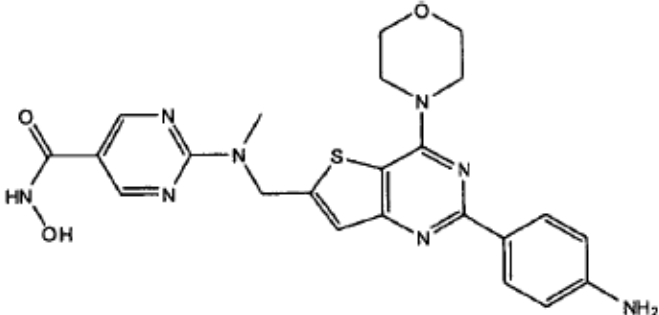
(continuación)

130	 <chem>CN(C)C1=CN=C(C(=O)NO)N=C1CC2=CSC3=C2N=CN=C3C4=CC=C(C=C4)OC</chem>
132	 <chem>CN(C)C1=CN=C(C(=O)NO)N=C1CC2=CSC3=C2N=CN=C3C4=CC(O)=CC=C4</chem>
133	 <chem>CN(C)C1=CN=C(C(=O)NO)N=C1CC2=CSC3=C2N=CN=C3C4=CC(O)=CC=C4</chem>
134	 <chem>CN(C)C1=CN=C(C(=O)NO)N=C1CC2=CSC3=C2N=CN=C3C4=CC(N)=CC=C4</chem>
135	 <chem>CN(C)C1=CN=C(C(=O)NO)N=C1CC2=CSC3=C2N=CN=C3C4=CC(NC)=CC=C4</chem>

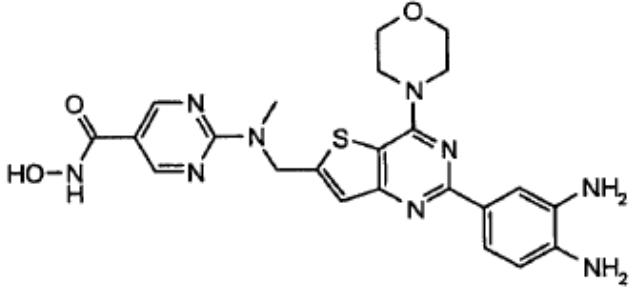
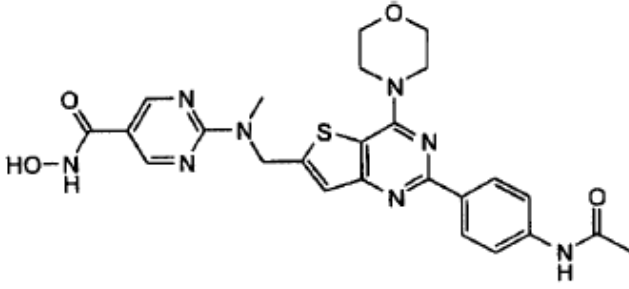
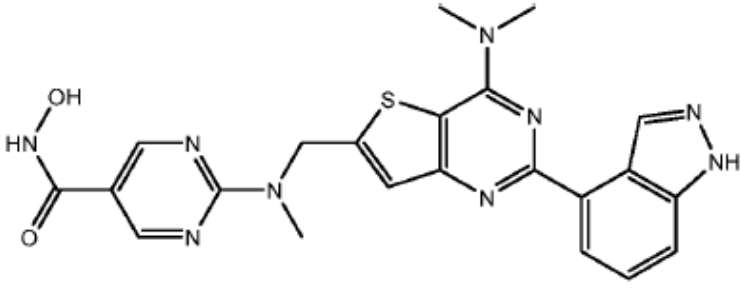
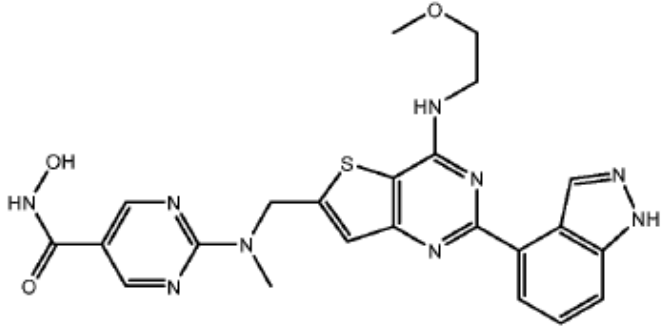
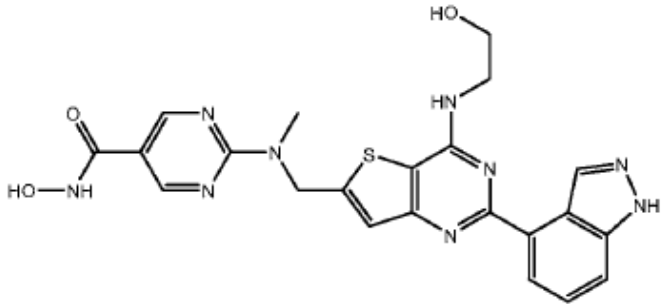
(continuación)

137	 <chem>CN(C)c1nc(CN1)nc2c1sc(CN2)c3ccccc3CN</chem>
138	 <chem>CN(C)c1nc(CN1)nc2c1sc(CN2)c3ccccc3CO</chem>
139	 <chem>CN(C)c1nc(CN1)nc2c1sc(CN2)c3ccccc3CO</chem>
140	 <chem>CN(C)c1nc(CN1)nc2c1sc(CN2)c3ccc(CO)cc3</chem>
141	 <chem>CN(C)c1nc(CN1)nc2c1sc(CN2)c3ccccc3CO</chem>

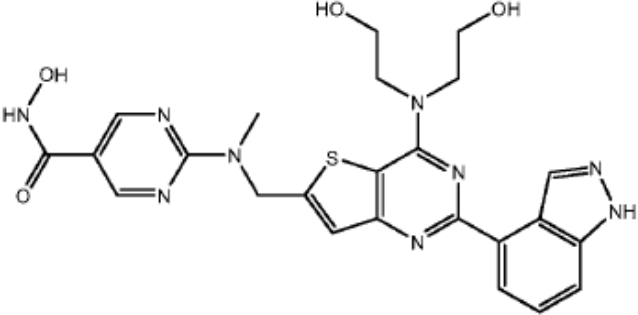
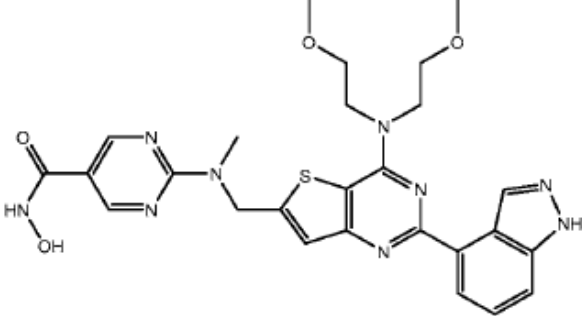
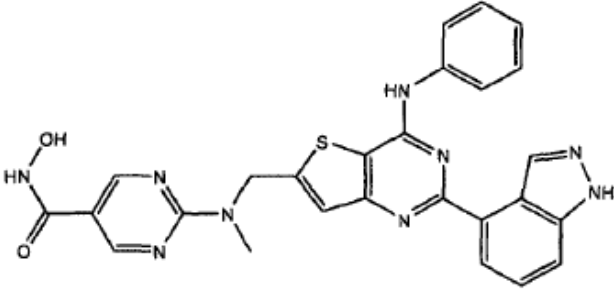
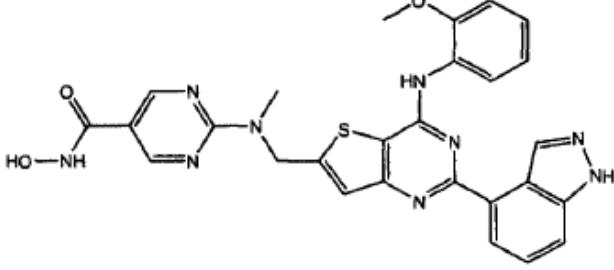
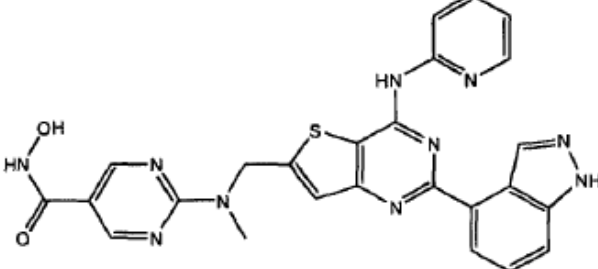
(continuación)

142	
143	
144	
145	
150	

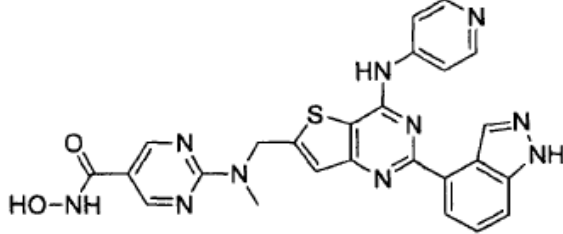
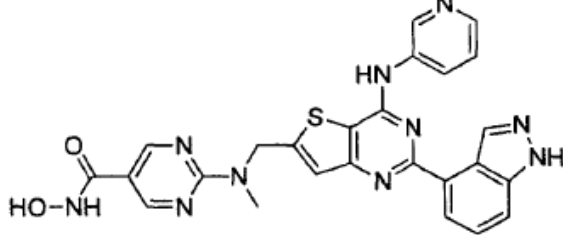
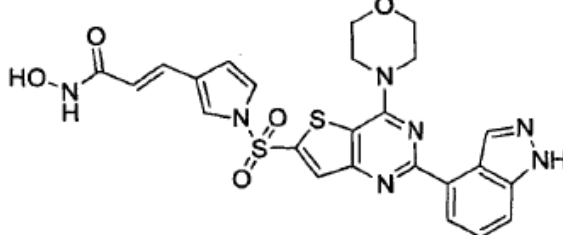
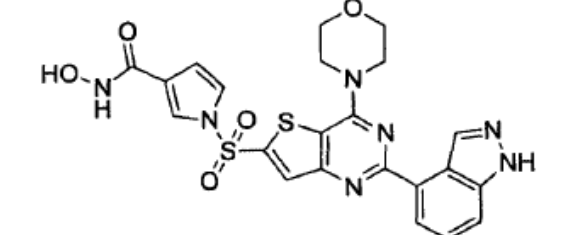
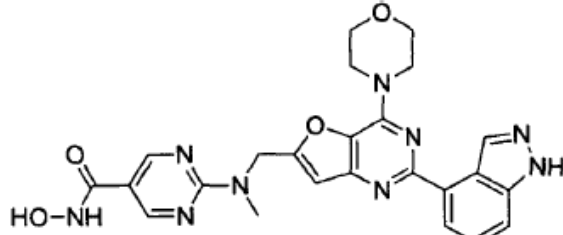
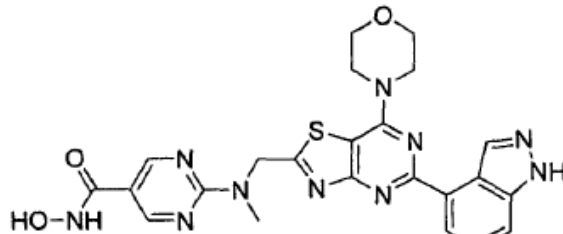
(continuación)

156	
157	
159	
160	
161	

(continuación)

162	
163	
164	
167	
168	

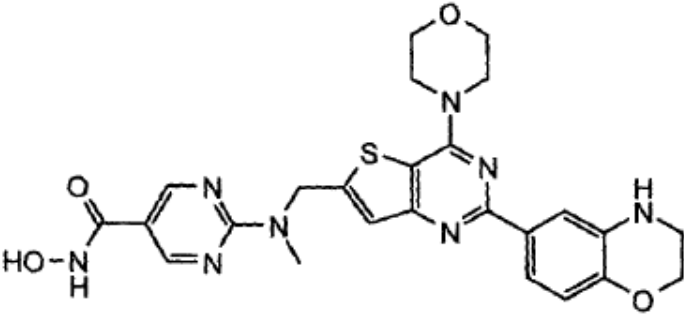
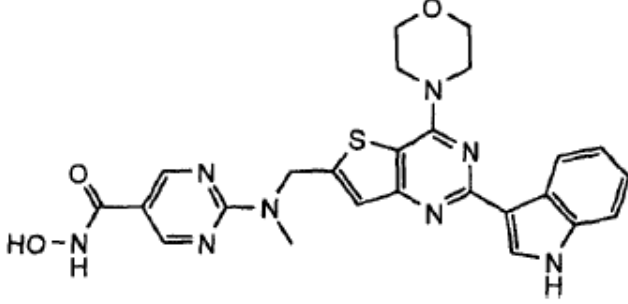
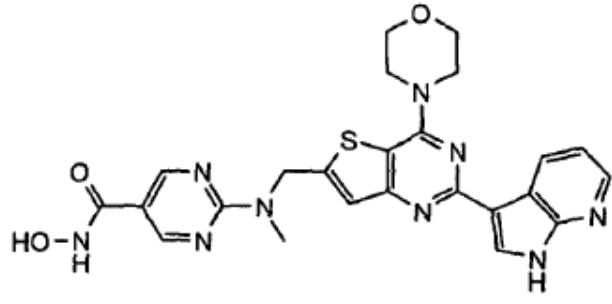
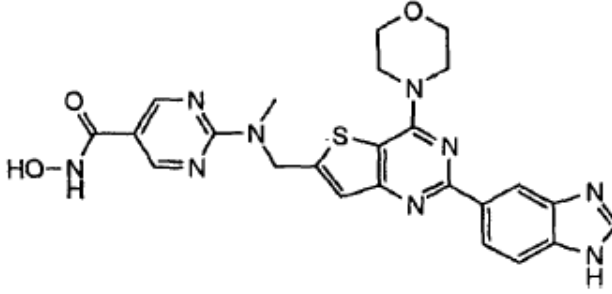
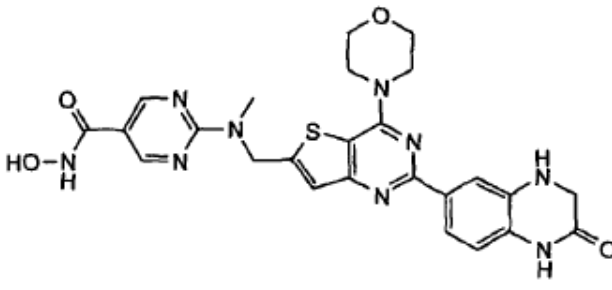
(continuación)

169	
170	
171	
172	
173	
174	

(continuación)

175	
176	
179	
180	
181	

(continuación)

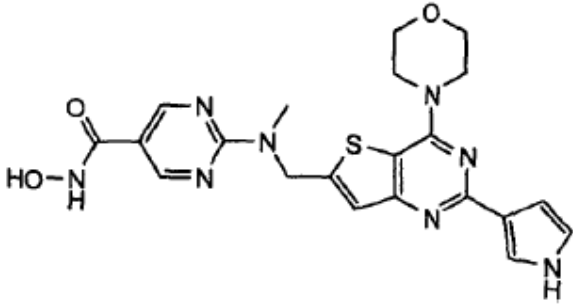
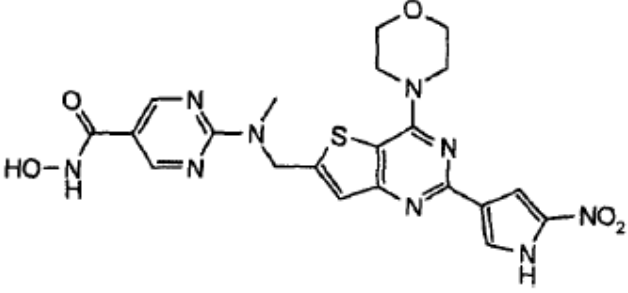
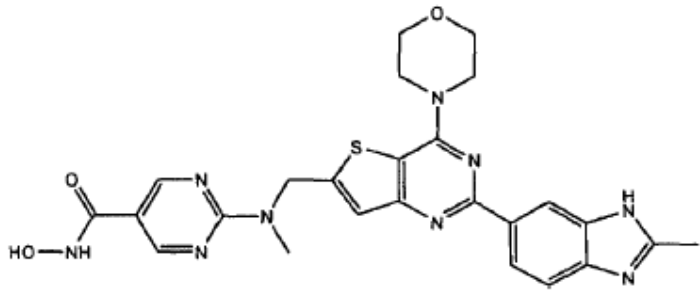
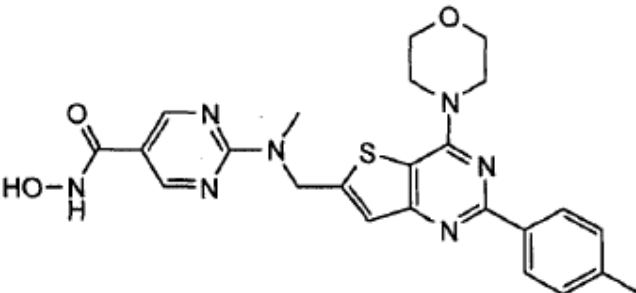
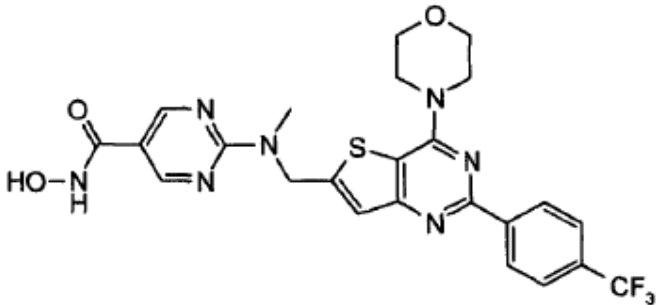
<p>182</p>	
<p>184</p>	
<p>185</p>	
<p>187</p>	
<p>188</p>	



(continuación)

189	
190	
192	
195	
196	

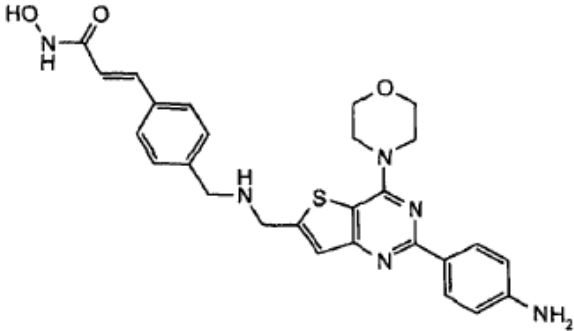
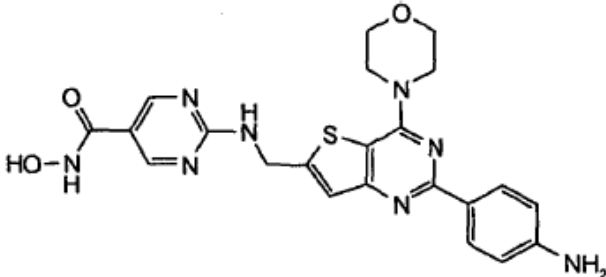
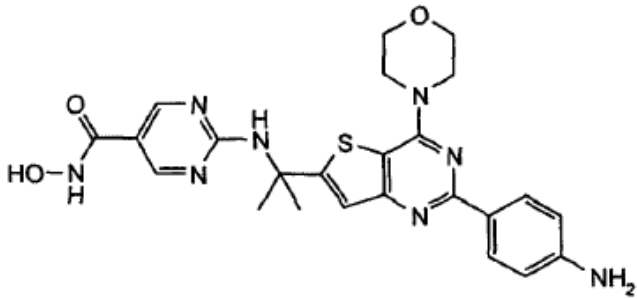
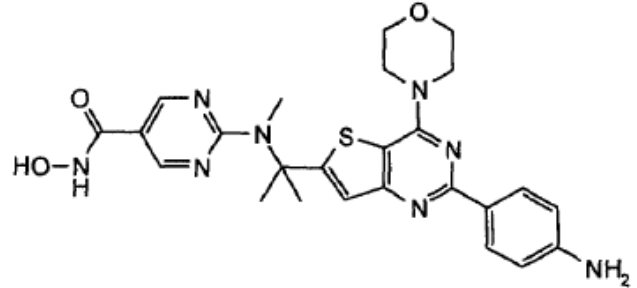
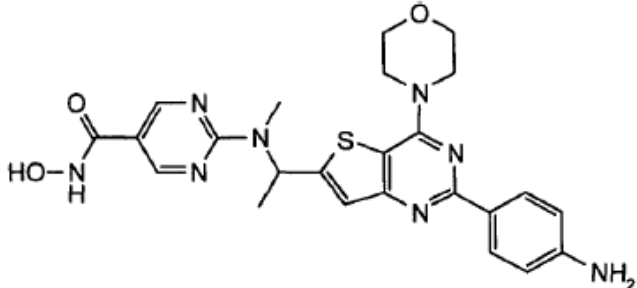
(continuación)

197	
198	
199	
201	
202	

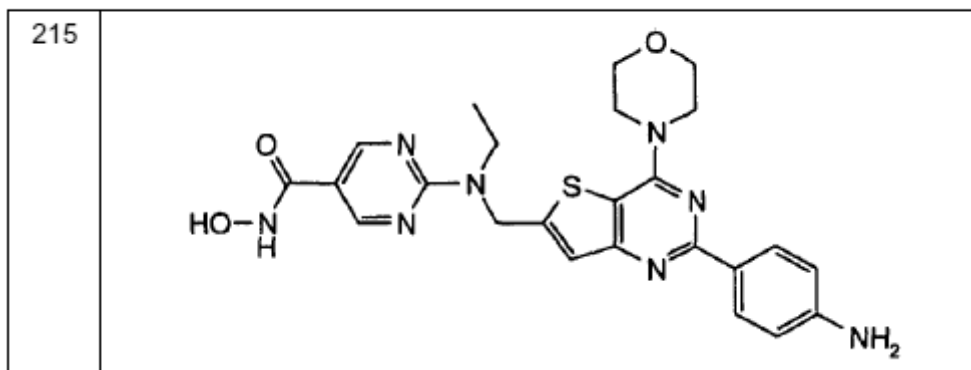
(continuación)

203	
204	
205	
206	
207	

(continuación)

210	
211	
212	
213	
214	

(continuación)



La invención además proporciona compuestos para uso en la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones que involucran proliferación aberrante, diferenciación o supervivencia de células. En una realización, la invención además proporciona el uso de uno o más compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento para detener o disminuir enfermedades que involucran proliferación aberrante, diferenciación, o supervivencia de las células. En realizaciones preferidas, la enfermedad es cáncer. En una realización, la invención se refiere a un compuesto para uso para tratar cáncer en un sujeto que requiere tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

El término "cáncer" se refiere a cualquier cáncer provocado por la proliferación de células neoplásicas malignas, tales como tumores, neoplasmas, carcinomas, sarcomas, leucemias, linfomas y semejantes. Por ejemplo, los cánceres, incluyen pero no están limitados a, mesotelioma, leucemias y linfomas tales como linfomas de células T cutáneas (CTCL), linfomas de células T periféricas no cutáneas, linfomas asociados con virus linfotrófico de célula T humanas (HTLV) tales como leucemia/linfoma de células T de adulto (ATLL), linfoma de célula B, leucemias no linfocíticas agudas, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, linfomas, y mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin, leucemia linfática aguda (ALL), leucemia linfática crónica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfoma-leucemia de célula T adultas, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), o carcinoma hepatocelular. Los ejemplos adicionales incluyen síndrome mielodisplásico, tumores sólidos infantiles tales como tumores de cerebro, neuroblastoma, retinoblastoma, tumor de Wilms, tumores de huesos y sarcomas de tejido blando, tumores sólidos comunes de adultos tales como cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, oral, laríngeo, nasofaríngeo y esofágico), cánceres genitourinarios (por ejemplo, de próstata, vejiga, renal, uterino, ovarios, testicular), cáncer pulmonar (por ejemplo, de células pequeñas y de células no pequeñas), cáncer de mama, cáncer pancreático, melanoma y otros cánceres de piel, cáncer de estómago, tumores del cerebro, tumores relacionados con el síndrome de Gorlin (por ejemplo, meduloblastoma, meningioma, etc.), y cáncer de hígado. Las formas ejemplares adicionales de cáncer que pueden ser tratadas por los compuestos presentes incluyen, pero no están limitadas a, cáncer de músculo esquelético o liso, cáncer de estómago, cáncer de intestino delgado, carcinoma de recto, cáncer de glándulas salivares, cáncer endometrial, cáncer adrenal, cáncer anal, cáncer rectal, cáncer paratiroideo, y cáncer de pituitaria.

Los cánceres adicionales en los que los compuestos aquí descritos pueden ser útiles para prevenir, tratar y estudiar son, por ejemplo, carcinoma de colon, carcinoma de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal sin poliposis hereditaria, o melanoma. Los cánceres adicionales incluyen, pero no están limitados a, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de glándula salivar, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, cáncer de tiroides (carcinoma tiroideo medular y papilar, carcinoma renal, carcinoma de parénquima de riñón, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de cuerpo uterino, carcinoma endometrio, carcinoma de corion, carcinoma de testículos, carcinoma urinario, melanoma, tumores del cerebro tales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma bronquial, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma coroideo, seminoma, rhabdomyosarcoma, craneofaringeoma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma. En un aspecto de la invención, la presente invención proporciona el uso de uno o dos compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

En una realización, la presente invención incluye el uso de uno o más compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento que previene la proliferación aberrante adicional, diferenciación o supervivencia de células. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para prevenir que los tumores incrementen en tamaño o lleguen a un estado metastásico. Los presentes compuestos pueden ser administrados para detener la progresión o avance del cáncer o para inducir apoptosis de tumor o para inhibir angiogénesis de tumor. Además, la presente invención incluye el uso de los presentes compuestos para prevenir la recurrencia del cáncer.

Esta invención además abarca el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos celulares tales como hiperplasias, displasias y lesiones pre-cancerosas. La displasia es la forma más temprana de la lesión pre-cancerosa

que se reconoce en una biopsia por un patólogo. Los presentes compuestos pueden ser administrados para el propósito de prevenir que dichas hiperplasias, displasias o lesiones pre-cancerosas continúen su expansión o que se vuelvan cancerosas. Los ejemplos de lesiones pre-cancerosas pueden ocurrir en la piel, tejido esofágico, tejido de mama y cervical intra-epitelial.

5 "Terapia de combinación" incluye la administración de los presentes compuestos en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos (tales como, pero no limitados a, un segundo y diferente agente antineoplásico) y terapias sin fármaco (tales como, pero no limitadas a, cirugía o tratamiento de radiación). Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden emplearse en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, de preferencia compuestos que son capaces de aumentar el efecto de los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención pueden ser administrados en forma simultánea (como una sola preparación o preparación separada) o secuencialmente a la otra terapia de fármaco. En general, una terapia de combinación prevé la administración de dos o más fármacos durante un único ciclo o curso de terapia.

15 En un aspecto de la invención, los presentes compuestos pueden ser administrados en combinación con uno o más agentes separados que modulan proteínas quinasas involucradas en diversos estados de enfermedad. Los ejemplos de estas quinasas pueden incluir, pero no están limitados a: quinasas específicas de serina/treonina, quinasas específicas de tirosina de receptor y quinasas no específicas de tirosina de receptor. Las quinasas de serina/treonina incluyen proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK), quinasas específicas de meiosis (MEK), RAF y aurora quinasa. Los ejemplos de familias de receptor quinasa incluyen el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (por ejemplo, HER2/neu, HER3, HER4, ErbB, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Xmrk, DER, Let23); receptor de factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) (por ejemplo, FGF-R1, FGF-R2/BEK/CEK3, FGF-R3/CEK2, FGF-R4/TKF, KGF-R); receptor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión (HGFR) (por ejemplo, MET, RON, SEA, SEX); receptor de insulina (por ejemplo, IGFI-R); Eph (por ejemplo, CEK5, CEK8, EBK, ECK, EEK, EHK-1, EHK-2, ELK, EPH, ERK, HEK, MDK2, MDK5, SEK); Axl (por ejemplo, Mer/Nyk, Rse); RET; y receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) (por ejemplo, PDGF $\alpha$ -R, PDGF $\beta$ -R, CSF1-R/FMS, SCF-R/C-KIT, VEGF-R/FLT, 20 NEK/FLK1, FLT3/FLK2/STK-1). Las familias de tirosina quinasa no de receptor incluyen, pero no están limitadas a, BCR-ABL (por ejemplo, p43<sup>abl</sup>, ARG); BTK (por ejemplo, ITK/EMT, TEC); CSK, FAK, FPS, JAK, SRC, BMX, FER, CDK y SYK.

25 En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos pueden ser administrados en combinación con uno o más agentes separados que modulan dianas o procesos biológicos sin quinasa. Estas dianas incluyen histona desacetilasas (HDAC), ADN metiltransferasa (DNMT), proteínas de choque térmico (por ejemplo, HSP90), y proteosomas.

30 En una realización preferida, los presentes compuestos pueden combinarse con agentes antineoplásicos (por ejemplo pequeñas moléculas, anticuerpos monoclonales ARN antisentido y proteínas de fusión) que inhiben una o más dianas biológicas tales como Zolínza, Tarceva, Iressa, Tyquerb, Gleevec, Sutent, Sprycel, Nexavar, Sorafinib, CNF2024, RG108, BMS387032, Affinitak, Avastina, Herceptina, Erbitux, AG24322, PD325901, ZD6474, PD184322, Obatodax, ABT737 y AEE788. Estas combinaciones pueden aumentar la eficacia terapéutica sobre la eficacia que se logra por cualquiera de los agentes solos y puede prevenir o retardar la aparición de variantes mutacionales resistentes.

35 En ciertas realizaciones preferidas, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos abarcan un amplio intervalo de tratamientos terapéuticos en el campo de la oncología. Estos agentes se administran en diversos estadios de la enfermedad con el propósito de encoger tumores, destruir células de cáncer remanentes que quedan después de cirugía, inducir remisión, mantener la remisión y/o aliviar los síntomas referentes al cáncer o su tratamiento. Los ejemplos de estos agentes incluyen, pero no están limitados a, agentes alquilantes tales como derivados de gas de mostaza (Mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, ifosfamida), etileniminas (tiotepa, hexametilmelanina), alquilsulfonatos (Busulfán), Hidrazinas y Triazinas (Altretamina, Procarbazona, Dacarbazina y Temozolomida), Nitrosoureas (Carmustina, Lomustina y Estreptozocina), Ifosfamida y sales de metal (Carboplatino, Cisplatino y Oxaliplatino); alcaloides de plantas tales como Podofilotoxinas (Etopósido y Tenipósido), Taxanos (Paclitaxel y Docetaxel), alcaloides de Vinca (Vincristina, Vinblastina, Vindesina y Vinorelbina), y análogos de camptotecán (Irinotecán y Topotecán); antibióticos anti-tumorales tales como Cromomicinas (Dactinomicina y Plicamicina), Antraciclina (Doxorubicina, Daunorubicina, Epirubicina, Mitoxantrona, Valrubicina y Idarubicina), y antibióticos misceláneos tales como Mitomicina, Actinomicina y Bleomicina; anti-metabolitos tales como antagonistas de ácido fólico (Metotrexato, Pemetrexed, Raltitrexed, Aminopterina), antagonistas de pirimidina (5-Fluorouracilo, Floxuridina, Citarabina, Capecitabina y Gemcitabina), antagonistas de purina (6-Mercaptopurina y 6-Tioguanina) e inhibidores de adenosina desaminasa (Cladribina, Fludarabina, Mercaptopurina, Clofarabina, Tioguanina, Nelarabina y Pentostatina); inhibidores de topoisomerasa tales como inhibidores de topoisomerasa I (Irinotecán, topotecán) e inhibidores de topoisomerasa II (Amsacrina, etopósido, etopósido fosfato, tenipósido); anticuerpos monoclonales (Alemtuzumab, Gemtuzumab, ozogamicina, Rituximab, Trastuzumab, Ibritumomab, Tioxetan, Cetuximab, Panitumumab, Tositumomab, Bevacizumab); y anti-neoplásicos misceláneos tales como inhibidores de ribonucleótido reductasa (Hidroxiurea); inhibidor esteroide adrenocortical (Mitotano); enzimas (Asparaginasa y Pegaspargasa); agentes anti-microtúbulos (Estramustina); y retinoides (Bexaroteno, Isotretinoína, Tretinoína (ATRA)).

En ciertas realizaciones preferidas, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agente quimioprotector. Los agentes quimioprotectores actúan para proteger el cuerpo o minimizar los efectos secundarios de la quimioterapia. Los ejemplos de estos agentes incluyen, pero no están limitados a, amfostina, mesna y dexrazoxano.

5 En un aspecto de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con terapia de radiación. La radiación comúnmente se suministra en forma interna (implante de material radioactivo cerca del sitio de cáncer) o externamente desde una máquina que emplea radiación de fotones (rayos x o rayos gamma) o partículas. Cuando la terapia de combinación además comprende tratamiento de radiación, el tratamiento de radiación puede llevarse a cabo en cualquier tiempo conveniente siempre que se logre un efecto benéfico de la co-acción de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento de radiación. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto benéfico todavía se logra cuando el tratamiento de radiación se eliminó temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, probablemente durante días o incluso semanas.

Se apreciará que los compuestos de la invención pueden emplearse en combinación con un agente inmunoterapéutico. Una forma de inmunoterapia es la generación de una respuesta inmune específica de tumor sistémica activa de con origen en el huésped mediante la administración de una composición de vacuna en un sitio distante del tumor. Diversos tipos de vacunas se han propuesto, incluyendo vacunas de antígeno tumoral aislado y vacunas de anti-idiotipo. Otro enfoque es utilizar células de tumor del sujeto a tratar, o un derivado de estas células (revisado pro Schirmacher et al. (1995) J. Cancer Res. Clin. Oncol. 121:487). En la Pat. U.S. No. 5.484.596, Hanna Jr. *et al.* reivindican un método para tratar un carcinoma reseccionable para prevenir la recurrencia o metástasis, que comprende retirar quirúrgicamente el tumor, dispersar las células con colagenasa, irradiar las células y vacunar al paciente con al menos tres dosis consecutivas de aproximadamente  $10^7$  células.

Se apreciara que los compuestos de la invención pueden emplearse ventajosamente conjuntamente con uno o más agentes terapéuticos adyuvantes. Los ejemplos de agentes convenientes para terapia adyuvante incluyen un agonista  $5HT_1$ , tal como triptano (por ejemplo, sumatriptano o naratriptano); un agonista de adenosina A1; un ligando EP; un modulador NMDA, tal como un antagonista de glicina; un bloqueador de canal sodio (por ejemplo, lamotrigina); un antagonista de sustancia P (por ejemplo, un antagonista de  $NK_1$ ); un canabinoide; acetaminofeno o fenacetina; un inhibidor de 5-lipoxigenasa; un antagonista del receptor de leucotrieno; un DMARD (por ejemplo, metotrexato); gabapentina y compuestos relacionados; un antidepresivo tricíclico (por ejemplo, amitriptilina); una fármaco antiepiléptico estabilizante de neuronas; un inhibidor de la captación mono-aminérgica (por ejemplo, venlafaxina); un inhibidor de metaloproteinasas de matriz; un inhibidor de óxido nítrico sintasa (NOS), tal como un iNOS o un inhibidor nNOS; un inhibidor de la liberación, o acción, de factor  $\alpha$ . de necrosis de tumor; una terapia de anticuerpo, tal como una terapia de anticuerpo monoclonal; un agente antiviral, tal como un inhibidor de nucleósido (por ejemplo, lamivudina) o un modulador del sistema inmune (por ejemplo, interferón); un analgésico opioide; un anestésico local; un estimulante, incluyendo cafeína; un antagonista  $H_2$  (por ejemplo, ranitidina); un inhibidor de bomba de protones (por ejemplo, omeprazol); un antiácido (por ejemplo, hidróxido de aluminio o magnesio); un antiflatulencia (por ejemplo, simeticona); un descongestionante (por ejemplo, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levodesoxiefedrina); un antitusivo (por ejemplo, codeína, hidrocodona, carmifeno, carbapentano o dexametorfano); un diurético; o una antihistamínico sedante o no sedante.

40 Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son una familia de endopeptidasas neutras dependientes de cinc capaces colectivamente de degradar esencialmente todos los componentes de la matriz. Más de 20 agentes moduladores de MMP están en desarrollo farmacéutico, casi la mitad de los cuales están indicados para cáncer. Los investigadores de la Universidad de Toronto han reportado que loa HDAC regulan la expresión y actividad de MMP en células 3T3. En particular, se ha mostrado que la inhibición de HDAC por tricostatina A (TSA), previene la tumorigénesis y metástasis, disminuye el ARNm así como actividad zimográfica de la gelatinasa A (MMP2; Colagenasa tipo IV), una metaloproteinasas de matriz, que en si misma está implicada en tumorigénesis y metástasis (Ailenberg M., Silverman M., Biochem Biophys Res Commun. 2002, 298:110-115). Otro artículo reciente que discute la relación de HDAC y MMP puede encontrarse en Young D.A., et al., Arthritis Research & Therapy, 2005, 7: 503. Además, lo común entre los inhibidores HDAC y MMP es su funcionalidad de unión a cinc. Por lo tanto, en un aspecto de la invención, los compuestos de la invención pueden emplearse como inhibidores MMP y pueden ser de uso en el tratamiento de trastornos relacionados con o asociados con desregulación de MMP. Se sabe que la sobreexpresión y activación de MMP induce la destrucción de tejido y también están asociados con varias enfermedades específicas incluyendo artritis reumatoide, enfermedad periodontal, cáncer y aterosclerosis.

Los compuestos también pueden emplearse en el tratamiento de un trastorno que involucra, está relacionado con o asociado con la desregulación de histona desacetilasa (HDAC). Hay varios trastornos que se han implicado con o que se sabe que están mediados al menos en parte por actividad HDAC, en donde la actividad HDAC se sabe que juega un papel en desencadenar el inicio de la enfermedad, o cuyos síntomas se sabe o se ha mostrado que se alivian por inhibidores de HDAC. Los trastornos de este tipo que se esperaría que fueran susceptibles a tratamiento con los compuestos de la invención incluyen los siguientes pero están limitados a: trastornos anti-proliferativos (por ejemplo, cánceres); enfermedades Neurodegenerativas incluyendo Enfermedad Huntington, enfermedad de Poliglutamina, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, Ataques, degeneración Nigro-estriada, Parálisis supranuclear Progresiva, distonía de Torsión, Tortícolis espasmódica y disquinesis, temblor Familiar,

síndrome de Gilles de la Tourette, enfermedad del cuerpo difuso de Lewy, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, hemorragia intracerebral, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal, esclerosis lateral amiotrófica, polineuropatía intersticial hipertrófica, Retinitis pigmentosa, Atrofia óptica hereditaria, paraplejía espástica hereditaria, ataxia progresiva y síndrome de Shy-Drager; enfermedades metabólicas incluyendo diabetes Tipo 2; Enfermedades degenerativas del ojo incluyendo Glaucoma, degeneración macular relacionada a la edad, glaucoma Rubeótico; enfermedades Inflammatorias y/o trastornos del sistema inmune incluyendo artritis reumatoide (RA), Osteoartritis, artritis crónica juvenil, enfermedad de injerto contra huésped, psoriasis, asma, espondiloartropatía, Enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, Colitis Ulcerosa, hepatitis alcohólica, Diabetes, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, glomerulopatía membranosa, dolor discogénico, Lupus Sistémico Eritematoso; Enfermedad que involucra angiogénesis incluyendo cáncer, psoriasis, artritis reumatoide; trastornos psicológicos incluyendo enfermedad bipolar, esquizofrenia, manía, depresión y demencia; Enfermedades cardiovasculares incluyendo la prevención y tratamiento de daño a tejido de miocardio y vascular relacionado con isquemia o relacionado con reperfusión, fallo cardíaco, restenosis y arteriosclerosis; enfermedades fibróticas incluyendo fibrosis del hígado, fibrosis quística y angiofibroma; enfermedades infecciosas incluyendo infecciones fúngicas, tal como candidiasis o Candida Albicans, infecciones bacterianas, infecciones virales tal como Herpes Simple, poliovirus, rinovirus y coxsackievirus, infecciones protozoarias, tales como Malaria, infección de Leishmania, infección de tripanosoma brucei, Toxoplasmosis y coccidiosis y trastornos hematopoyéticos incluyendo talasemia, anemia y anemia de células falciformes.

Los compuestos también pueden emplearse en el tratamiento de un trastorno que involucra, está relacionado con o asociado con la desregulación de la diana de mamífero de rapamicina (mTOR). La desregulación de mTOR se ha implicado en o se ha mostrado que está involucrada en una variedad de trastornos. En ciertos casos, la actividad mTOR está involucrada en desencadenar el inicio de la enfermedad, mientras que en otros, se conocen síntomas o se ha mostrado que se alivian por inhibidores de actividad de mTOR. Los trastornos de este tipo que se esperaría que fueran susceptibles a tratamiento con los compuestos de la invención, incluyen pero no están limitados a cánceres, incluyendo cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pulmonar, incluyendo cáncer pulmonar de células no pequeñas y cáncer pulmonar de células pequeñas; cáncer pancreático, mieloma múltiple, cáncer de cerebro, incluyendo glioblastoma multiforme, glioma maligno y gliosarcoma; cáncer de piel, incluyendo melanoma; cáncer renal, incluyendo carcinoma de células renales; cáncer gástrico, cáncer colorectal, cáncer de colon, linfoma, leucemia, cáncer de ovarios, cáncer de vejiga, cáncer uterino, cáncer endometrial y carcinoma de células de islotes; restenosis, aterosclerosis, trastornos de huesos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, trastornos inmunológicos, pancreatitis y enfermedad de riñón.

Los compuestos también pueden emplearse en el tratamiento de un trastorno que involucra, está relacionado con o asociado con la desregulación de PI3 quinasa. La actividad de PI3 quinasa se ha implicado en o se ha mostrado que está involucrada en una variedad de trastornos. En ciertos casos, la actividad PI3 quinasa está involucrada en desencadenar el inicio de la enfermedad, mientras que en otros, se conocen síntomas o se han mostrado que se alivian por inhibidores de la actividad PI3 quinasa. Los trastornos de este tipo que se esperaría que fueran susceptibles a tratamiento con los compuestos de la invención, incluyen pero no están limitados a cánceres, incluyendo leucemia, cáncer de la piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer renal, cáncer gástrico y cáncer de cerebro; restenosis, aterosclerosis, trastornos de huesos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, trastornos inmunológicos, pancreatitis y enfermedad de riñón.

En una realización, los compuestos de la invención pueden emplearse para inducir o inhibir la apoptosis, un proceso de muerte celular fisiológica crítico para el desarrollo normal y la homeostasis. Las alteraciones de las rutas apoptóticas contribuyen a la patogénesis de una variedad de enfermedades humanas. Los compuestos de esta invención, como moduladores de apoptosis, serán útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades humanas con aberraciones en la apoptosis incluyendo cáncer (particularmente, pero no limitado a, linfomas foliculares, carcinomas con mutaciones en p53, tumores dependientes de hormona de mama, próstata y ovario y lesiones precancerosas tal como poliposis adenomatosa familiar), infecciones virales (incluyendo, pero no limitadas a, virus herpes, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus), enfermedades autoinmunes (incluyendo, pero no limitadas a, lupus sistémico eritematoso, glomerulonefritis mediada por inmunidad, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades intestinales inflamatorias y diabetes mellitus autoinmune), trastornos neurodegenerativos (incluyendo, pero no limitados a, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar), SIDA, síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, infartos de miocardio asociados con lesión isquémica, derrame cerebral y lesión de reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades de hígado inducidas por toxinas o inducidas por alcohol, enfermedades hematológicas (incluyendo, pero no limitadas a, anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema músculo-esquelético (incluyendo, pero no limitadas a, osteoporosis y artritis), rinosinusitis sensible a aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades de riñones y dolor de cáncer.

En un aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento y/o prevención de la respuesta inmune o respuestas mediadas por inmunidad y enfermedades, tal como la prevención o tratamiento de rechazo después de trasplante de material de injerto orgánico o sintético, células, órganos o tejido para



reemplazar todo o parte de la función de tejidos, tales como corazón, riñón, hígado, médula ósea, piel, córnea, vasos, pulmón, páncreas, intestino, extremidad, músculo, tejido nervioso, duodeno, intestino delgado, células de islotes pancreáticos, incluyendo xeno-trasplantes, etc.; para tratar o prevenir la enfermedad-injerto-contrahuésped, enfermedades autoinmunes, tal como artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I, uveitis, diabetes mellitus de inicio juvenil o de inicio reciente, uveitis, enfermedad de Graves, psoriasis, dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, vasculitis, enfermedades mediadas por auto-anticuerpos, anemia aplásica, síndrome de Evan, anemia hemolítica autoinmune y semejantes; y además para tratar enfermedades infecciosas que provocan respuesta inmune aberrante y/o activación, tales como desregulación inmune inducida por patógeno o traumática, incluyendo por ejemplo, las que son causadas por infecciones de hepatitis B y C, VIH, infección de staphylococcus aureus, encefalitis viral, sepsis, enfermedades parasitarias en donde se induce daño por una respuesta inflamatoria (por ejemplo, lepra); y para prevenir o tratar enfermedades circulatorias, tales como arteriosclerosis, aterosclerosis, vasculitis, poliarteritis nodosa y miocarditis. Además, la presente invención puede emplearse para prevenir/suprimir una respuesta inmune asociada con un tratamiento de terapia génica, tal como la introducción de genes ajenos en células autólogas y expresión del producto codificado. De esta manera, en una realización, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno de respuesta inmune o una respuesta o trastorno mediado por inmunidad en un sujeto que requiere tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

En un aspecto, la invención proporciona el uso de compuestos de la invención en el tratamiento de una variedad de enfermedades neurodegenerativas, una lista no exhaustiva de la cual incluye: I. Trastornos caracterizados por demencia progresiva en la ausencia de otros signos neurológicos prominentes, tal como enfermedad de Alzheimer; demencia Senil de tipo Alzheimer; y enfermedad de Pick (atrofia lobular); II. Síndromes que combinan demencia progresiva con otras anomalías neurológicas prominentes tales como A) síndromes que aparecen primordialmente en adultos (por ejemplo, enfermedad de Huntington, atrofia de sistemas múltiples que combina demencia con ataxia y/o manifestaciones de enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva (Steel-Richardson-Olszewski), enfermedad de cuerpo de Lewy difuso, y degeneración corticodentatonigral); y B) síndromes que aparecen primordialmente en niños o adultos jóvenes (por ejemplo, enfermedad de Hallervorden-Spatz y epilepsia mioclónica familiar progresiva); III. Síndromes de anomalías que se desarrollan gradualmente de postura y movimiento tales como parálisis agitans (enfermedad de Parkinson), degeneración nigroestriada, parálisis supranuclear progresiva, distonía por torsión (espasmo de torsión; distonía musculorum deformans), tortícolis espasmódica y otras disquinesias, temblor familiar, y síndrome de Gilles de la Tourette; IV. Síndromes de ataxia progresiva tales como degeneraciones cerebelares (por ejemplo, degeneración cortical cerebral y atrofia olivopontocerebelar (OPCA)); y degeneración espinocerebelar (ataxia de Friedreich y trastornos relacionados); V. Síndrome de fallo del sistema nervioso autónomo central (síndrome Shy-Drager); VI. Síndromes de debilidad y desgaste muscular sin cambios sensoriales (enfermedad motoneuronal tal como esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal (por ejemplo, atrofia muscular espinal infantil (Werdnig-Hoffman), atrofia muscular espinal juvenil (Wohlfart-Kugelberg-Welander) y otras formas de atrofia muscular espinal familiar), esclerosis lateral primaria y paraplejia espástica hereditarias; VII. Síndromes que combinan debilidad y desgaste muscular con cambios sensoriales (atrofia muscular neural progresiva; polineuropatías familiares crónicas) tales como atrofia muscular peroneal (Charcot-Marie-Tooth), polineuropatía intersticial hipertrófica (Dejerine-Sottas), y formas misceláneas de neuropatía progresiva crónica; VIII Síndromes de pérdida visual progresiva tales como degeneración pigmentaria de la retina (retinitis pigmentosa), y atrofia óptica hereditaria (enfermedad de Leber). Además, los compuestos de la invención pueden estar implicados en la remodelación de la cromatina.

La invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención como se describió anteriormente. La invención también abarca composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier forma física sólida o líquida del compuesto de la invención, incluyendo formas cristalinas y solvato cristalinas. Por ejemplo, los compuestos pueden estar en una forma cristalina, en una forma amorfa y tienen cualquier tamaño de partículas. Las partículas pueden ser micronizadas, o pueden ser aglomeradas, gránulos de partículas, polvos, aceites, suspensiones aceitosas o cualquier otra forma física sólida o líquida.

Los compuestos de la invención, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser incorporados en composiciones farmacéuticas adecuadas para administración, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones típicamente comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos anteriores, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. De preferencia, la cantidad efectiva cuando se trata cáncer, es una cantidad efectiva para inducir selectivamente diferenciación terminal de células neoplásicas convenientes y menos que una cantidad que provoque toxicidad en un paciente.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier medio conveniente, incluyendo, sin limitación, administraciones parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, implante, oral, sublingual, bucal, nasal, pulmonar, transdérmica, tópica, vaginal, rectal y transmucosal o semejantes. La administración tópica también puede involucrar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforésis. Las preparaciones farmacéuticas incluyen una preparación sólida, semisólida o líquida (comprimido, gránulo, pastilla, cápsula, supositorio, crema, ungüento, aerosol, polvo, líquido, emulsión, suspensión, jarabe, inyección etc.) que contiene un compuesto de la invención como ingrediente activo, que es adecuado para el modo de administración

seleccionado. En una realización, las composiciones farmacéuticas se administran oralmente, y de esta manera se formulan de manera conveniente para administración oral, es decir, como una preparación sólida o líquida. Las formulaciones orales sólidas convenientes incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, pelotitas, sobres y efervescentes, polvos y semejantes. Las formulaciones orales líquidas convenientes incluyen disoluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites y semejantes. En una realización de la presente invención, la composición se formula en una cápsula. De acuerdo con esta realización, las composiciones de la presente invención comprenden además del compuesto activo y del vehículo o diluyente inerte, una cápsula de gelatina dura.

Cualquier excipiente inerte que se emplea comúnmente como un vehículo o diluyente podrá emplearse en las formulaciones de la presente invención, tal como por ejemplo una goma, un almidón, un azúcar, un material celulósico, un acrilato o sus mezclas. Un diluyente preferido es celulosa microcristalina. Las composiciones además pueden comprender un agente disgregante (por ejemplo croscarmelosa de sodio) y un lubricante (por ejemplo estearato de magnesio) y pueden comprender adicionalmente uno o más aditivos seleccionados de un aglutinante, un tampón, un inhibidor de proteasa, un surfactante, un agente solubilizante, un plastificante, un emulsificante, un agente estabilizante, un agente que incrementa la viscosidad, un edulcorante, un agente formador de película o cualquier combinación de los mismos. Además, las composiciones de la presente invención pueden estar en la forma de formulaciones de liberación controlada o liberación inmediata.

Para formulaciones líquidas, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser disoluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones o aceites. Los ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol y ésteres orgánicos inyectables tales como etil oleato. Los vehículos acuosos incluyen agua, disoluciones, emulsiones o suspensiones alcohólicas/acuosas, incluyendo disolución salina y medio tamponado. Los ejemplos de aceites son aquellos de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de girasol y aceite de hígado de pescado. Las disoluciones y suspensiones también pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, disolución salina, aceites no volátiles, polietilén glicoles, glicerina, propilén glicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como bencil alcohol o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o disulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH puede ajustarse con ácidos o bases, tal como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio.

Además, las composiciones adicionalmente pueden comprender aglutinantes (por ejemplo, goma arábiga, almidón de maíz, gelatina, carbómero, etilcelulosa, goma guar, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, povidona), agentes disgregantes (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, dióxido de silicio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, goma guar, glicolato almidón sodio, Primogel), tampones (por ejemplo, tris-HCl, acetato, fosfato) de diversos pH y fuerza iónica, aditivos tales como albúmina o gelatina para evitar absorción a superficies, detergentes (por ejemplo, Tween 20, Tween 80, Plurónico F68, sales de ácidos biliares), inhibidores de proteasa, surfactantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio), potenciadores de la permeación, agentes solubilizantes (por ejemplo, glicerol, polietilén glicol), un deslizante (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, hidroxianisol butilado), estabilizantes (por ejemplo, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa), agentes que incrementan la viscosidad (por ejemplo, carbómero, dióxido de silicio coloidal, etilcelulosa, goma guar), edulcorantes (por ejemplo, sacarosa, aspartamo, ácido cítrico), agentes saporíferos (por ejemplo, menta, metil salicilato, o saporífero de naranja), conservantes (por ejemplo, Timerosal, bencil alcohol, parabenos), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, polietilén glicol, lauril sulfato de sodio), auxiliares de flujo (por ejemplo dióxido de silicio coloidal), plastificantes (por ejemplo, dietil ftalato, trietil citrato), emulsificantes (por ejemplo, carbómero, hidroxipropil celulosa, lauril sulfato de sodio), revestimientos de polímero (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas), agentes formadores de película y revestimiento (por ejemplo etilcelulosa, acrilatos, polimetacrilatos) y/o adyuvantes.

En una realización, los compuestos activos se preparan con vehículos que protegerán al compuesto contra eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de administración microencapsulados. Pueden usarse polímeros biocompatibles, biodegradables tales como etilén vinil acetato, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de estas formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales también pueden obtenerse comercialmente de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. También puede usarse suspensiones liposomales (incluyendo liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales frente a antígenos virales) como vehículos farmacéuticamente aceptables. Éstos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo como se describe en la Pat. U.S. No. 4.522.811.

Es especialmente ventajoso el formular las composiciones orales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. Las formas de dosificación unitaria como se emplea aquí, se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas unitarias de dosificación de la invención se dicta por y depende directamente de las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular a lograr, y las limitaciones inherentes en la técnica de formulación de este compuesto activo para el tratamiento de individuos.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un recipiente, paquete o dispensador junto con instrucciones para la administración.

5 La administración diaria puede repetirse continuamente durante un período de varios días a varios años. El tratamiento oral puede continuar durante entre una semana y la vida del paciente. De preferencia, la administración puede llevarse a cabo durante cinco días consecutivos tiempo después del cual el paciente puede ser evaluado para determinar si se requiere administración adicional. La administración puede ser continua o intermitente, por ejemplo, tratamiento durante una cantidad de días consecutivos seguidos por un período de reposo. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intravenosa el primer día de tratamiento, con administración oral en el segundo día y todos los días consecutivos posteriores.

10 La preparación de las composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo es bien comprendida en la técnica, por ejemplo por procesos de mezclado, granulación o formación de comprimidos. El ingrediente terapéutico activo a menudo se mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables y compatibles con el ingrediente activo. Para administración oral, los agentes activos se mezclan con aditivos usuales para este propósito tales como vehículos, estabilizantes o diluyentes inertes y convertidos por métodos usuales en formas convenientes para  
15 administración tales como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura o blanda, disoluciones acuosas, alcohólicas o aceitosas y semejantes como se detalló anteriormente.

La cantidad del compuesto administrado al paciente es menos que una cantidad que provocaría toxicidad al paciente. En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto que se administra el paciente es menos que la  
20 cantidad que provoca una concentración del compuesto en el plasma del paciente para igualar o exceder el nivel tóxico del compuesto. De preferencia, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 10 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 25 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 50 nM. En una realización, la concentración de compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 100 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del  
25 paciente se mantiene a aproximadamente 500 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 1.000 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 2.500 nM. En una realización, la concentración del compuesto en el plasma del paciente se mantiene a aproximadamente 5.000 nM. La cantidad óptima del compuesto que deberá ser administrada al paciente en la práctica de la presente invención dependerá del compuesto particular empleado y  
30 del tipo del cáncer a tratar.

### Definiciones

A continuación se listan definiciones de varios términos empleados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos tal y como se emplean a lo largo de esta especificación y reivindicaciones, a menos que se limite de otra forma en instancias específicas, ya sea en forma individual o como parte de un grupo mayor.

35 Un "grupo alifático" o "alifático" es un resto no aromático que puede estar saturado (por ejemplo, enlace sencillo) o contener una o más unidades de insaturación, por ejemplo, enlaces dobles y/o triples. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica, contiene carbono, hidrógeno u, opcionalmente, uno o más heteroátomos y puede estar sustituido o sin sustituir. Un grupo alifático, cuando se emplea como un conector, de preferencia contiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 átomos, más preferible entre aproximadamente 4 a  
40 aproximadamente 24 átomos, más preferiblemente entre aproximadamente 4-12 átomos, más típicamente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 átomos. Un grupo alifático, cuando se utiliza como un sustituyente, de preferencia contiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 átomos, más preferible entre aproximadamente 1 a aproximadamente 10 átomos, más preferible entre aproximadamente 1-8 átomos, más típicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 átomos. Además de grupos hidrocarbono alifático, los  
45 grupos alifáticos incluyen por ejemplo polialcoxialquilos, tales como polialquilen glicoles, poliamidas y poliiminas, por ejemplo. Estos grupos alifáticos pueden estar sustituidos adicionalmente. Se entiende que los grupos alifáticos pueden incluir grupos alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, como aquí se describe.

El término "carbonilo sustituido" incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble  
50 enlace a un átomo de oxígeno y sus formas tautoméricas. Los ejemplos de restos que contienen un carbonilo sustituido incluyen aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc. El término "resto carbonilo" se refiere a grupos tales como grupos "alquilcarbonilo" en donde un grupo alquilo se liga covalentemente a un grupo carbonilo, grupos "alquenilcarbonilo" en donde un grupo alquenilo se liga covalentemente a un grupo carbonilo, grupos "alquinilcarbonilo" en donde un grupo alquinilo se liga covalentemente a un grupo carbonilo, grupos  
55 "arilcarbonilo" en donde un grupo arilo se conecta covalentemente al grupo carbonilo. Además, el término también se refiere a grupos en donde uno o más heteroátomos se ligan covalentemente al resto carbonilo. Por ejemplo, el término incluye restos tales como por ejemplo, restos aminocarbonilo (en donde un átomo de nitrógeno se liga al carbono del grupo carbonilo, por ejemplo, una amida).

El término “acilo” se refiere a hidrógeno, alquilo, cicloalquilo parcialmente saturado o totalmente saturado, heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado, arilo, y grupos carbonilo sustituidos con heteroarilo. Por ejemplo, acilo incluye grupos tales como alcanilo ( $C_1-C_6$ ) (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo, t-butilacetilo, etc.), cicloalquil ( $C_3-C_6$ ) carbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.), carbonilo heterocíclico (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, pirrolid-2-on-5-carbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, etc.), aroilo (por ejemplo, benzoilo) y heteroarilo (por ejemplo, tiofenil-2-carbonilo, tiofenil-3-carbonilo, furanil-2-carbonilo, furanil-3-carbonilo, 1H-pirroil-2-carbonilo, 1H-pirroil-3-carbonilo, benzo[b]tiofenil-2-carbonilo, etc.). Además, el resto alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede ser cualquiera de los grupos descritos en las definiciones respectivas.

5 Cuando se indica como “opcionalmente sustituido”, el grupo acilo puede estar sin sustituir o estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes listados a continuación en la definición para “sustituido” o el resto alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede estar sustituido como se describió anteriormente en la lista preferida y más preferida de sustituyentes, respectivamente.

15 El término “alquilo” abarca radicales lineales o ramificados que tienen uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o de preferencia uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquilo más preferidos son radicales “alquilo inferior” que tienen uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferidos son los radicales alquilo inferior que tienen uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de estos radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo y semejantes.

20 El término “alquenilo” abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono de dos a aproximadamente veinte átomos de carbono o de preferencia dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquenilo más preferidos son radicales “alquenilo inferior” que tienen dos a aproximadamente diez átomos de carbono y más preferible aproximadamente dos a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen etenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos “alquenilo” y “alquenilo inferior” abarcan radicales que tienen las orientaciones “cis” y “trans” o alternativamente las orientaciones “E” y “Z”.

25 El término “alquinilo” abarca radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono de dos a aproximadamente veinte átomos de carbono o de preferencia dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquinilo más preferidos son radicales “alquinilo inferior” que tienen dos a aproximadamente diez átomos de carbono y más preferible aproximadamente dos a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen propargilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butino, 2-butenilo y 1-pentinilo.

30 El término “cicloalquilo” abarca radicales carbocíclicos saturados que tienen tres a aproximadamente doce átomos de carbono. El término “cicloalquilo” abarca radicales carbocíclicos saturados que tienen tres a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales cicloalquilo más preferidos son radicales “cicloalquilo inferior” que tienen tres a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de estos radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

35 El término “cicloalquenilo” abarca radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que tienen tres a doce átomos de carbono. Los radicales cicloalquenilo que son radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que contienen dos dobles enlaces (que pueden o no estar conjugados) pueden ser llamados “cicloalquildienilo”. Los radicales cicloalquenilo más preferidos son radicales “cicloalquenilo inferior” que tienen cuatro a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de estos radicales incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

40 El término “alcoxi” abarca radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados teniendo cada uno restos alquilo de uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o de preferencia uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alcoxi más preferidos son radicales “alcoxi inferior” que tienen uno a aproximadamente diez átomos de carbono y más preferible tienen uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de estos radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y terc-butoxi.

45 El término “alcoxialquilo” abarca radicales alquilo que tienen uno o más radicales alcoxi conectados al radical alquilo, esto es, para formar radicales monoalcoxialquilo y dialcoxialquilo.

50 El término “arilo”, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en donde estos anillos pueden estar unidos entre sí en una forma lateral o pueden estar fusionados. El término “arilo” abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo.

55 Los términos “heterociclilo”, “heterociclo”, “heterocíclico” o “heterociclo” abarcan radicales en forma de anillo que contienen heteroátomo saturado, parcialmente insaturado e insaturado, que también pueden denominarse “heterociclilo”, “heterocicloalquenilo” y “heteroarilo” de manera correspondiente, en donde los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos de radicales heterociclilo saturados incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno (por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo, etc.); grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros saturados que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo morfolinilo, etc.); grupos heteromonocíclicos de 3

a 6 miembros saturados que contienen 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo tiazolidinilo, etc.). Los ejemplos de radicales heterociclicos parcialmente insaturados incluyen dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano y dihidrotiazol. Los radicales heterociclico pueden incluir un nitrógeno pentavalente, tal como en los radicales tetrazolio y piridinio. El término "heterociclo" también abarca radicales en donde los radicales heterociclico se fusionan con radicales arilo o cicloalquilo. Los ejemplos de estos radicales bicíclicos fusionados incluyen benzofurano, benzotiofeno y semejantes.

El término "heteroarilo" abarca radicales heterociclico insaturados. Los ejemplos de radicales heteroarilo incluyen grupos heteromonocíclicos de 3 a 6 miembros insaturados que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.) tetrazolilo (por ejemplo 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), etc.; grupo heterociclico condensado insaturado que contiene 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizino, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo (por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etc.), etc.; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturados que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, furilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, tienilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.) etc.; grupo heterociclico condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.); grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.) etc.; grupo heterociclico condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.) y semejantes.

El término "heterocicloalquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con heterociclo. Los radicales heterocicloalquilo más preferidos son radicales "heterocicloalquilo inferior" que tienen uno a seis átomos de carbono en los radicales heterociclo.

El término "alquiltio" abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a aproximadamente diez átomos de carbono conectado a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio preferidos tienen radicales alquilo de uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o, de preferencia uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquiltio más preferidos que tienen radicales alquilo son radicales "alquiltio inferior" que tiene uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los radicales alquiltio más preferidos tienen radicales alquilo inferior de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de estos radicales alquiltio inferiores son metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y hexiltio.

Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" abarcan radicales alquilo sustituidos con arilo tales como bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo y difeniletilo.

El término "ariloxi" abarca radicales arilo conectados a través de un átomo de oxígeno a otros radicales.

Los términos "aralcoxi" o "arilalcoxi" abarcan radicales aralalquilo conectados a través de un átomo de oxígeno a otros radicales.

El término "aminoalquilo" abarca radicales alquilo sustituidos con radicales amino. Los radicales aminoalquilo preferidos tienen radicales alquilo que tienen aproximadamente uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o de preferencia, uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales aminoalquilo más preferidos son "aminoalquilo inferior" que tiene radicales alquilo que tienen uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los radicales aminoalquilo más preferidos tienen radicales alquilo inferior que tienen uno a ocho átomos de carbono. Los ejemplos de estos radicales incluyen aminometilo, aminoetilo y semejantes.

El término "alquilamino" denota grupos amino que están sustituidos con uno o dos radicales alquilo. Los radicales alquilamino preferidos tienen radicales alquilo que tienen aproximadamente uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o de preferencia, uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquilamino más preferidos son "alquilamino inferior" que tienen radicales alquilo que tienen uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los radicales alquilamino más preferidos que tienen radicales alquilo inferior que tienen uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los alquilamino inferiores convenientes pueden ser N-alquilamino monosustituido o N,N-alquilamino disustituido, tales como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o semejantes.

El término "conector" significa un resto orgánico que conecta dos partes de un compuesto. En una realización, el conector B tiene entre 1-24 átomos, preferiblemente 4-24 átomos, preferiblemente 4-18 átomos, más preferiblemente 4-12 átomos, y lo más preferiblemente aproximadamente 4-10 átomos. En algunas realizaciones, el conector es una cadena C(O)NH(alquilo) o alcoxi. Debe entenderse que un conector asimétrico, tal como alquilarilo, puede conectar dos restos estructuralmente distintos en cualquiera de sus dos posibles orientaciones.

El término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radicales hidrógeno en una estructura determinada con el radical de un sustituyente especificado que incluye, pero no está limitado: halo, alquilo, alquenilo, alquino, arilo,

heterociclilo, tiol, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, ariloaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático. Debe entenderse que el sustituyente puede estar sustituido adicionalmente.

Para simplificar, los restos químicos se definen y se hace referencia a ellos completamente, pueden ser restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.) o restos multivalentes bajo las circunstancias estructurales apropiadas claras para los expertos en la técnica. Por ejemplo, un resto "alquilo" puede ser referido a un radical monovalente (por ejemplo  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ), o en otros casos, un resto conector bivalente puede ser "alquilo" en cuyo caso los expertos en la técnica comprenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ ), que es equivalente al término "alquilenilo". Similarmente, en circunstancias en las que los restos divalentes se requieren y se establecen como "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo" "alquenilo", "alquinilo", "alifático" o "cicloalquilo", los expertos en la técnica comprenderán que los términos "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alifático" o "cicloalquilo", se refieren al resto divalente correspondiente.

Los términos "halógeno" o "halo" como se emplean aquí, se refieren a un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se emplea aquí, el término "proliferación aberrante" se refiere a crecimiento celular anormal.

La frase "terapia adyuvante" abarca tratamiento de un sujeto con agentes que reducen o evitan efectos secundarios asociados con la terapia de combinación de la presente invención, incluyendo pero no limitado a, aquellos agentes por ejemplo que reducen el efecto tóxico de fármacos anticáncer, por ejemplo inhibidores de resorción ósea, agentes cardioprotectores; previenen o reducen la incidencia de náusea y vómito asociado con quimioterapia, radioterapia u operación; o reducen la incidencia de infección asociada con la administración de fármacos anticáncer mielosupresores.

El término "angiogénesis", como se emplea aquí, se refiere a la formación de vasos sanguíneos. Específicamente, la angiogénesis es un proceso de múltiples etapas en donde células endoteliales se degradan de manera focal e invaden a través de su propia membrana basal, migran a través del estroma intersticial hacia un estímulo angiogénico, proliferan próximos a la punta de migración, se organizan en vasos sanguíneos y vuelven a conectar a membrana basal recientemente sintetizada (ver Folkman et al., Adv. Cancer Res., Vol. 43, p. 175-203 (1985)). Los agentes anti-angiogénicos interfieren con este proceso. Los ejemplos de agentes que interfieren con varias de estas etapas incluyen trombospondina-1, angiostatina, endostatina, interferón alfa y compuestos tales como inhibidores de la metaloproteinasas de matriz (MMP) que bloquean las acciones de enzimas que liberan y crean rutas para vasos sanguíneos de reciente formación a seguir; compuestos, tales como inhibidores  $\alpha.v.\beta.3$ , que interfieren con moléculas que utilizan las células de los vasos sanguíneos para puentear entre un vaso sanguíneo precursor y un tumor; agentes, tales como inhibidores de COX-2 específicos, que evitan el crecimiento de células para formar nuevos vasos sanguíneos; y compuestos basados en proteínas que simultáneamente interfieren con varias de estas dianas.

El término "apoptosis" como se emplea aquí, se refiere a muerte celular programada como se señala por los núcleos en células humanas y animales con funcionamiento normal cuando la edad o el estado de salud y condición de la célula lo dictan. Un "agente que induce apoptosis" desencadena el proceso de muerte celular programada.

El término "cáncer" como se emplea aquí denota una case de enfermedades o trastornos caracterizados por división descontrolada de las células y la capacidad de estas células para invadir otros tejidos, ya sea por crecimiento directo en tejido adyacente a través de invasión o por implante en sitios distantes por metástasis.

El término "compuesto" se define aquí para incluir sales, solvatos, hidratos, polimorfos, enantiómeros, diastereoisómeros, racematos y semejantes farmacéuticamente aceptables de los compuestos que tienen una fórmula como se establece aquí.

El término "dispositivo" se refiere a cualquier aparato, usualmente mecánico o eléctrico, diseñado para realizar una función particular.

Como se emplea aquí, el término "displasia" se refiere a crecimiento celular anormal, y típicamente se refiere a la forma más temprana de lesión pre-cancerosa reconocible en una biopsia por un patólogo.

Como se emplea aquí, el término "cantidad efectiva de los presentes compuestos", con respecto al método de tratamiento presente, se refiere a una cantidad del presente compuesto que, cuando se administra como parte del régimen de dosis deseado, logra, por ejemplo, un cambio en la velocidad de proliferación celular y/o estado de diferenciación y/o proporción de supervivencia de una célula hasta estándares clínicamente aceptables. Esta cantidad además puede aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas de un trastorno de neoplasia, incluyendo pero no limitado a: 1) reducción en el número de células de cáncer; 2) reducción en el tamaño del tumor; 3)

inhibición (es decir, ralentización en cierta medida, de preferencia parada) de la infiltración de las células cancerosas en órganos periféricos; 4) inhibición (es decir, ralentización en cierta medida, de preferencia parada) de metástasis tumoral; 5) inhibición, en cierta medida, del crecimiento del tumor; 6) alivio o reducción en cierta medida de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno; y/o 7) alivio o reducción de los efectos secundarios asociados con la administración de agentes anticancerosos.

El término "hiperplasia", como se emplea aquí, se refiere a división o crecimiento celular excesivos.

La frase un "agente inmunoterapéutico" se refiere a agentes empleados para transferir la inmunidad de un donante inmune, por ejemplo, otra persona o un animal, a un huésped por inoculación. El término abarca el uso de suero o gamma globulina que contienen los anticuerpos preformados producidos por otro individuo o un animal; estimulación sistémica no específica; adyuvantes; inmunoterapia específica activa; e inmunoterapia adoptiva. La inmunoterapia adoptiva se refiere al tratamiento de una enfermedad por terapia o agentes que incluyen inoculación de huésped de linfocitos sensibilizados, factor de transferencia, ARN inmune, o anticuerpos en suero o gamma globulina.

El término "inhibición", en el contexto de neoplasia, crecimiento de tumor o crecimiento de células tumorales, puede estimarse por la aparición retardada de tumores primarios o secundarios, desarrollo ralentizado de tumores primarios o secundarios, aparición disminuida de tumores primarios o secundarios, severidad ralentizada o disminuida de efectos secundarios de la enfermedad, crecimiento tumoral frenado y regresión de tumores, entre otros. En el extremo, inhibición completa, se refiere aquí como prevención o quimioprevención.

El término "metástasis," como se emplea aquí, se refiere a la migración de células cancerosas del sitio de tumor original a través de la sangre y vasos linfáticos, para producir cánceres en otros tejidos. La metástasis también es el término empleado para un cáncer secundario que crece en un sitio distante.

El término "neoplasma," como se emplea aquí, se refiere a una masa anormal de tejido que resulta de división celular excesiva. Los neoplasmas pueden ser benignos (no cancerosos), o malignos (cancerosos) y también pueden denominarse un tumor. El término "neoplasia" es el proceso patológico que resulta en formación de tumor.

Como se emplea aquí, el término "pre-canceroso" se refiere a una condición que no es maligna, pero que probablemente se vuelva maligna si se deja sin tratar.

El término "proliferación" se refiere a células que experimentan mitosis.

La frase "enfermedad o trastorno relacionado con PI3 quinasa" se refiere a una enfermedad o trastorno caracterizado por actividad inapropiada de fosfoinosítido-3-quinasa o actividad excesiva de fosfoinosítido-3-quinasa. Una actividad inapropiada se refiere a cualquiera de: (i) expresión de PI3 quinasa en células que normalmente no expresan PI3 quinasa; (ii) expresión incrementada de PI3 quinasa que lleva a proliferación celular indeseada, diferenciación y/o crecimiento; o (iii) expresión disminuida de PI3 quinasa que lleva a reducciones indeseadas en proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular. La sobreactividad de PI3 quinasa se refiere a ya sea amplificación del gen que codifica una PI3 quinasa particular o producción de un nivel de actividad PI3 quinasa que puede correlacionarse con un trastorno de proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular (esto es, al incrementar el nivel de PI3 quinasa, se incrementa la severidad de uno o más de los síntomas del trastorno celular).

La frase un "agente radio terapéutico" se refiere al uso de radiación electromagnética o de partículas en el tratamiento de neoplasia.

El término "recurrencia" como se emplea aquí se refiere al retorno de cáncer des pues de un periodo de remisión. Esto puede deberse a eliminación incompleta de células del cáncer inicial y puede ocurrir localmente (el mismo sitio de cáncer inicial), en forma regional (en la vecindad del cáncer inicial, posiblemente en los nodos linfáticos o tejido), y/o distante como resultado de metástasis.

El término "tratamiento" se refiere a cualquier proceso, acción, aplicación, terapia o semejantes, en donde un mamífero, incluyendo un ser humano, se somete a auxilio médico con el objeto de mejorar la condición del mamífero, en forma directa o indirecta.

El término "vacuna" incluye agentes que inducen al sistema inmune del paciente para preparar una respuesta inmune contra el tumor mediante el ataque a células que expresan antígenos asociados con tumor (Teas).

Como se emplea aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuadas para utilizar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y semejantes, y son proporcionales con una relación razonable de riesgo/beneficio. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, et al., describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención o por separado al reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico o ácido inorgánico conveniente. Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido

clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido lactobiónico o ácido malónico o al utilizar otros métodos empleados en la técnica tales como intercambio de iones. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, sales valerato, y semejantes. Las sales de metales alcalinos o alcalino térreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y semejantes. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y aminas formados utilizando contra-iones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y aril sulfonato.

Como se emplea aquí, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar al compuesto precursor o una sal del mismo. Los grupos éster convenientes incluyen, por ejemplo, aquellos derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóicos, alquenoicos, cicloalcanóicos y alcanodioicos, en donde cada resto alquilo o alquenoilo ventajosamente tiene más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero no están limitados a, formatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

La expresión "profármacos farmacéuticamente aceptables" como se emplea aquí, se refiere a aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuados para utilizar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores con toxicidad, irritación, respuesta alérgica y semejantes no excesiva, proporcional con una relación razonable de riesgo/beneficio, y efectivos para su uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la presente invención. "Profármaco", como se emplea aquí, significa un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo por hidrólisis) en un compuesto de la invención. Las diversas formas de profármacos se conocen en la técnica, por ejemplo como se discute en Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38(1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); Higuchi y Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); y Bernard Testa y Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology", John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

Como se emplea aquí, "vehículo farmacéuticamente aceptable" se pretende que incluya cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de absorción, y semejantes, compatibles con administración farmacéutica, tal como agua libre de pirógenos estéril. Los vehículos convenientes se describen en la edición más reciente de Remington's Pharmaceutical Sciences, un texto de referencia estándar en el campo, que se incorpora aquí por referencia. Los ejemplos preferidos de estos vehículos o diluyentes incluyen, pero no están limitados a, agua, disolución salina, disolución de Ringer, disolución de dextrosa y albúmina de suero humano al 5%. Los liposomas y vehículos no acuosos tales como aceites no volátiles también pueden emplearse. El uso de estos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en lo que se refiere a cualquier medio o agente convencional que sea incompatible con el compuesto activo, su uso en las composiciones se contempla. Los compuestos activos suplementarios también pueden incorporarse en las composiciones.

Como se emplea aquí, el término "pre-canceroso" se refiere a una condición que no es maligna, pero que probablemente se volverá maligna si se deja sin tratar.

El término "sujeto" como se emplea aquí, se refiere a un animal. De preferencia el animal es un mamífero. Más preferiblemente, el mamífero es un ser humano. Un sujeto también se refiere por ejemplo a perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, cobayas, peces, aves y semejantes.

Los compuestos de esta invención pueden ser modificados al agregar funcionalidades apropiadas para aumentar las propiedades biológicas selectivas. Estas modificaciones se conocen en la técnica y pueden incluir aquellas que incrementan la penetración biológica en un sistema biológico determinado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), incrementan la disponibilidad oral, incrementan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo y alteran la velocidad de excreción.

Los compuestos sintetizados pueden separarse de una mezcla de reacción y purificarse adicionalmente por un método tal como cromatografía en columna, cromatografía líquida con alta presión o recristalización. Como puede apreciarse por el experto en la técnica, serán evidentes para los expertos en la técnica métodos adicionales para la síntesis de los compuestos de las fórmulas de la presente memoria. Adicionalmente, las diversas etapas de síntesis pueden realizarse en secuencia u orden alternos para dar los compuestos deseados. Las transformaciones de



química sintética y metodología de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos aquí descritos, se conocen en la técnica e incluyen por ejemplo, aquellas descritas en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), y sus ediciones posteriores.

Los compuestos aquí descritos contienen uno o más centros asimétricos y de esta manera dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-, o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención se pretende que incluya todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticos pueden prepararse a partir de sus precursores activos ópticamente respectivos por los procedimientos anteriormente descritos o al resolver las mezclas racémicas. La resolución puede llevarse a cabo en la presencia de un agente de resolución, por cromatografía o por cristalización repetida o por alguna combinación de estas técnicas que se conocen por los expertos en la técnica. Mayores detalles respecto a resoluciones pueden encontrarse en Jacques, et al., Enantiomers, Racemates, and Resolutions (John Wiley & Sons, 1981). Cuando los compuestos aquí descritos contienen dobles enlaces olefínicos, otra insaturación, u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otra forma, se pretende que los compuestos incluyan tanto isómeros geométricos E como Z y/o isómeros *cis*- y *trans*-. Igualmente, también se pretende que se incluyan todas las formas tautoméricas. La configuración de cualquier doble enlace de carbono-carbono que aparece aquí, se selecciona sólo por conveniencia y no se pretende que designe una configuración particular a menos de que el texto así lo establezca; de esta manera, un doble enlace de carbono-carbono o un doble enlace de carbono-heteroátomo ilustrado aquí en forma arbitraria como *trans* puede ser *cis*, *trans*, o una mezcla de los dos en cualquier proporción.

#### Composiciones Farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, formulada junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Como se emplea aquí, la expresión "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un relleno diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación no tóxico, inerte sólido, semi-sólido o líquido, de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; ciclodextrinas tales como alfa- ( $\alpha$ ), beta- ( $\beta$ ) y gamma- ( $\gamma$ ) ciclodextrinas; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y celulosa acetato; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de azafrán, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilen glicol; ésteres tales como etil oleato y etil laurato; agar; agentes tamponadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; disolución salina isotónica; disolución de Ringer; etil alcohol, y disoluciones tamponadas con fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, saporíferos y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse en forma oral, parenteral, por pulverización por inhalación, en forma tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o por un reservorio implantado, de preferencia por administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualesquiera transportadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral como se emplea aquí, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesión e intracraneal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes, comúnmente empleados en la técnica, tal como por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsificantes tales como etil alcohol, isopropil alcohol, etil carbonato, acetato de etilo, bencil alcohol, bencil benzoato, propilen glicol, 1,3-butilen glicol, dimetilformamida, aceites (en particular, de semillas de algodón, cacahuete o maní, maíz, germen, aceites de oliva, ricino y ajonjolí), glicerol, tetrahidrofurfuril alcohol, polietilen glicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y sus mezclas. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saporíferos y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes de dispersión o humectación convenientes y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución, suspensión o emulsión

inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer, U.S.P. y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites no volátiles estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite o volátil suave puede emplearse incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se emplean en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es conveniente el ralentizar la absorción del fármaco de inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, que a su vez, puede depender del tamaño de cristal y forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se logra al disolver o suspender el fármaco en un vehículo graso. Las formas de depósito inyectables se elaboran al formar matrices de microencapsulado del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y la naturaleza de polímero particular empleado, la velocidad de liberación del fármaco puede ser controlada. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan al atrapar el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal, de preferencia son supositorios que pueden prepararse al mezclar los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes convenientes tales como manteca de cacao, polietilén glicol o cera de supositorios que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura del cuerpo y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En estas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o: a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes de retardo de disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como por ejemplo, cetil alcohol y glicerol monoestearato, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilén glicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse con rellenos en cápsulas de gelatina con relleno blando y duro utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar derivada de leche así como polietilén glicoles de alto peso molecular y semejantes.

Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libera el o los ingredientes activos solamente o en forma preferencial, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, en una forma retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que pueden emplearse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes o tampones requeridos, según se necesite. La formulación oftálmica, gotas para oídos, ungüentos para ojos, polvos y disoluciones también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilén glicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o sus mezclas.

Los polvos o pulverizaciones pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones adicionalmente pueden contener propulsores usuales tales como clorofluorohidrocarburos.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja agregada de proporcionar la administración controlada de un compuesto al cuerpo. Estas formas de dosificación pueden elaborarse al disolver o dispensar el compuesto en el medio adecuado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse ya sea proporcionando una membrana que controla la velocidad o dispersando el compuesto en un gel o matriz de polímero.

Para la administración pulmonar, una composición terapéutica de la invención se formula y administra al paciente en forma de partículas sólidas o líquidas por administración directa, por ejemplo, inhalación en el sistema respiratorio. Las formas de partículas sólidas o líquidas del compuesto activo preparado para practicar la presente invención, incluyen partículas de tamaño respirable: esto es, partículas de un tamaño suficientemente pequeño para pasar a través de la boca y laringe después de la inhalación y hacia los bronquios y alvéolos de los pulmones. Se conoce en la técnica la administración de agentes terapéuticos en aerosol, particularmente antibióticos en aerosol (ver, por ejemplo la Pat. U.S. No. 5.767.068 otorgada a VanDevanter et al., Pat. U.S. No. 5.508.269 otorgada a Smith et al., y WO 98/43650 por Montgomery, todas las cuales se incorporan aquí por referencia). Una discusión de administración pulmonar de antibióticos también se encuentra en la Pat. U.S. No. 6.014.969, incorporada aquí por referencia.

Por una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la invención, se entiende una cantidad del compuesto que confiere un efecto terapéutico en el sujeto tratado, en una proporción razonable de riesgo/beneficio aplicable a cualquier tratamiento médico.

El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medido por alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación de o siente un efecto). Una cantidad efectiva del compuesto descrito anteriormente puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/Kg a aproximadamente 500 mg/Kg, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/Kg. Las dosis efectivas también variarán dependiendo de la ruta de administración, así como la posibilidad de uso conjunto con otros agentes. Se entenderá sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención, será decidido por el médico a cargo dentro del alcance y juicio médico razonable. El nivel de dosis terapéuticamente efectiva específico para cualquier paciente particular, dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; la hora de administración, ruta de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos empleados en combinación o contemporáneamente con el compuesto específico empleado; y factores semejantes bien conocidos en las técnicas médicas.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrados a un ser humano u otro animal en dosis únicas o divididas puede ser en cantidades, por ejemplo de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal o más usualmente de 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis únicas pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprenden la administración a un paciente que requiere de este tratamiento de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg del o de los compuestos de esta invención por día en dosis únicas o múltiples.

Los compuestos de las fórmulas aquí descritos pueden por ejemplo, ser administrados por inyección, en forma intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular, o subcutánea; o en forma oral, bucal, nasal, transmucosal, tópica, o en una preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosificaciones entre 1 mg y 1.000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con los requerimientos del fármaco particular. Los métodos de la presente contemplan la administración de una cantidad efectiva de compuesto o composición de compuesto, para lograr el efecto deseado o establecido. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces por día o alternativamente, como una infusión continua. Dicha administración puede emplearse como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con excipientes o vehículos farmacéuticamente para producir una forma de dosificación única, variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de compuesto activo (p/p). Alternativamente, dichas preparaciones pueden contener de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% de compuesto activo.

Pueden requerirse dosis menores o superiores de aquellas descritas anteriormente. Los regímenes de dosificación y tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, hora de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad y curso de la enfermedad, condición o síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, condición o síntomas, y el criterio del médico a cargo.

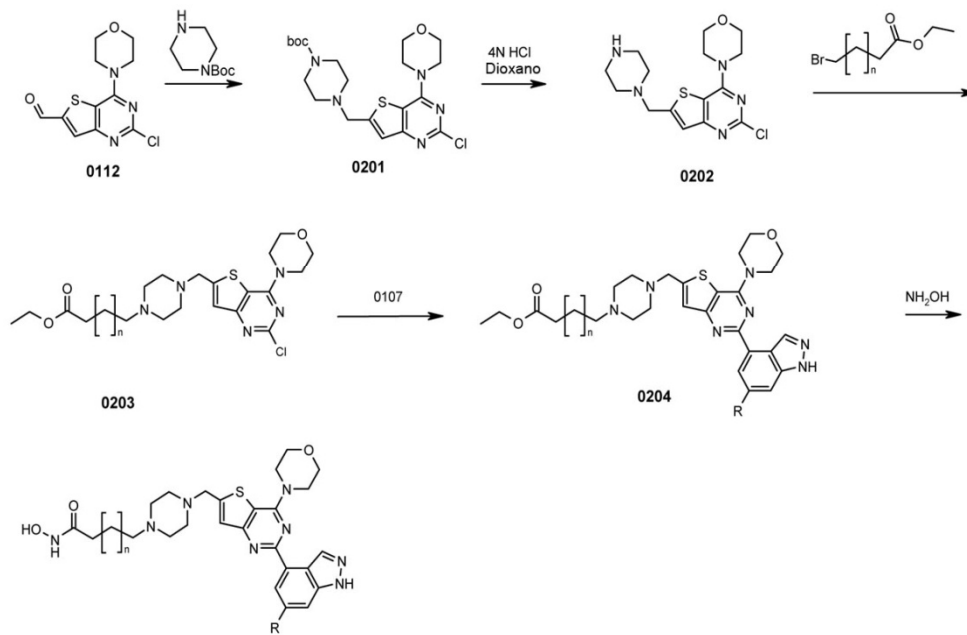
Después de mejorar la condición de un paciente, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, de ser necesario. Subsecuentemente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse como una función de los síntomas, hasta un nivel en el cual se retiene la condición mejorada cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado. Los pacientes sin

embargo pueden requerir tratamiento intermitente en una base a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

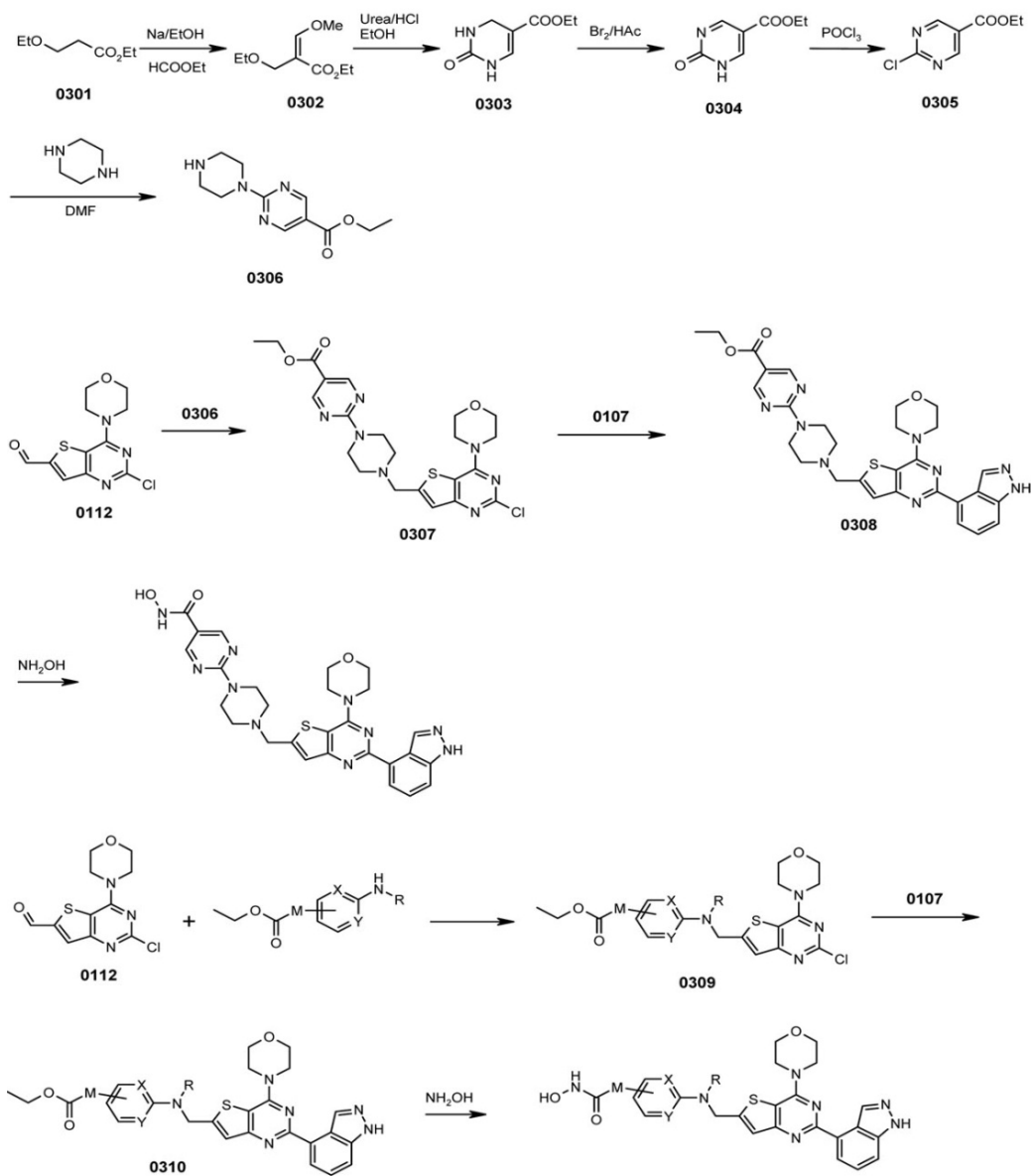
Métodos Sintéticos

5 Los compuestos y procesos de la presente invención se comprenderán mejor en conexión con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los métodos por los cuales pueden prepararse los compuestos de la invención, que se pretenden como una ilustración solamente y no limitante del alcance de la invención.

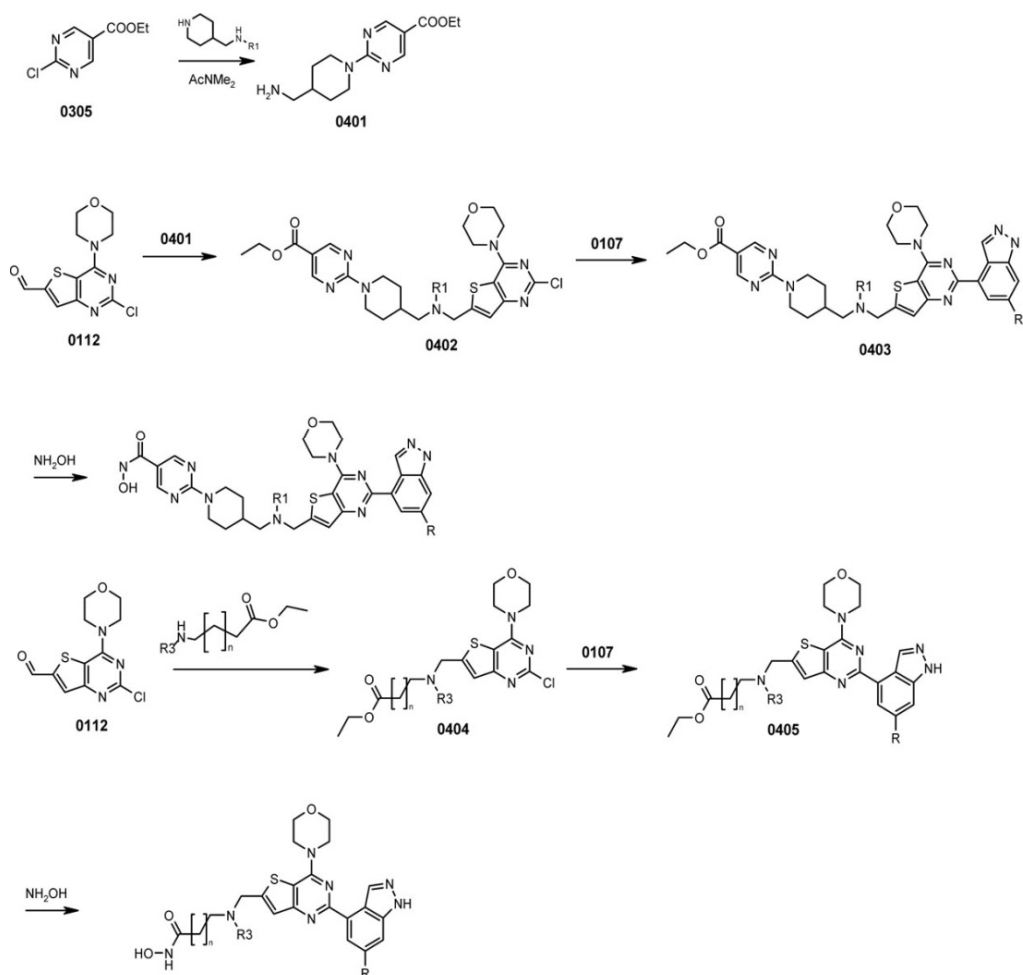
Esquema 2



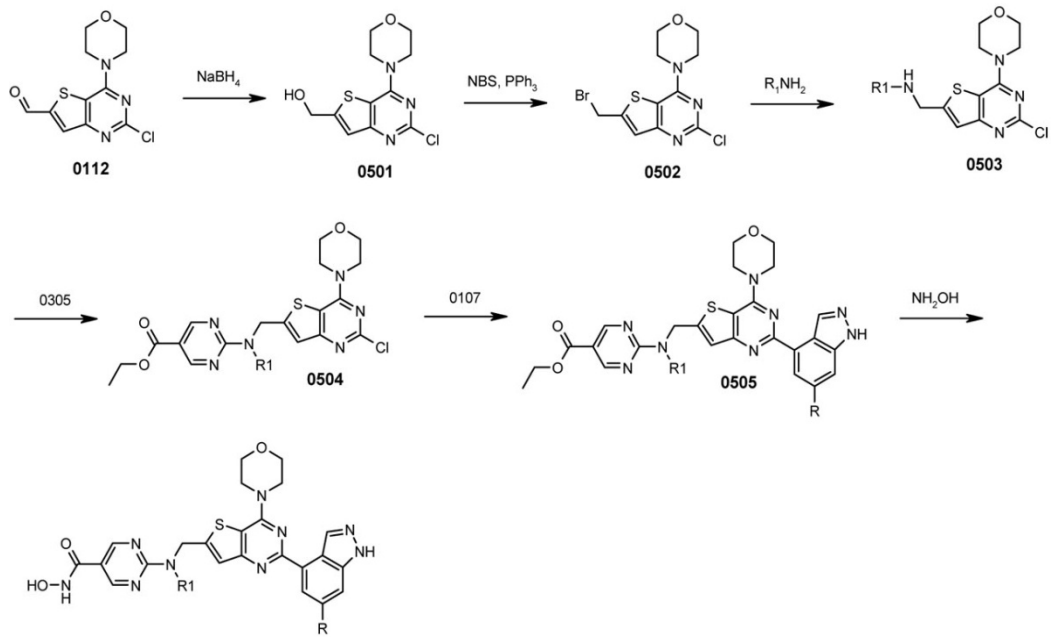
Esquema 3



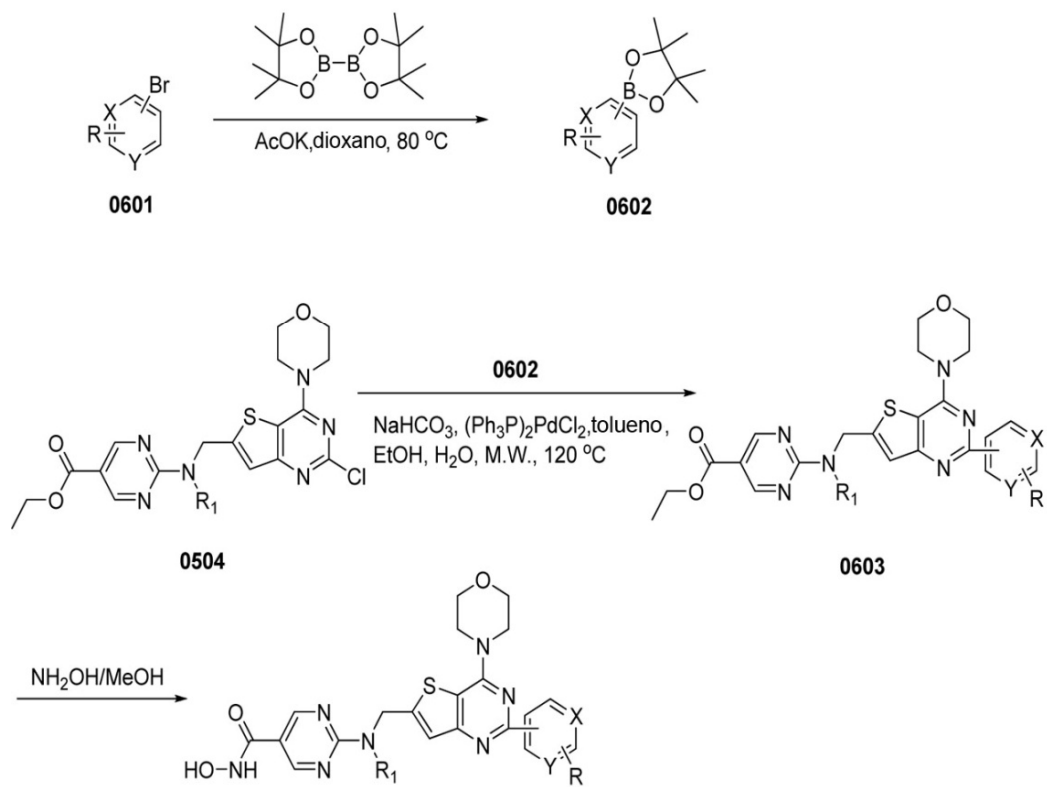
Esquema 4



Esquema 5

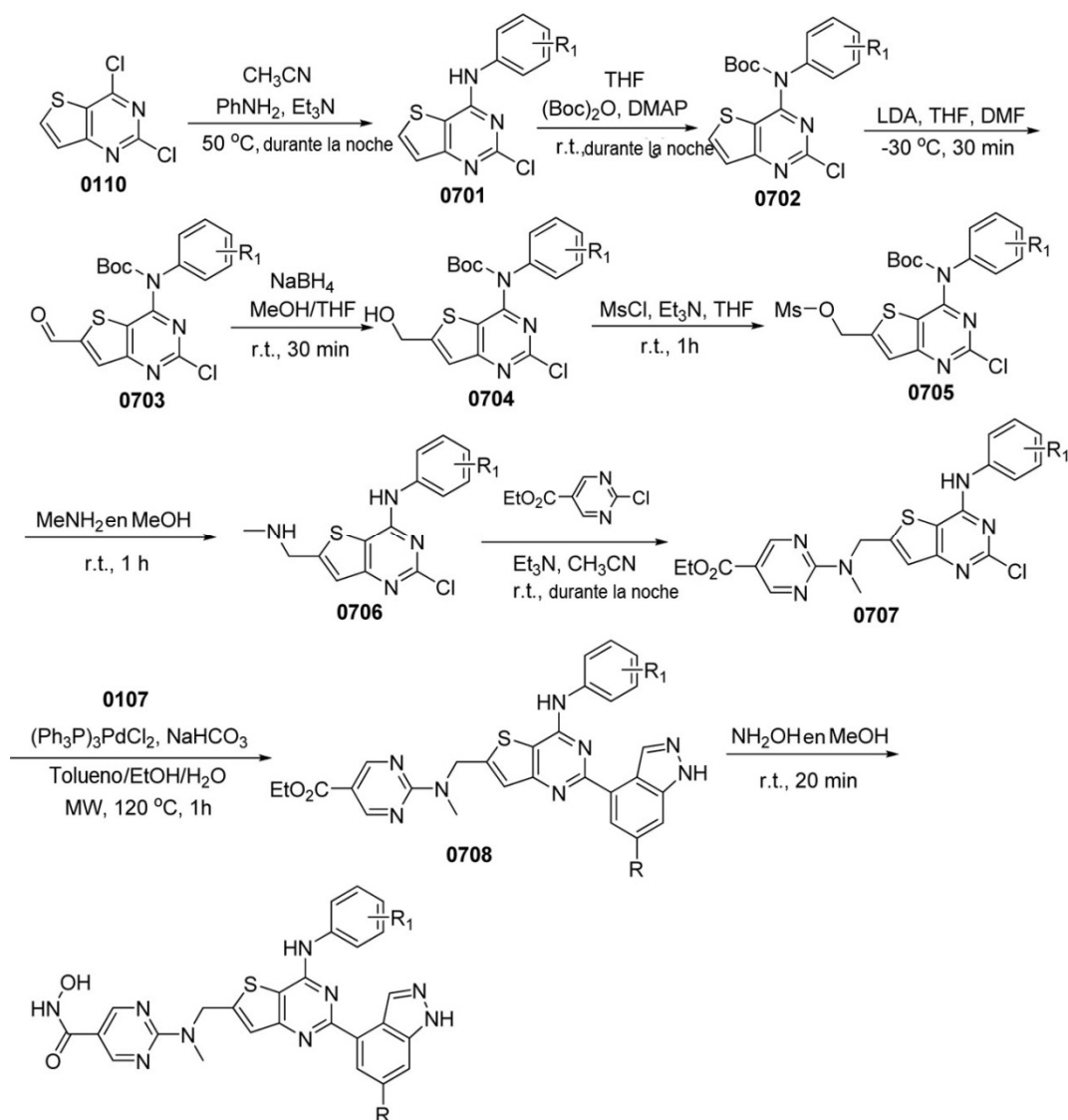


## Esquema 6





## Esquema 7



## EJEMPLOS

Los compuestos y procesos de la presente invención se comprenderán mejor en relación con los siguientes ejemplos, que se pretenden sólo como una ilustración y no limitantes del alcance de la invención. Diversos cambios y modificaciones a las realizaciones descritas serán evidentes para los expertos en la técnica y dichos cambios y modificaciones incluyendo, sin limitación, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, formulaciones y/o métodos de la invención, pueden hacerse sin apartarse del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

**Ejemplo 7: Preparación de 5-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N-hidroxipentanamida (Compuesto 11)**

**Etapas 7a:** *Terc*-butil 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato (Compuesto 0201)

A una mezcla de 0112 (4,0 g, 14,10 mmoles) y *terc*-butil piperazina-1-carboxilato (3,94 g, 21,15 mmoles) en cloroformo (50 mL) se añadió tetraisopil titanato (4,81 g, 16,92 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (60 mL) y se añadió a la mezcla NaBH<sub>3</sub>CN (1,33 g, 21,15 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se diluyó con disolución de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar el producto 0201 (5,2 g, 81%): LCMS: 454 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (s, 9H), 2,49 (s, 4H), 3,47 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,84 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,99 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 7,17 (s,

1H).

**Etapa 7b:** 4-(2-Cloro-6-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il) morfolina (Compuesto 0202)

5 A una mezcla de 0201 (5,2 g, 11,45 mmoles) en dioxano se añadió HCl 4N/dioxano (30 mL) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se vertió en agua (30 mL), se ajustó a pH 7 con disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró para dar por resultado el producto 0202 (3,0 g, 74%): LCMS: 354 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,52 (s, 4H), 2,93 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,84 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,99 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 7,16 (s, 1H).

**Etapa 7c:** Etil 5-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil) piperazin-1-il)pentanoato (Compuesto 0203-11)

10 A una mezcla de 0202 (0,3 g, 0,85 mmoles) en DMF (3 mL) se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,61 g, 1,87 mmoles) y etil 5-bromopentanoato (0,2 g, 0,93 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se vertió en agua (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (10 mL x 5) y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto 0203-11 (0,36 g, 80%) como un sólido gris: LCMS: 482 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,52-1,69 (m, 6H), 2,30-2,37 (s, 2H), 2,55 (m, 6H), 3,79 (s, 2H), 3,84 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 3,98 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 4,13 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H).

**Etapa 7d:** Etil 5-(4-((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)pentanoato (Compuesto 0204-11)

20 Una mezcla de 0203-11 (250 mg, 0,52 mmoles), 0107-3 (140 mg, 0,57 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (131 mg, 1,56 mmoles) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 mg, 0,026 mmoles) en tolueno (4,8 mL), etanol (2,5 mL) y agua (1,3 mL) se purgó con N<sub>2</sub> y se calentó bajo radiación de microondas a 130°C durante 2 h. A la mezcla se añadió agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por columna en gel de sílice (metanol en diclorometano 5% v/v) para dar por resultado el producto del título 0204-11 como un sólido blanco (62 mg, 21%): LCMS: 565 [M+2]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23 (m, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,64 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,92 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 4,09 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 4,13 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 7,2 Hz, 0,8 Hz, 1H), 9,01 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H).

**Etapa 7e:** 5-(4-((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*] pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-*N*-hidroxipentanamida (Compuesto 11)

30 El compuesto del título 11 se preparó como un sólido blanco (21 mg, 17%) a partir de 0204-11 (129 mg, 0,23 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (1,0 mL, 1,77 moles/L) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1):

35 p.f. 125-127°C, LCMS: 552 [M+2]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,23 (s, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,94 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,09 (s, 2H), 2,26 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,64 (m, 4H), 3,86 (m, 6H), 4,00 (m, 4H), 7,47 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

**Ejemplo 8: Preparación de 6-(4-((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-morfolinotieno [3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-*N*-hidroxihexanamida (Compuesto 12)**

**Etapa 8a:** Etil 6-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il) metil)piperazin-1-il)hexanoato (Compuesto 0203-12)

40 El compuesto del título 0203-12 se preparó como un sólido gris (0,57 g, 82%) a partir de 0202 (0,5 g, 1,41 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,92 g, 2,82 mmoles) y etil 6-bromohexanoato (0,35 g, 1,55 mmoles) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0203-11 (Ejemplo 7): LCMS: 496 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (m, 4H), 1,34 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 2,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,60 (m, 8H), 3,80 (s, 2H), 3,84 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 3,40 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H).

**Etapa 8b:** Etil 6-(4-((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-hexanoato (Compuesto 0204-12)

45 El compuesto del título 0204-12 se preparó como un sólido blanco (56 mg, 16%) a partir de 0203-12 (295 mg, 0,61 mmoles), 0107-3 (164 mg, 0,67 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (150 mg, 1,79 mmoles) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (23 mg, 0,031 mmoles) en tolueno (5,6 mL), etanol (3 mL) y agua (1,5 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0204-11 (Ejemplo 7): LCMS: 579 [M+2]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,41 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,02 (m, 8H), 3,61 (m, 2H), 3,96 (m, 5H), 4,13 (q, *J* = 14,4 Hz, 2H), 4,19 (m, 2H), 7,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H).

**Etapa 8c:** 6-(4-((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-*N*-hidroxihexanamida (Compuesto 12)

El compuesto del título 12 se preparó como un sólido blanco (15 mg, 13%) a partir de 0204-12 (120 mg, 0,21 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (1,0 mL, 1,77 moles/L) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1): p.f. 123-124°C, LCMS: 565 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,23 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,39 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 3,85 (m, 6H), 4,00 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 7,47 (d, *J* = 15,2 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

**Ejemplo 9: Preparación de 7-(4-((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*] pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-*N*-hidroxiheptanamida (Compuesto 13)**

**Etapa 9a:** Etil 7-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)heptanoato (Compuesto 0203-13)

El compuesto del título 0203-13 se preparó como un sólido gris (0,55 g, 76%) a partir de 0202 (0,5 g, 1,41 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,92 g, 2,82 mmoles) y etil 6-bromohexanoato (0,35 g, 1,55 mmoles) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0203-11 (Ejemplo 7): 512 [M+2]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,17 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,28 (m, 4H), 1,52 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 2,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,49 (m, 4H), 3,05 (m, 6H), 3,75 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 3,88 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,04 (q, *J* = 14 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H).

**Etapa 9b:** Etil 7-(4-((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-heptanoato (Compuesto 0204-13)

El compuesto del título 0204-13 se preparó como un sólido blanco (56 mg, 16%) a partir de 0203-13 (300 mg, 0,60 mmoles), 0107-3 (162 mg, 0,67 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (151 mg, 1,80 mmoles) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21 mg, 0,03 mmoles) en tolueno (5,5 mL), EtOH (3 mL) y agua (1,5 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0204-11 (Ejemplo 7): LCMS: 592 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (m, 3H), 1,33 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 2,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,64 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,92 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 4,09 (t, *J* = 6,0 Hz, 4H), 4,12 (q, *J* = 14,4 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,50 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 7,6 Hz, 0,8 Hz, 1H), 9,02 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H).

**Etapa 9c:** 7-(4-((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-*N*-hidroxiheptanamida (Compuesto 13)

El compuesto del título 13 se preparó como un sólido blanco (25 mg, 37%) a partir de 0204-13 (68 mg, 0,11 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (0,5 mL, 1,77 moles/L) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1): p.f. 119-122°C, LCMS: 580 [M+2]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 Hz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,27 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,94 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,47 (m, 4H), 3,06 (m, 6H), 3,85 (t, *J* = 4,0 Hz, 4H), 4,02 (m, 6H), 4,00 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 7,49 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 10,35 (s, 1H).

**EJEMPLO 10: Preparación de 2-(4-((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-*N*-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Compuesto 14)**

**Etapa 10a:** (*Z*)-Etil-2-(etoximetil)-3-metoxiacrilato (Compuesto 0302)

Se añadió sodio (13,8 g) a una mezcla de benceno (200 mL) y etanol (27 g) a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se añadió a una mezcla de etil formiato (45,0 g, 0,61 moles) y etil 3-etoxipropionato (44,0 g, 0,30 moles) lentamente a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas y después se añadió dimetil sulfato (76,0 g, 0,61 moles) y se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con agua. La capa orgánica se separó y se añadió cloruro de trietilamonio (40,0 g, 0,29 moles) e hidróxido de sodio (7,00 g, 0,175 moles). La mezcla resultante se agitó durante 4 h y después se filtró. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se destila al vacío para proporcionar el compuesto 0302 (18,8 g, 33%) que se utiliza directamente en la siguiente etapa sin más purificación: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (m, 6H), 3,48 (m, 3H), 3,63 (m, 3H), 4,20 (m, 2H).

**Etapa 10b:** Etil 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (Compuesto 0303)

Una mezcla del compuesto 0302 (21,4 g, 0,11 moles), urea (5,70 g, 0,095 moles), y ácido clorhídrico concentrado (36%~38%, 5 mL) en etanol (300 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Después de evaporación, el residuo se recrystalizó a partir de etanol para dar el compuesto 0303 (7,80 g, 65%) como prismas incoloros: LCMS: 171 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 4,19 (m, 4H), 5,28 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H).

**Etapa 10c:** Etil 2-oxo-1,2-dihidropirimidina-5-carboxilato (Compuesto 0304)

Una disolución del compuesto 0303 (2,50 g, 14,7 mmoles) y bromo (2,40 g, 15 mmoles) en ácido acético (55 mL) se calentó a reflujo durante 1,5 h. La eliminación del disolvente proporcionó el compuesto crudo 0304 (3,60 g, 99%) que

se empleó directamente en la siguiente etapa sin más purificación: LCMS: 169 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 8,85 (s, 2H), 12,19 (ds, 2H).

**Etapa 10d:** Etil 2-cloropirimidina-5-carboxilato (Compuesto 0305)

5 Una mezcla del compuesto 0304 (3,60 g, 21 mmoles), oxiclورو de fósforo (25 mL), y N,N-dimetilanilina (2,5 mL) se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de eliminar el disolvente, se añadió agua helada (10 mL) al residuo. La mezcla se añadió a NaOH 2 N (90 ml), y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se evaporó y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo en éter petróleo, 5% v/v) para dar el compuesto 0305 (1,20 g, 30%): LCMS: 187 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,42 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 4,48 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 9,15 (s, 2H); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,33 (t, J = 6,8 Hz, 3H); 4,37 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 9,18 (s, 2H).

10 **Etapa 10e:** Etil 2-(piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxilato (Compuesto 0306)

Una mezcla del compuesto 0305 (1,10 g, 5,9 mmoles) y piperazina (1,02 g, 11,8 mmoles) en DMF (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó, se concentró para dar el compuesto 0306 (1,20 g, 86%): LCMS: 237 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,73 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,77 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 4,25 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 8,76 (s, 2H).

**Etapa 10f:** Etil 2-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxilato (Compuesto 0307)

A una mezcla del compuesto 0112 (500 mg, 1,77 mmoles) y el compuesto 0306 (376 mg, 1,59 mmoles) en cloroformo (40 mL) se añadió tetraisopil titanato (754 mg, 2,66 mmoles). La mezcla se agitó al reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó y después se añadieron 1,2-dicloroetano (50 mL) y cianoborohidruro de sodio (168 mg, 2,66 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se vertió en NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa orgánica se separó y se evaporó para dar por resultado una mezcla que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo 10% v/v) para dar el compuesto 0307 (270 mg, 34%) como un sólido amarillo: LCMS: 504 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,62 (s, 4H), 3,85 (m, 6H), 4,00 (m, 8H), 4,33 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 8,84 (s, 2H).

**Etapa 10g:** Etil 2-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)pirimidina-5-carboxilato (Compuesto 0308)

30 El compuesto del título 0308 se preparó como un sólido amarillo (60 mg, 23%) a partir de 0307 (220 mg, 0,44 mmoles), 0107-3 (161 mg, 0,66 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (111 mg, 1,32 mmoles) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19 mg, 0,022 mmoles) en tolueno (4,7 mL), etanol (2,8 mL) y agua (1,2 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0204-11 (Ejemplo 7): LCMS: 586 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,35 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,66 (s, 4H), 3,93 (m, 6H), 4,01 (m, 4H), 4,11 (m, 4H), 4,33 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 2H), 9,01 (s, 1H).

35 **Etapa 10h:** 2-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d] pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Compuesto 14)

El compuesto del título 14 se preparó como un sólido amarillo (30 mg, 52%) a partir de 0308 (60 mg, 0,10 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (3,0 mL, 1,77 moles/L) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1): p.f. 209-221<sup>o</sup>C. LCMS: 573 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,59 (s, 4H), 3,85 (m, 8H), 3,95 (s, 2H), 4,01 (m, 4H), 7,47 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 13,19(s, 1 H).

**EJEMPLO 11: Preparación de 2-(4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)metil)-piperidin-1-il)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Compuesto 15)**

**Etapa 11a:** Etil 2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxilato

45 (Compuesto 0401)

Una mezcla de 0405 (1,10 g, 5,9 mmoles), piperidin-4-ilmetanamina (1,35 g, 11,8 mmoles) en 2-(dimetilamino)acetamida (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (CH<sub>3</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 6% v/v) para dar el producto deseado 0401 (1,27 g, 81%): LCMS: 265 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,16 (m, 2H), 1,22(m, 5H), 1,36 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,85 (d, J = 12 Hz, 2H), 2,62 (d, J = 6,42 Hz, 2H), 2,94 (ds, J = 12,8 Hz, J = 2,4 Hz, 2H), 4,91 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 7,26(s, 1H), 8,82 (s, 2H).

50

**Etapa 11b:** Etil 2-(4-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)metil)-piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxilato (Compuesto 0402-15)

A una mezcla del compuesto 0112 (589 mg, 2,08 mmoles) y compuesto 0401 (500 mg, 1,89 mmoles) en cloroformo (50 mL) se añadió tetraisopil titanato (644 mg, 2,26 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó y se añadieron 1,2-dicloroetano (30 mL) y cianoborohidruro de sodio (179 mg, 2,84 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se vertió en NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa orgánica se separó y se evaporó. El residuo se purificó por columna en gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo 10% v/v) para dar el compuesto 0402 (630 mg, 57%). LCMS: 533 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,05-1,14 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,78-1,85 (m, 3H), 2,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,68 (brs, 1H), 2,98 (t, J = 11 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,02 (s, 2H), 4,26 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,74 (d, J = 13 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 8,74 (s, 2H).

**Etapa 11c:** Etil 2-(4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)metil)piperidin-1-il)-pirimidina-5-carboxilato (Compuesto 0403-15)

El compuesto del título 0403 se preparó como un sólido blanco (120 mg, 17%) a partir de 0402 (630 mg, 1,18 mmoles), 0107-3 (580 mg, 2,37 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (297 mg, 3,54 mmoles) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mg, 0,036 mmoles) en tolueno (11 mL), etanol (6,6 mL) y agua (3,1 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0204-11 (Ejemplo 7): LCMS: 614 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,09-1,14 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,82-1,87 (m, 3H), 3,00 (t, J = 12 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,01 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,07 (s, 2H), 4,26 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,75 (d, J = 13 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 13,18 (s, 1H).

**Etapa 11d:** 2-(4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)metil)-piperidin-1-il)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Compuesto 15)

El compuesto del título 15 se preparó como un sólido blanco (30 mg, 63%) a partir de 0403 (50 mg, 0,08 mmoles) y disolución hidroxilamina en metanol recién preparada (3,0 mL, 1,77 moles/L) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1): p.f. 170-172°C. LCMS: 601 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,05-1,13 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 1,82-1,85 (m, 3H), 2,95 (t, J = 12 Hz, 2H), 3,84 (s, 4H), 4,01 (s, 4H), 4,07 (s, 2H), 4,71 (d, J = 13 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 13,18 (s, 1H).

**EJEMPLO 12: Preparación de 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Compuesto 54)**

**Etapa 12a:** (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanol (Compuesto 0501)

A una mezcla del compuesto 0112 (500 mg, 1,77 mmoles) en metanol (10 mL) se añadió borohidruro de sodio (200 mg, 5,3 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener el compuesto crudo 0501 (500 mg, 99%) como un sólido amarillo: LCMS: 286 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,74 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,80 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,93 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H).

**Etapa 12b:** 4-(6-(Bromometil)-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (Compuesto 0502)

A una disolución del compuesto 0501 (1,6 g, 5,6 mmoles) en diclorometano (100 mL) se añadió N-bromosuccinimida (1,2 g, 6,7 mmoles) y trifenilfosfina (1,75 g, 6,7 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas. El disolvente se eliminó, el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo en éter de petróleo 20% v/v) para dar el compuesto del título 0502 (1,16 mg, 60%) como un sólido amarillo: LCMS: 348 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): □ δ 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,79 (s, 2H), 7,21 (s, 1H).

**Etapa 12c:** (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N- metilmetanamina (Compuesto 0503-54)

Una mezcla del compuesto 0502 (190 mg) y disolución de metanamina alcohol (50 mL) se agitó a temperatura de reflujo durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol en diclorometano, 12% v/v) para dar el compuesto del título 0503-54 (190 mg, 54%) como un sólido amarillo: LCMS: 299 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,06 (s, 3H), 2,93 (s, 1H), 3,45 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,57 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,73 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

**Etapa 12d:** Etil 2-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Compuesto 0504-54)

Una mezcla del compuesto 0503-54 (215 mg, 0,72 mmoles), compuesto 0305 (336 mg, 1,8 mmoles) y N,N-diisopropiletanamina (20 mL) en acetonitrilo (30 mL), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y la precipitación resultante se lavó con acetato de etilo y se secó para proporcionar el compuesto del título 0504-54 (210 mg, 65%) como un sólido amarillo: LCMS: 531 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,4 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,81 (t, J = 4 Hz, 4H), 3,93 (t, J = 4 Hz, 4H), 4,38 (q, J = 7,2 Hz,

2H), 5,31 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 8,97 (s, 2H).

**Etapla 12e:** Etil 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-pirimidina-5-carboxilato (Compuesto 0505)

5 Una mezcla del compuesto 0504 (210 mg, 0,47 mmoles), 0107-3 (171 mg, 0,7 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (118 mg, 1,4 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (a) (16 mg, 0,02 mmoles) en tolueno (5 mL), etanol (3 mL) y agua (1,3 mL) se purgó con nitrógeno y se calentó bajo radiación de microondas a 120°C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se recogió y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se lavó con diclorometano para obtener el compuesto del título 0505-54 (130 mg, 52%) como un sólido blanco: LCMS: 449 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,37 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,86 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 4,02 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 4,35 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,95 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,6 Hz, 1H), 13,28 (s, 1H).

**Etapla 12f:** 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Compuesto 54)

15 El compuesto del título 54 se preparó como un sólido blanco (17 mg, 15%) a partir de 0505-54 (120 mg, 0,22 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (4,0 mL, 1,77 moles/L) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1): p.f. 197-200°C. LCMS: 518 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3,26 (s, 3H), 3,86 (t, *J* = 4,0 Hz, 4H), 3,96 (t, *J* = 4,0 Hz, 4H), 5,23 (s, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,87 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 13,22 (s, 1H).

**Ejemplo 13: Preparación de 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Compuesto 53)**

**Etapla 13a:** (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanamina (Compuesto 0503-53)

25 A una disolución del compuesto 0502 (1,5 g, 4,3 mmoles) en metanol (20 mL) se añadió NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (20 mL). La mezcla se agitó durante la noche a 65°C. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo en éter de petróleo, 50% v/v) para dar el compuesto del título 0503-53 (270 mg, 22%) como un sólido amarillo: LCMS: 285 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3,75 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,89 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 4,06 (s, 2H), 7,22 (s, 1H).

30 **Etapla 13b:** Etil 2-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Compuesto 0504-53)

35 Una mezcla del compuesto 0503-53 (270 mg, 0,95 mmoles), compuesto 0305 (353 mg, 1,9 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (2 mL) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y la precipitación se lavó con diclorometano, se secó para proporcionar el compuesto del título 0504-53 (160 mg, 39%) como un sólido blanco: LCMS: 435 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,72 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 3,84 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 4,27 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,8 Hz, 2H), 4,88 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,85 (t, *J* = 6 Hz, 1H).

**Etapla 13c:** Etil 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Compuesto 0505-53)

40 Una mezcla del compuesto 0504-53 (160 mg, 0,37 mmoles), 0107-3 (135 mg, 0,55 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (93 mg, 1,11 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (α) (13 mg, 0,02 mmoles) en tolueno (5 mL), etanol (3 mL) y agua (1,3 mL) se purgó con nitrógeno y se calentó bajo radiación de microondas a 120°C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se lavó con diclorometano para dar el compuesto del título 0505-53 (80 mg, 42%) como un sólido blanco: LCMS: 517 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,29 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,81 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,97 (t, *J* = 4,0 Hz, 4H), 4,27 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,8 Hz, 2H), 4,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H), 13,2 (s, 1H).

**Etapla 13d:** 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Compuesto 53)

50 El compuesto del título 53 se preparó como un sólido amarillo claro (19 mg, 24%) a partir de 0505-53 (80 mg, 0,15 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (5,0 mL, 1,77 moles/L) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1): p.f. 234-237°C. LCMS: 504 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2,09 (s, 2H), 3,81 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,97 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 4,90 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,56 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

55

**Ejemplo 14: Preparación de 2-(4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-(metil)amino)metil)piperidin-1-il)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Compuesto 16)**

**Etapas 14a:** Etil 2-(4-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-(metil)amino)-metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxilato (Compuesto 0402-16)

5 Un compuesto de 0402-15 (510 mg, 0,96 mmoles) y paraformaldehído (58 mg, 1,92 mmoles) se disolvió en metanol (20 mL), después se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (121 mg, 1,92 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el metanol y al residuo se le añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera agua, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se filtró, se concentró y el residuo se purificó por columna (acetato de etilo en éter de petróleo 40% v/v) para obtener el compuesto 0402-16 (265 mg, 51%) como un sólido amarillo.

10 LCMS: 546 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,04 (m, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,2, 3H), 1,84-1,88 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,01 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,83 (m, 2H), 3,88 (m, 4H), 4,25 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,74 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 8,75 (s, 2H).

**Etapas 14b:** Etil 2-(4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-(metil)amino)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxilato (Compuesto 0403-16)

15 Una mezcla del compuesto 0402-16 (246 mg, 0,45 mmoles), 0107-3 (221 mg, 0,90 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (12,6 mg, 1,5 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (19 mg, 0,023 mmoles) en tolueno (5 mL), etanol (2,9 mL) y agua (1,3 mL) se purgó con nitrógeno y se calentó con radiación de microondas a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió entre diclorometano y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó utilizando cromatografía

20 en columna eluyendo con metanol en diclorometano (2%, v/v), para dar el compuesto del título 0403-16 (200 mg, 71%) como un sólido amarillo. LCMS: 628 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,18 (m, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,94-1,97 (m, 3H), 2,34-2,36 (m, 5H), 2,97 (t, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,10 (m, 4H), 4,32 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,90 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,82 (s, 2H), 9,01 (s, 1H), 10,42 (s, 1H).

25 **Etapas 14c:** 2-(4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-(metil)amino)metil)piperidin-1-il)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Compuesto 16)

A una disolución agitada de hidrocloreto de hidroxilamina (4,67 g, 67 mmoles) en metanol (24 mL) a 0°C, se añadió una disolución de hidróxido de potasio (5,61 g, 100 mmoles) en metanol (14 mL). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C, y se dejó reposar a baja temperatura. El precipitado resultante se aisló, y la disolución se preparó para dar la hidroxilamina libre.

30

La disolución de hidroxilamina recién preparada anterior (10,00 mL) se puso en un matraz de 100 mL. El compuesto **111-47-2** (200 mg, 0,32 mmoles) se añadió a esta disolución y se degasificó a 0°C durante 15 minutos. El proceso de reacción se supervisó por TLC. La mezcla se neutralizó con hielo seco, se filtró y se lavó con agua, metanol y DCM para dar el compuesto del título **111-47** (130 mg, 66%) como un sólido amarillo: p.f. 174-175°C. LCMS: 616 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,03 (m, 2H), 1,85-1,94 (m, 3H), 2,27-2,31 (m, 5H), 2,97 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,84 (m, 6H), 4,00 (m, 4H), 4,71 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 13,22 (s, 1H).

35

**Ejemplo 15: Preparación de 4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxibutanamida (Compuesto 41)**

40 **Etapas 15a:** Etil 4-(terc-butoxicarbonil((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)butanoato (Compuesto 0404-41)

**15a-1:** Etil 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)butanoato

Se disolvió hidrocloreto de etil 4-aminobutanoato (1,97 g, 11,77 mmoles) en cloroformo (30 mL) y el pH de la mezcla se ajustó a 8-9 con trietilamina, después el compuesto 0112 (1,66 g, 5,88 mmoles) y tetraisopil titanato (2,01 g, 7,06 mmoles) se añadió y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. Se eliminó el disolvente, entonces se añadieron 1,2-dicloroetano (50 mL) y cianoborohidruro de sodio (1,48 g, 23,53 mmoles) y después se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se vertió en disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y se purificó por columna (acetato de etilo en éter de petróleo 50% v/v) para obtener 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)butanoato (1,38 g, 59%) como un sólido amarillo. LCMS: 399 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,68 (m, 2H), 2,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,89 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 4,00 (s, 2H), 4,03 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H).

45

50

**15a-2:** Etil 4-(terc-butoxicarbonil((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)butanoato (0404-41)

A una disolución de 4-((2-cloro-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)butanoato (400 mg, 1,0 mmol) en THF (10 mL) se añadió (Boc)<sub>2</sub>O (218 mg, 1,0 mmol). Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato

55

de sodio. El producto crudo se purificó utilizando cromatografía en columna (acetato de etilo en éter de petróleo 75% v/v), para dar el compuesto del título 0404-41 (330 mg, 66%) como un líquido incoloro. LCMS: 499 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,74 (m, 2H), 2,26 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,87 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 7,30 (s, 1H).

5 **Etapla 15b.** Etil 4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(terc-butoxicarbonil)amino)butanoato (Compuesto 0405-41)

Una mezcla de compuesto 0404-41 (386 mg, 0,78 mmoles), 0107-3 (378 mg, 1,55 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (196 mg, 2,33 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(α) (27 mg, 0,05 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (5 mL) y agua (2 mL), se purgó con nitrógeno y se calentó bajo radiación de microondas a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió entre diclorometano y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó utilizando cromatografía en columna eluyendo con metanol en diclorometano (2-5%, v/v), para dar el compuesto del título 0405-41 (396 mg, 79%) como un sólido blanco. LCMS: 581 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,78 (m, 2H), 2,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,83 (m, 4H), 4,03 (m, 6H), 4,70 (s, 2H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 13,22 (s, 1H).

15 **Etapla 15c:** 4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxibutanamida (Compuesto 41)

A una disolución agitada de hidrocloreuro de hidroxilamina (4,67 g, 67 mmoles) en metanol (24 mL) a 0°C se añadió una disolución de hidróxido de potasio (5,64 g, 100 mmoles) en metanol (14 mL). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C, y se dejó reposar a baja temperatura. El precipitado resultante se aisló, y la disolución se preparó para dar hidroxilamina libre.

La disolución de hidroxilamina recién preparada (6,00 mL) se puso en un matraz de 50 mL. El compuesto 0405-41 (300 mg, 0,51 mmoles) se añadió a esta disolución y se desgasificó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El proceso de reacción se supervisó por TLC. La mezcla se neutralizó con hielo seco, se filtró y el precipitado se lavó con metanol y agua para dar terc-butil (2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil(4-(hidroxiamino)-4-oxobutil) carbamato (267 mg, 91%) como un sólido blanco. LCMS: 568 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,45 (s, 9H), 1,74 (m, 2H), 1,96 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 4,00 (m, 4H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 13,22 (s, 1H).

El compuesto preparado anterior después se añadió a una disolución de cloruro de hidrógeno isopropanol recién preparada (7,00 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó y se disolvió en agua. Después, la mezcla se neutralizó con amoníaco a 0°C, se filtró y el precipitado se lavó con metanol y agua para dar el producto crudo que se purificó con pre-HPLC. El compuesto 41 se obtuvo (50 mg, 24%) como un sólido naranja: p.f. 149-152°C. LCMS: 468 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,55 (m, 2H), 1,87 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,86 (m, 6H), 3,96 (s, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 13,06 (s, 1H).

35 **Ejemplo 16: Preparación de 5-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxipentanamida (Compuesto 42)**

**Etapla 16a:** Metil 5-(terc-butoxicarbonil((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pentanoato (Compuesto 0404-42)

40 El compuesto del título 0404-42 (0,75 g, 33,3%) se preparó como un sólido blanco sin más purificación a partir de 0112 (1,2 g, 4,24 mmoles), hidrocloreuro de 5-aminopentanoato (1,416 g, 8,48 mmoles) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0404-41 (Ejemplo 15): LCMS: 399 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,39-1,47 (m, 2H), 1,52-1,60 (m, 2H), 2,30 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,99 (s, 2H), 7,23 (s, 1H). Compuesto 0404-42: LCMS: 499 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,23 (s, 9H), 1,47-1,49 (m, 4H), 2,30 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,64 (s, 2H), 7,31 (s, 1H).

45 **Etapla 16b:** Metil 5-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(terc-butoxicarbonil)amino)pentanoato (Compuesto 0405-42)

50 El compuesto del título 0405-42 (260 mg, 55,8%) se preparó como un sólido amarillo a partir de 0404-42 (400 mg, 0,803 mmoles), 0107-3 (216 mg, 0,884 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (202,4 mg, 2,41 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(α) (30 mg, 0,0402 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (5 mL) y agua (2 mL) utilizando a procedimiento similar al descrito para el compuesto 0404-42 (Ejemplo 15): LCMS: 581 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,44 (s, 9H), 1,50-1,52 (m, 4H), 3,25 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,83 (d, J = 5,2 Hz, 4H), 4,00-4,10 (m, 6H), 4,69 (s, 2H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

55



**Etapa 16c:** 5-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxi-pentanamida (Compuesto 42)

El compuesto del título 42 se preparó como un sólido blanco (23 mg, 13,9%) a partir de 0405-42 (260 mg, 0,45 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (8,0 mL), seguido por desprotección utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 41 (Ejemplo 15): p.f. 145-147°C. LCMS: 482 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,54-1,63 (m, 4H), 1,99 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,02 (s, 2H), 3,87 (m, 4H), 4,05 (m, 4H), 4,58 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,24 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,11 (s, 2H), 10,42 (s, 1H), 13,28 (s, 1 H).

**Ejemplo 17: Preparación de 6-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxi-hexanamida (Compuesto 43)****Etapa 17a:** Etil 6-((2-cloro-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)hexanoato (Compuesto 0404-43)

El compuesto del título 0404-43 (343 mg, 38%) se preparó como un sólido amarillo a partir de 0112 (0,6 g, 2,12 mmoles) e hidrocloreto de etil 6-amino-hexanoato (0,83 g, 4,24 mmoles) utilizando un procedimiento similar descrito para el compuesto 0404-41 (Ejemplo 15): LCMS: 427 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,17 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 1,24-1,33 (m, 2H), 1,40-1,45 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 2H), 2,09 (s, 1H), 2,27 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,99 (s, 2H), 4,03 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H).

**Etapa 17b:** Etil 6-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)hexanoato (Compuesto 0405-43)

Una mezcla del compuesto 0404-43 (343 mg, 0,80 mmoles), 0107-3 (294 mg, 1,2 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (294 mg, 2,4 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(α) (29 mg, 0,05 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (5 mL) y agua (2 mL) se purgó con nitrógeno y se calentó con radiación de microondas a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió entre diclorometano y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó utilizando cromatografía en columna eluyendo con metanol en diclorometano (2-5%, v/v), para dar el compuesto del título 0405-43 (120 mg, 29%) como un sólido amarillo. LCMS: 509 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28-1,35 (m, 2H), 1,42-1,57 (m, 4H), 2,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 3,97-4,06 (m, 6H), 7,45 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

**Etapa 17c:** 6-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxi-hexanamida (43)

El compuesto del título 43 se preparó (17 mg, 15%) como un sólido amarillo a partir de 0405-43 (120 mg, 0,24 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (4,0 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1): p.f. 128-130°C. LCMS: 496 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,23-1,32 (m, 2H), 1,42-1,53 (m, 4H), 1,95 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 4,01 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 4,06 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 13,21 (s, 1 H).

**Ejemplo 18: Preparación de 7-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxi-heptanamida (Compuesto 44)****Etapa 18a:** Etil 7-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)heptanoato (Compuesto 0404-44)

El compuesto del título 0404-44 (700 mg, 45%) se preparó como un sólido amarillo a partir de 0112 (1 g, 3,5 mmoles) e hidrocloreto de 7-amino-heptanoato (1,5 g, 7,0 mmoles) utilizando a procedimiento similar al descrito para el compuesto 0404-41 (Ejemplo 15): LCMS: 442 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,21-1,27 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 2,21-2,28 (m, 2H), 2,52 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 1H), 3,74 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,00-4,06 (m, 4H), 7,23 (s, 1H).

**Etapa 18b:** Etil 7-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)heptanoato (Compuesto 0405-44)

El compuesto del título 0405-44 (260 mg, 63%) se preparó como un sólido amarillo a partir de 0404-44 (350 mg, 0,79 mmoles) y 0107-3 (290 mg, 1,19 mmoles) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0405-43 (Ejemplo 17): LCMS: 523 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,16 (t, J = 6 Hz, 3H), 1,26-1,31 (m, 4H), 1,44 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 2,21-2,28 (m, 2H), 2,56 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,01 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,04 (s, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

**Etapa 18c:** 7-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxi-heptanamida (Compuesto 44)

El compuesto del título 44 se preparó (37 mg, 24%) como un sólido amarillo a partir de 0405-44 (160 mg, 0,31 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (3,0 mL) utilizando a procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1): p.f. 188-190°C. LCMS: 510 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,19-

1,33 (m, 4H), 1,41-1,52 (m, 4H), 1,93 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,56(t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,83 (t,  $J = 4,4$  Hz, 4H), 4,01 (t,  $J = 4,4$  Hz, 4H), 4,05 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,48 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 8,22 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 13,21 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 19: Preparación de 4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxiбутанамид (Compuesto 101)**

**Etapla 19a:** Etil 4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)butanoato (Compuesto 0404-101)

10 A una disolución de etil 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)butanoato (100 mg, 0,25 mmoles) en metanol (5 mL) se añadió poli-formaldehído (15 mg, 0,50 mmoles). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (32 mg, 0,50 mmoles) lentamente, y la mezcla se agitó durante otros 30 min. La reacción se terminó añadiendo agua (5 mL) a  $0^\circ\text{C}$  y se agitó. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua para dar 0404-101 (85 mg, 83%) como un sólido amarillo. LCMS: 413  $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,14 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,72 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,32 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,41 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,75 (t,  $J = 4,4$  Hz, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,88 (t,  $J = 4,4$  Hz, 4H), 4,02 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,27 (s, 1H).

15 **Etapla 19b:** Etil 4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)butanoato (Compuesto 111-48-3)

20 El compuesto del título 0405-101 (200 mg, 56%) se preparó como un sólido amarillo a partir de 0404-101 (300 mg, 0,73 mmoles) y 0107-3 (356 mg, 1,46 mmoles) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0405-43 (Ejemplo 17): LCMS: 495  $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,15 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,35 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,44 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,83 (m, 6H), 4,02 (m, 6H), 7,47 (m, 2H), 7,67 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,22 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

**Etapla 19c:** 4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxiбутанамид (Compuesto 101)

25 El compuesto del título 101 se preparó (160 mg, 88%) como un sólido amarillo a partir de 0405-101 (187 mg, 0,38 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (6,0 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1): p.f. 115-118 $^\circ\text{C}$ . LCMS: 482  $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,72 (m, 2H), 2,02 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,42 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,85 (m, 6H), 4,01 (m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,67 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 8,22 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 13,26 (s, 1H).

30 **Ejemplo 20: Preparación de 5-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxiПentанамид (Compuesto 102)**

**Etapla 20a:** Metil 5-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino) pentanoato (Compuesto 0404-102)

35 El compuesto del título 0404-102 (0,62 g, 86%) se preparó como un sólido blanco a partir de metil 5-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino) pentanoato (700 mg, 1,76 mmoles), paraformaldehído (106 mg, 3,52 mmoles) en metanol (30 mL) y  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (221 mg, 3,52 mmoles) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0404-101 (Ejemplo 19): LCMS: 413  $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,45-1,59 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,32 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,40 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,75 (t,  $J = 5,2$  Hz, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,88 (t,  $J = 4,8$  Hz, 4H), 7,26 (s, 1H).

40 **Etapla 20b:** Metil 5-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pentanoato (Compuesto 0405-102)

45 El compuesto del título 0405-102 (305 mg, 61,7%) se preparó como un sólido amarillo a partir de 0404-102 (350 mg, 0,85 mmoles) y 0107-3 (311 mg, 1,27 mmoles) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0405-43 (Ejemplo 17): LCMS: 495  $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,48-1,57 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,34 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,44 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,84 (d,  $J = 8,4$  Hz, 6H), 3,97-4,04 (m, 4H), 7,49 (m, 2H), 7,67 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,22 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

**Etapla 20c:** 5-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxiПentанамид (Compuesto 102)

50 El compuesto del título 102 se preparó (60 mg, 25%) como un sólido amarillo a partir de 0405-102 (240 mg, 0,48 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (8,0 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1): p.f. 120-122 $^\circ\text{C}$ . LCMS: 496  $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,48-1,54 (m, 4H), 1,98 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,44 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,85 (d,  $J = 6,8$  Hz, 4H), 4,01 (s, 4H), 7,46 (s, 2H), 7,66 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 8,22 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 13,18 (s, 1 H).

**Ejemplo 21: Preparación de 6-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxihexanamida (Compuesto 103)****Etapa 21a:** Etil 6-(((2-cloro-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)hexanoato (Compuesto 0404-103)

5 El compuesto del título 0404-103 (0,62 g, 86%) se preparó como un sólido blanco a partir de 0404-43 (0,67 g, 1,57 mmoles), paraformaldehído (94 mg, 3,14 mmoles) y NaBH<sub>3</sub>CN (197 mg, 3,14 mmoles) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0404-101 (Ejemplo 19): LCMS: 441 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,24-1,32 (m, 2H), 1,43-1,55 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,27 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,88 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H).

**Etapa 21b:** Etil 6-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)hexanoato (Compuesto 0405-103)

10 El compuesto del título 0405-103 (190 mg, 54%) se preparó como un sólido amarillo a partir de 0404-103 (300 mg, 0,68 mmoles) y 0107-3 (199 mg, 0,82 mmoles) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0405-43 (Ejemplo 17): LCMS: 523 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,16(t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28-1,35(m, 2H), 1,47-1,57 (m, 4H), 2,27 (m, 5H), 2,41 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,84 (m, 6H), 4,04 (m, 6H), 7,47 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 13,21(s, 1H).

**Etapa 21c:** 6-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxihexanamida (Compuesto 103)

20 El compuesto del título 103 se preparó (75 mg, 41%) como un sólido blanco a partir de 0405-103 (190 mg, 0,22 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (4,0 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1): p.f. 115-118<sup>o</sup>C. LCMS: 510 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,23-1,27 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 4H), 1,95 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,42(t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,84 (m, 6H), 4,00 (m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 13,21 (s, 1 H).

**Ejemplo 22: Preparación de 7-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxihexanamida (Compuesto 104)****Etapa 22a:** Etil 7-(((2-cloro-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)heptanoato (Compuesto 0404-104)

30 El compuesto del título 0404-104 (670 mg, 95%) se preparó como un sólido amarillo a partir de 0404-44 (0,67 g, 1,52 mmoles), paraformaldehído (91 mg, 3,04 mmoles) y NaBH<sub>3</sub>CN (191 mg, 3,04 mmoles) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0404-101 (Ejemplo 19): LCMS: 455 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,23-1,32 (m, 4H), 1,42-1,54 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,25 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 4 Hz, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H).

**Etapa 22b:** Etil 7-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)heptanoato (Compuesto 0405-104)

35 El compuesto del título 0405-104 (260 mg, 67%) se preparó como un sólido amarillo a partir de 0404-104 (330 mg, 0,73 mmoles) y 0107-3 (176 mg, 0,73 mmoles) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0405-43 (Ejemplo 17): LCMS: 537 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28-1,41 (m, 4H), 1,49-1,55 (m, 4H), 2,25 (m, 5H), 2,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,83 (m, 6H), 4,01 (m, 6H), 7,46 (m, 2H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 13,17 (s, 1H).

**Etapa 22c:** 7-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxihexanamida (Compuesto 104)

45 El compuesto del título 104 se preparó (65 mg, 55%) como un sólido blanco a partir de 0405-104 (120 mg, 0,22 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (4,0 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1): p.f. 131-133<sup>o</sup>C. LCMS: 524 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,21-1,27 (m, 4H), 1,34-1,43 (m, 4H), 1,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,43(t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,84 (m, 6H), 4,00 (m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 13,21 (s, 1 H).

**Ejemplo 23: Preparación de 2-(((2-(6-fluoro-1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Compuesto 69)****Etapa 23a:** 3-Bromo-5-fluoro-2-metilbencenamida (Compuesto 0104-69)

A una disolución de 4-fluoro-2-nitrotolueno (10,0 g, 64,4 mmoles) en ácido trifluoroacético (40 mL) se añadió ácido sulfúrico concentrado (12,5 mL) seguido por NBS (17,2 g, 96,6 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en hielo y agua y se agitó durante 15

min. Se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se concentró para obtener el compuesto 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno (15,0 g, 100%) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,41 (s, 3H), 7,96 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H). Una mezcla del compuesto anteriormente preparado (15,0 g, 64,4 mmoles), Fe (18,0 g, 0,32 moles), HCl concentrado (2 mL) en MeOH (150 mL) y agua (30 mL) se agitó a reflujo durante 4 h. Después, la mezcla se ajustó a pH 12 con disolución NaOH acuosa y se filtró. El disolvente se eliminó y se diluyó con agua. Se extrajo con acetato de etilo, se secó, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo en éter de petróleo, 7%) para obtener el compuesto 0104-69 (5,8 g, 44%) como aceite amarillo. LCMS: 204 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,12 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 6,45 (dd, *J* = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H).

10 **Etapa 23b:** 4-Bromo-6-fluoro-1H-indazol (Compuesto 0106-69)

El compuesto del título 0106-69 (3,7 g, 61%) se preparó como un sólido amarillo a partir de 0104-69 (5,8 g, 28,4 mmoles), acetato de potasio (2,93 g, 29,8 mmoles), Ac<sub>2</sub>O (5,8 g, 56,8 mmoles) e iso-amil nitrito (7,32 g, 62,5 mmoles) seguido por hidrólisis por ácido clorhídrico acuoso (6N, 35 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0106-3 (Ejemplo 1): LCMS: 215 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,37-7,44 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 13,54 (s, 1H).

15 **Etapa 23c:** 6-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (Compuesto 107-69)

El compuesto del título 0107-69 (700 mg, 57%) se preparó como un sólido amarillo a partir de 0106-69 (1,0 g, 4,65 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,77 g, 6,98 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (380 mg, 0,47 mmoles) y acetato de potasio seco (1,37 g, 14,0 mmoles) en dioxano (40 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0107-3 (Ejemplo 1): LCMS: 263 [M+1]<sup>+</sup>.

20 **Etapa 23d:** Etil 2-(((2-(6-fluoro-1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Compuesto 0505-69)

Una mezcla del compuesto 0504-54 (200 mg, 0,45 mmoles), 0107-69 (135 mg, 0,5 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (115 mg, 1,3 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (15 mg, 0,02 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (5 mL) y agua (2 mL) se purgó con nitrógeno y se calentó con radiación de microondas a 120<sup>o</sup>C durante 5 h. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título 0505-69 (100 mg, 41%) como un sólido amarillo. LCMS: 549 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,79 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 3,96 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 4,29 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 10,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,94 (m, 3H), 13,27 (s, 1H).

25 **Etapa 23e:** 2-(((2-(6-Fluoro-1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxi pirimidina-5-carboxamida (Compuesto 69)

El compuesto del título 69 se preparó (24 mg, 25%) como un sólido amarillo a partir de 0505-69 (100 mg, 0,18 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (10,0 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1): p.f. 215-217<sup>o</sup>C. LCMS: 536 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ δ 3,26 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,96 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 13,28 (s, 1H).

30 **Ejemplo 24: Preparación de 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(neopentil)amino)-N-hidroxi pirimidina-5-carboxamida (Compuesto 83)**

35 **Etapa 24a:** N-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2,2-dimetilpropan-1-amina (Compuesto 0503-83)

La disolución del compuesto 0503-53 (600 mg, 2,1 mmoles), pivalaldehído (912 mg, 10,6 mmoles) y Ti(OEt)<sub>4</sub> (958 mg, 4,2 mmoles) en CHCl<sub>3</sub>/MeOH (8 mL/4 mL) se agitó a 35<sup>o</sup>C durante 20 hr. Después, se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (530 mg, 8,4 mmoles) y se agitó durante 3 hr a 45<sup>o</sup>C. Esta mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para obtener 0503-83 (631 mg, 85%) como un sólido amarillo. LCMS: 355 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,95 (s, 9H), 2,29 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,88 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 7,23 (s, 1H).

40 **Etapa 24b:** Etil 2-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(neopentil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Compuesto 0504-83)

Una mezcla del compuesto 0503-83 (400 mg, 1,13 mmoles), 0305 (846 mg, 4,52 mmoles) y DIPEA (1,5 g, 11,3 mmoles) en MeCN (8 mL) se agitó a 70<sup>o</sup>C durante 24 hr, se concentró, se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo en éter de petróleo, 10% v/v) para proporcionar el compuesto 0504-83 (530 mg, 93%) como un sólido amarillo. LCMS: 505 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,97 (s, 9H), 1,29 (m, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 4,27 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 8,84 (s, 2H).

**Etapa 24c:** Etil 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(neopentil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Compuesto 0505-83)

Una mezcla del compuesto 0504-83 (300 mg, 0,6 mmoles), 0107-3 (176 mg, 0,72 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (152 mg, 1,8 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (22 mg, 0,03 mmoles) en tolueno (4 mL), etanol (2 mL) y agua (1 mL) se purgó con nitrógeno y se calentó bajo radiación de microondas a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió entre diclorometano y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó utilizando cromatografía en columna (metanol en diclorometano, 2-5% v/v) para dar el compuesto del título 0505-83 (300 mg, 85%) como un sólido blanco. LCMS: 587 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,99 (s, 9H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,27 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

**Etapa 24d:** 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(neopentil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Compuesto 83)

El compuesto del título 83 se preparó (191 mg, 65%) como un sólido amarillo a partir de 0505-83 (300 mg, 0,51 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (20,0 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1): p.f. 240-242°C. LCMS: 574 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,99 (s, 9H), 3,67 (s, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

**Ejemplo 25: Preparación de 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(propil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Compuesto 84)**

**Etapa 25a:** N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)propan-1-amina (Compuesto 0503-84)

El compuesto 0502 (500 mg, 1,43 mmoles) se disolvió en metanol (30 mL) y después se añadió propan-1-amina (5 mL). La mezcla se agitó a 65°C y el proceso de reacción se supervisó por TLC. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y el precipitado se dividió entre diclorometano y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó al vacío y después se purificó por cromatografía en columna (metanol en diclorometano, 1,7% v/v) para dar el compuesto del título 0503-84 (412 mg, 88%) como un sólido amarillo claro. LCMS: 327 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,39-1,48 (m, 2H), 2,49 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H), 2,82 (s, 1H), 3,73 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,87 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 4,00 (s, 2H), 7,23 (s, 1H).

**Etapa 25b:** Etil 2-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(propil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Compuesto 0504-84)

El compuesto del título 0504-84 se preparó (477 mg, 79%) como un sólido amarillo a partir de 0503-84 (412 mg, 1,26 mmoles) y 0305 (353 mg, 1,89 mmoles) en acetonitrilo (30 mL), y N,N-Diisopropiletilamina (3 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0504-83 (Ejemplo 24): LCMS: 477 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,86 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,57-1,66 (m, 2H), 3,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,71 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,83 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 4,28 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 8,86 (s, 2H).

**Etapa 25c:** Etil 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(propil)amino)pirimidina-5-carboxilato (Compuesto 0505-84)

El compuesto del título 0505-84 se preparó (240 mg, 82%) como un sólido blanco a partir de 0504-84 (250 mg, 0,52 mmoles), 0107-3 (154 mg, 0,63 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (132 mg, 1,57 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (18,5 mg, 0,026 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (5 mL) y agua (2 mL), utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0505-83 (Ejemplo 24): LCMS: 559 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,61-1,71 (m, 2H), 3,70 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,80 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,96 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 4,29 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,88 (s, 3H), 13,20 (s, 1H).

**Etapa 25d:** 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(propil)amino)-N-hidroxipirimidina-5-carboxamida (Compuesto 84)

El compuesto del título 84 se preparó (189 mg, 81%) como un sólido blanco a partir de 0505-84 (240 mg, 0,43 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (16,0 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1): p.f. 224-226°C. LCMS: 546 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,60-1,69 (m, 2H), 3,67 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,80 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 3,96 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

**Ejemplo 26: Preparación de 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(butil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 85)****Etapa 26a:** N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)butan-1-amina (Compuesto 0503-85)

5 El compuesto del título 0503-85 se preparó (430 mg, 88%) como un sólido amarillo claro a partir de 0502 (500 mg, 1,43 mmoles) y butan-1-amina (5 mL) en metanol (30 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0503-84 (Ejemplo 25): LCMS: 341 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,33-1,42 (m, 2H), 1,45-1,52 (m, 2H), 2,61 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,90 (s, 1H), 3,81-3,82 (m, 4H), 3,94-3,95 (d, 4H), 4,07 (s, 2H), 7,30 (s, 1H).

**Etapa 26b:** Etil 2-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0504-84)

10 El compuesto del título 0504-85 se preparó (519 mg, 84%) como un sólido amarillo claro a partir de 0503-85 (430 mg, 1,26 mmoles) y (353 mg, 1,89 mmoles) en acetonitrilo (30 mL) y N,N-Diisopropiletilamina (3 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0504-83 (Ejemplo 24): LCMS: 491 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,26-1,34 (m, 5H), 1,55-1,62 (m, 2H), 3,67-3,72 (m, 6H), 3,83 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 4,28 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 8,86 (s, 2H).

**Etapa 26c:** Etil 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(butil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0505-85)

20 El compuesto del título 0505-85 se preparó (255 mg, 87%) como un sólido amarillo claro a partir de 0504-85 (250 mg, 0,51 mmoles), 0107-3 (149 mg, 0,61 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (128 mg, 1,53 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (α) (17,8 mg, 0,025 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (5 mL) y agua (2 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0505-83 (Ejemplo 24): LCMS: 573 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,04 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,43-1,48 (m, 5H), 1,73-1,81 (m, 2H), 3,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 4,10 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 4,43 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 9,02 (s, 3H), 13,34 (s, 1H).

**Etapa 26d:** 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(butil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 85)

25 El compuesto del título 85 se preparó (131 mg, 53%) como un sólido blanquecino a partir de 0505-85 (255 mg, 0,45 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (16,0 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1): p.f. 234-236°C. LCMS: 560 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,32-1,42 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 2H), 3,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (t, *J* = 4,2 Hz, 4H), 4,02 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 5,26 (s, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,94 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 13,27 (s, 1H).

**Ejemplo 27: Preparación de 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(2-hidroxietil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 86)****Etapa 27a:** N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)etanol (Compuesto 0503-86)

35 El compuesto del título 0503-86 se preparó (230 mg, 41%) como un sólido amarillo claro a partir de 0502 (600 mg, 1,72 mmoles) y 2-aminoetanol (6 mL) en metanol (60 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0503-84 (Ejemplo 25): LCMS: 329 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2,62 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,74 (s, 1H), 3,47 (dd, *J*<sub>1</sub> = 11,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,0 Hz, 2H), 3,73 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,88 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 4,04 (s, 2H), 4,53 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H).

**Etapa 27b:** Etil 2-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(2-hidroxietil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0504-86)

45 El compuesto del título 0504-86 se preparó (170 mg, 51%) como un sólido blanco a partir de 0503-86 (230 mg, 0,7 mmoles) y 0305 (157 mg, 0,84 mmoles) en acetonitrilo (20 mL) y N,N-Diisopropiletilamina (4 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0504-83 (Ejemplo 24): LCMS: 479 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,62 (dd, *J*<sub>1</sub> = 11,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,0 Hz, 2H), 3,70 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,76 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,82 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 4,27 (dd, *J*<sub>1</sub> = 13,6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,8 Hz, 2H), 4,86 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 8,85 (s, 2H).

**Etapa 27c:** Etil 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(2-hidroxietil)amino)pirimidin-5-carboxilato (0505-86)

50 El compuesto del título 0505-86 se preparó (120 mg, 60%) como un sólido blanco a partir de 0504-86 (170 mg, 0,35 mmoles), 0107-3 (104 mg, 0,43 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (89 mg, 1,06 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(α) (13 mg, 0,02 mmoles) en tolueno (4 mL), etanol (2,5 mL) y agua (1 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0505-83 (Ejemplo 24): LCMS: 561 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,

DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,29 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H), 3,66 (dd,  $J_1$  = 10,8 Hz,  $J_2$  = 5,6 Hz, 2H), 3,78-3,83 (m, 6H), 3,95 (t,  $J$  = 4,6 Hz, 4H), 4,28 (dd,  $J_1$  = 14,4 Hz,  $J_2$  = 7,2 Hz, 2H), 4,88 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 7,46 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,66 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 8,87 (s, 3H), 13,2 (s, 1H).

5 **Etapla 27d:** 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(2-hidroxietyl)amino)-N-hidroxiipirimidin-5-carboxamida (86)

El compuesto del título 86 se preparó (42 mg, 36%) como un sólido blanquecino a partir de 0505-86 (120 mg, 0,21 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (8,0 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1): p.f. 190-194°C. LCMS: 548 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3,64 (dd,  $J_1$  = 10,8 Hz,  $J_2$  = 5,6 Hz, 2H), 3,79 (dd,  $J_1$  = 8,4 Hz,  $J_2$  = 4,4 Hz, H), 3,95 (t,  $J$  = 4,4 Hz, 4H), 4,85 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 7,46 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,87 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

**Ejemplo 28:** 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(2-metoxietyl)amino)-N-hidroxiipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 90)

**Etapla 28a:** N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-metoxietanamina (Compuesto 0503-90)

15 El compuesto del título 0503-90 se preparó (410 mg, 80%) como un aceite a partir de 0502 (520 mg, 1,5 mmoles) y 2-metoxietanamina (1,1 g, 10,0 mmoles) en metanol (20 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0503-84 (Ejemplo 25): LCMS: 343 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,858 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,53 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 2H), 3,53 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 2H), 3,83 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 4H), 3,99 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 4H), 4,12 (s, 2H), 7,16 (s, 1H).

20 **Etapla 28b:** Etil 2-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(2-metoxietyl)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0504-90)

El compuesto del título 0504-90 se preparó (400 mg, 81%) como un sólido amarillo a partir de 0503-90 (342 mg, 1,0 mmol) y 0305 (205 mg, 1,1 mmoles) en acetonitrilo (20 mL) y N,N-Diisopropiletilamina (400 mg, 3,3 mmoles) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0504-83 (Ejemplo 24): LCMS: 493 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,29 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,56 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 2H), 3,70 (brs, 4H), 3,82 (brs, 4H), 3,88 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 2H), 4,27 (q,  $J$  = 6,8 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 8,86 (s, 1H).

**Etapla 28c:** Etil 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(2-metoxietyl)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0505-90)

30 El compuesto del título 0505-90 se preparó (260 mg, 90%) como un sólido blanco a partir de 0504-90 (246 mg, 0,5 mmoles), 0107-3 (146 mg, 0,6 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (126 mg, 1,5 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio ( $\alpha$ ) (18 mg, 0,025 mmoles) en tolueno (8,0 mL), etanol (5 mL) y agua (3 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0505-83 (Ejemplo 24): LCMS: 575 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,38 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,69 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 2H), 3,87 (m, 4H), 4,02 (m, 6H), 4,27 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,55 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,75 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 8,30 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 1H), 8,97 (s, 2H), 13,29 (s, 1H).

**Etapla 28d:** 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(2-metoxietyl)amino)-N-hidroxiipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 90)

40 El compuesto del título 90 se preparó (180 mg, 71%) como un sólido blanco a partir de 0505-90 (260 mg, 0,45 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (15,0 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1): p.f. 219-222°C. LCMS: 482 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,26 (s, 3H), 3,59 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,90 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 2H), 3,95 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,46 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,65 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,87 (s, 1H), 9,07 (brs, 1H), 11,12 (s, 1H), 13,19 (s, 1H).

45 **Ejemplo 29: Preparación de 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(isobutil)amino)-N-hidroxiipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 93)**

**Etapla 29a:** N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-metilpropan-1-amina (Compuesto 0503-93)

El compuesto del título 0503-93 se preparó (0,6 mg, 88%) como un sólido amarillo a partir de 0502 (694 g, 2,0 mmoles), 2-metilpropan-1-amina (1,5 g, 20 mmoles) y DIPEA (2,6 g, 20 mmoles) en MeOH (5 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0503-84 (Ejemplo 25): LCMS: 341 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,87 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 6H), 1,69 (m, 1H), 2,35 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 2H), 2,60 (s, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,88 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 7,23 (s, 1H).

**Etapa 29b:** Etil 2-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(isobutil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0504-93)

5 El compuesto del título 0504-93 se preparó (500 mg, 57%) como un sólido amarillo a partir de 0503-93 (613 mg, 1,8 mmoles) y 0305 (675 mg, 3,6 mmoles) en acetonitrilo (8 mL) y N,N-Diisopropiletilamina (1,2 g, 9 mmoles) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0504-83 (Ejemplo 24): LCMS: 491 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,17 (m, 1H), 3,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,83 (m, 4H), 4,28 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 8,85 (s, 2H).

**Etapa 29c:** Etil 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(isobutil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0505-93)

10 El compuesto del título 0505-93 se preparó (257 mg, 91%) como un sólido blanco a partir de 0504-93 (245 mg, 0,5 mmoles), 0107-3 (147 mg, 0,6 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (126 mg, 1,5 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (α) (18 mg, 0,025 mmoles) en tolueno (4,0 mL), etanol (2 mL) y agua (1 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0505-83 (Ejemplo 24): LCMS: 573 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,29 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,27 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,47 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,86 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 13,22 (s, 1H).

**Etapa 29d:** 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(isobutil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 93)

20 El compuesto del título 93 se preparó (90 mg, 26%) como un sólido blanco a partir de 0505-93 (357 mg, 0,6 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (20,0 mL) utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1): p.f. 196-198°C. LCMS: 560 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ δ 0,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 2,20 (m, 1H), 3,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,96 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,47 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,90 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 13,23 (s, 1H).

25 **Ejemplo 30: Preparación de 6-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxinicotinamida (Compuesto 76)**

**Etapa 30a:** Isopropil 6-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)nicotinato (Compuesto 0309-76)

30 A una suspensión de 0112 (3,4 g, 12 mmoles) y etil 6-aminonicotinato (912 mg, 6 mmoles) en tolueno (50 mL) se añadió tetraisopropil titanato (2 g, 7,2 mmoles) y la mezcla se agitó a 120°C durante la noche. Se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,9 g, 9 mmoles) a la mezcla de reacción, después la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas adicionales, se extrajo con diclorometano (10 mL X 2). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac., 20 mL), salmuera (20 mL X 2), se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo, 20% v/v) para obtener 0309-76 (1,5 g, 28%) como un sólido blanco. LCMS: 448 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,29 (d, *J* = 6 Hz, 6H) 3,73 (m, 4H), 3,85 (m, 4H), 4,89 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 5,09 (m, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H).

**Etapa 30b:** Metil 6-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)nicotinato (Compuesto 0310-76)

40 El isopropil 6-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-nicotinato se preparó (200 mg, 82%) como un sólido amarillo a partir de 0309-76 (200 mg, 0,462 mmoles), 0107-3 (124 mg, 0,51 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (120 mg, 1,4 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (16 mg, 0,0231 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (5 mL) y agua (2 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0505-83 (Ejemplo 24): LCMS: 530 [M+1]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,28 (d, *J* = 6 Hz, 6H) 3,81 (m, 4H), 3,98 (m, 4H), 4,94 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 5,08 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,677 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

50 A una mezcla del compuesto anterior (200 mg, 0,378 mmoles) en MeOH (8 mL) se añadió por gotas H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (2 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Se evaporó para dar el metil éster crudo, 0310-76 (140 mg, 75%) que se utilizó en la siguiente etapa directamente sin más purificación. LCMS: 502 [M+1]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,77 (s, 3H), 3,81 (m, 4H), 3,98 (m, 4H), 4,94 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 6,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,677 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

**Etapa 30c:** 6-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxinicotinamida (Compuesto 76)

55 El compuesto del título 76 se preparó (23 mg, 16%) como un sólido marrón a partir de 0310-76-2 (140 mg, 0,28



mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (10,0 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 218-220°C. LCMS: 503 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3,81 (m, 4H), 3,98 (m, 4H), 4,90 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 6,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,89 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 13,19 (s, 1H).

**Ejemplo 31: Preparación de 4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxibenzamida (Compuesto 78)**

**Etapas 31a:** Etil 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)benzoato (Compuesto 0309-78)

El compuesto del título, 0309-78 se preparó (580 mg, 95%) como un sólido naranja a partir de etil 4-aminobenzoato (256 mg, 1,55 mmoles), 0112 (400 mg, 1,41 mmoles) y tetraisopropil titanato (480 mg, 1,69 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0309-76 (Ejemplo 30). LCMS: 433 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,71 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,83 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 4,20 (q, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,71 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,68 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,35 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

**Etapas 31b:** Etil 4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)benzoato (Compuesto 0310-78)

El compuesto del título, 0310-78 se preparó (85 mg, 33%) como un sólido blanco a partir de 0309-78 (216 mg, 0,5 mmoles), 0107-3 (256 mg, 0,53 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (126 mg, 1,5 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (18 mg, 0,025 mmoles) en tolueno (4,0 mL), etanol (2,5 mL) y agua (1,5 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0310-76 (Ejemplo 30). LCMS: 515 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,80 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,97 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 4,20 (q, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,75 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H).

**Etapas 31c:** 4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxibenzamida (Compuesto 78)

El compuesto del título 78 se preparó (41 mg, 28%) como un sólido amarillo a partir de 0310-78 (150 mg, 0,29 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (10,0 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 180-183°C. LCMS: 502 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,80 (br s, 4H), 3,96 (t, 4H), 4,72 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 6,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,09 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 13,22 (s, 1H).

**Ejemplo 32: Preparación de (E)-3-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)fenil)-N-hidroxiacrilamida (Compuesto 80)**

**Etapas 32a:** (E)-etil 3-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)fenil)acrilato (Compuesto 0309-80)

El compuesto del título, 0309-80 se preparó (968 mg, 71%) como un sólido amarillo claro a partir de (E)-etil 3-(4-aminofenil)acrilato (623 mg, 3,26 mmoles), 0112 (840 mg, 2,96 mmoles), y tetraisopropil titanato (1 g, 3,55 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0309-76 (Ejemplo 30). LCMS: 459 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,71 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,83 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 4,13 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,69 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,27 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,17 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H).

**Etapas 32b:** (E)-etil 3-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)fenil)acrilato (Compuesto 0310-80)

El compuesto del título, 0310-80 se preparó (490 mg, 69%) como un sólido amarillo claro a partir de **0309-80** (600 mg, 1,31 mmoles), **0107-3** (383 mg, 1,57 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (329 mg, 3,92 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (46 mg, 0,065 mmoles) en tolueno (16,0 mL), etanol (10 mL) y agua (4 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0310-76 (Ejemplo 30). LCMS: 541 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,82 (t, *J* = 4,0 Hz, 4H), 3,97 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 6,27 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,45-7,50 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

**Etapas 32c:** (E)-3-(4-((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)fenil)-N-hidroxiacrilamida (Compuesto 80)

El compuesto del título 80 se preparó (71 mg, 15%) como un sólido amarillo claro a partir de 0310-80 (490 mg, 0,91 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (20,0 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. >300°C. LCMS: 528 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) :δ 3,87 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 4,03 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 4,78 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 6,21 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,53 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,63(s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,93 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 10,60 (s, 1H), 13,27 (s, 1H).

**Ejemplo 33: Preparación de (E)-3-(4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)fenil)-N-hidroxiacrilamida (Compuesto 81)****Etapa 33a:** (E)-etil 3-(4-(((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)fenil)acrilato (Compuesto 0309-81)

5 La disolución del compuesto 0309-80 (1,0 g, 2,2 mmoles), CH<sub>3</sub>I (6,2 g, 44 mmoles), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,44 g, 4,4 mmoles) en disolución de CH<sub>3</sub>CN seco/ DMF (5 mL /5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se eliminaron CH<sub>3</sub>I y CH<sub>3</sub>CN al vacío y el residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo, 20% v/v) para obtener 0309-81 (0,3 g, 30%) como un sólido amarillo. LCMS: 473 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 3,82 (m, 4H), 4,14 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 6,33 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,53 (m, 3H).

**Etapa 33b:** (E)-etil 3-(4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)fenil)acrilato (Compuesto 0310-81)

15 El compuesto del título, 0310-81 se preparó (200 mg, 71%) como un sólido blanco a partir de 0309-81 (240 mg, 0,5 mmoles), 0107-3 (135 mg, 0,55 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (126 mg, 1,5 mmoles), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (18 mg, 0,025 mmoles) en tolueno (4 mL), etanol (2 mL) y agua (1 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0310-76 (Ejemplo 30). LCMS: 555 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,23 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,80 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,15 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,33 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 13,21 (s, 1H).

**Etapa 33c:** (E)-3-(4-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)fenil)-N-hidroxiacrilamida (Compuesto 81)

20 El compuesto del título 81 se preparó (24 mg, 10 %) como un sólido amarillo claro a partir de 0310-81 (250 mg, 0,45 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (20,0 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 188-190°C. LCMS: 542 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ δ 3,14 (s, 3H), 3,80 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,98 (s, 2H), 6,21 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 13,23 (s, 1H).

**Ejemplo 34: Preparación de (2-(((2-(3-acetamidofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 107)****Etapa 34a:** N-(3-bromofenil)acetamida (Compuesto 0601-107)

30 A la disolución de 3-bromoanilina (6,3 g, 63,7 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) se añadió cloruro de acetilo (3,75 g, 47,7 mmoles) y TEA (7,4 g, 73,4 mmoles) a 0°C, se agitó durante dos horas. La mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título 0601-107 (7,8 g, 99,3%) como un sólido marrón. LCMS: 215 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,05 (s, 3H), 7,22 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 10,11 (s, 1H).

**Etapa 34b:** N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (Compuesto 0602-107)

40 A una disolución del compuesto 0601-107 (2,5 g, 11,6 mmoles) y bis(pinacolato)diboro (4,4 g, 17,5 mmoles) en dioxano (100 mL) se añadió acetato de potasio (3,4 g, 35 mmoles) y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (0,95 g, 1,1 mmoles). La mezcla se desgasó con nitrógeno y se calentó a 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo en éter de petróleo, 15% v/v) para dar el compuesto 0602-107 (1,55 g, 51%) como un sólido rosa. LCMS: 262 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,29 (s, 12H), 2,03 (s, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,93 (s, 1H).

**Etapa 34c:** Etil 2-(((2-(3-acetamidofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-107)

50 El compuesto del título, 0603-107 se preparó (160 mg, 99%) como un sólido gris a partir de 0504-54 (130 mg, 0,30 mmoles), 0602-107 (84 mg, 0,7 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (74 mg, 0,88 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (12 mg, 0,014 mmoles) en tolueno (2,5 mL), etanol (1,6 mL) y agua (0,7 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0310-76 (Ejemplo 30). LCMS: 548 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,31 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 3,27 (s, 1H), 3,77 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 3,94 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 4,29 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 10,08 (s, 1H).

**Etapla 34d:** 2-(((2-(3-acetamidofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 107)

5 El compuesto del título 107 se preparó (64 mg, 50%) como un sólido blanco a partir de 0603-107 (130 mg, 0,23 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (4,0 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 183-185°C. LCMS: 535 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,07 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,77 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 3,94 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,39 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).

**Ejemplo 35: Preparación de 2-(((2-(3-(dimetilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 108)**

10 **Etapla 35a:** Etil 6-(2-cloro-4-morfolinotieno [3, 2-d] pirimidin-6-ilamino) hexanoato (Compuesto 0602-108)

15 El compuesto del título, 0602-108 se preparó (600 mg, 80%) como un aceite a partir de 3-bromo-N,N-dimetilanilina (600 mg, 3,0 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,14 g, 4,5 mmoles), acetato de potasio (882 g, 9,0 mmoles), y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (245 mg, 0,3 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 248 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,34 (s, 12H), 2,97 (s, 6H), 7,19 (m, 2H), 7,26 (m 2H).

**Etapla 35b:** Etil 2-(((2-(3-(dimetilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-108)

20 El compuesto del título 0603-108 se preparó (245 mg, 91%) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (224 mg, 0,5 mmoles), 0602-108 (490 mg, 2,0 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (126 mg, 1,5 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (18 mg, 0,025 mmoles) en tolueno (4 mL), etanol (2 mL) y agua (1 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 534 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,92 (m, 4H), 4,28 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,79 (br s, 1H), 8,79 (s, 1H).

25 **Etapla 35c:** 2-(((2-(3-(dimetilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 108)

30 El compuesto del título 108 se preparó (35 mg, 15 %) como un sólido amarillo a partir de 0603-108 (130 mg, 0,23 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (20 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 172-175°C. LCMS: 521 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,96 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 6,84 (m, 1H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,75 (br s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,11 (br s, 1H), 11,16 (br s, 1H).

**Ejemplo 36: Preparación de N-hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino) pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 109)**

**Etapla 36a:** Etil 2-(metil((4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (compuesto 0603-109)

35 El compuesto del título, 0603-109 se preparó (140 mg, 94%) como un sólido amarillo a partir de **0504-54** (135 mg, 0,30 mmoles), ácido 3-piridilborónico (41 mg, 0,60 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (76 mg, 0,90 mmoles) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 mg, 0,015 mmoles) en tolueno (2,5 mL), etanol (1,6 mL) y agua (0,7 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 492 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 7,53 (m, 2H), 8,66 (m, 2H), 8,88 (s, 2H), 9,51 (s, 1H).

40 **Etapla 36b:** N-hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 109)

45 El compuesto del título 109 se preparó (30 mg, 44%) como un sólido amarillo a partir de 0603-109 (70 mg, 0,14 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (10 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f.: 160-164°C. LCMS: 479 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) □ δ 3,24 (s, 3H), 3,77 (s, 4H), 3,94 (s, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,52 (m, 2H), 8,67 (m, 2H), 8,76 (s, 2H), 9,09 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 11,15 (s, H).

**Ejemplo 37: Preparación de 2-(((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 110)**

**Etapla 37a:** 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (Compuesto 0602-110)

50 El compuesto del título, 0602-110 se preparó (500 mg, 23%) como un aceite a partir de 2-amino-5-bromopiridina (1,73 g, 10 mmoles), bis(pinacolato)diboro (3,81 g, 15 mmoles), acetato de potasio (3 g, 30 mmoles), y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (408 mg, 5 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 221 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (s, 12H), 6,30 (s, 2H), 6,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 10,0

Hz, 1H), 8,16 (s, 1H).

**Etapla 37b:** Etil 2-(((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-110)

5 El compuesto del título, 0603-110 se preparó (200 mg, 59%) como un sólido blanco a partir de 0602-110 (300 mg, 0,67 mmoles), 0504-54 (176 mg, 0,8 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (172 mg, 2 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (23 mg, 0,0335 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (5 mL) y agua (2 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 507 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,29 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,81 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,28 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,42 (s, 2H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,327 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 11,69 (s, 1H).

10 **Etapla 37c:** 2-(((2-(6-Aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 110)

15 El compuesto del título 110 se preparó (25 mg, 13 %) como un sólido amarillo a partir de 0603-110 (200 mg, 0,4 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (20 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 175-181°C. LCMS: 494 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,29 (s, 3H), 3,81 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 6,42 (s, 2H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,327 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 11,195 (s, 1H).

**Ejemplo 38: Preparación de 2-(((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 115)**

**Etapla 38a:** 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (Compuesto 0602-115)

20 El compuesto del título, 0602-115 se preparó (120 mg, 11%) como un aceite a partir de 2-amino-5-bromopirimidina (865 mg, 5,0 mmoles) y bis(pinacolato)diboro (2,54 g, 10 mmoles), acetato de potasio (1,47 g, 15 mmoles), y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (204 mg, 0,25 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 222 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,26 (s, 12H), 7,04 (s, 2H), 8,37 (s, 2H).

25 **Etapla 38b:** Etil 2-(((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-115)

30 El compuesto del título, 0603-115 se preparó (110 mg, 51%) como un sólido blanco a partir de 0602-115 (120 mg, 0,54 mmoles), 0504-54 (200 mg, 0,45 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (114 mg, 1,35 mmoles), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (16 mg, 0,0225 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (5 mL) y agua (2 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 508 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,39 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,89 (m, 4H), 4,02 (m, 4H), 4,36 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 9,31 (s, 2H).

**Etapla 38c:** 2-(((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 115)

35 El compuesto del título 115 se preparó (25 mg, 23 %) como un sólido amarillo a partir de 0603-115 (110 mg, 0,2 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (20 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 175-181°C. LCMS: 495 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,21 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 7,13 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,02 (br s, 1H), 9,10 (s, 2H), 11,13 (br s, 1H).

40 **Ejemplo 39: Preparación de N-hidroxi-2-(metil((2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 116)**

**Etapla 39a:** 5-Bromo-N-metilpirimidin-2-amina (Compuesto 0601-116) y 5-bromo-N,N-dimetilpirimidin-2-amina (Compuesto 0601-117)

45 Una mezcla de 5-bromopirimidin-2-amina (3,48 g, 20 mmoles) y DMF (20 mL) se enfrió hasta 0°C. A la mezcla se añadió NaH (60%, 1,44 g, 36 mmoles). Después de 15 minutos, se añadió yodometano (5 mL, 80 mmoles) y se agitó a 0°C durante 0,5 h y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 4 horas adicionales. Se añadió agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo, 10% v/v) para dar dos compuestos: compuesto 0601-116 (0,76 g, 20%) como un sólido blanco, LCMS: 190 [M+2]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,75 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 7,35 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 2H); compuesto 0601-117 (1,96 g, 49%) como un sólido amarillo, LCMS: 202 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,12 (s, 6H), 8,43 (s, 2H).

**Etapla 39b:** N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (Compuesto 0602-116)

El compuesto del título, 0602-116 se preparó (350 mg, 50%) como sólido amarillo a partir de 5-bromo-N-

metilpirimidin-2-amina (0,56 g, 3 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,14 g, 4,5 mmoles), acetato de potasio (0,88 g, 9 mmoles), y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (490 mg, 0,6 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 236 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,27 (s, 12H), 2,82 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 7,47 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,45 (m, 1H).

- 5 **Etapa 39c:** Etil 2-(metil((2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-116)

10 El compuesto del título, 0603-116 se preparó (100 mg, 64%) como un sólido amarillo a partir de 0504-54 (135 mg, 0,30 mmoles), 0602-116 (106 mg, 0,45 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (76 mg, 0,90 mmoles) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 mg, 0,015 mmoles) en tolueno (2,5 mL), etanol (1,6 mL) y agua (0,7 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 522 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,09 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,85 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,98 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 4,36 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,47 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 9,26 (s, 2H).

**Etapa 39d:** N-hidroxi-2-(metil((2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 116)

15 El compuesto del título 116 se preparó (50 mg, 54%) como un sólido amarillo a partir de 0603-116 (96 mg, 0,13 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (5 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f.: 183-187°C. LCMS: 509 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,88 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,74 (s, 4H), 3,90 (s, 4H), 5,19 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 9,13 (m, 2H), 11,13 (s, 1H).

- 20 **Ejemplo 40: Preparación de 2-(((2-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 117)**

**Etapa 40a:** N,N-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (Compuesto 0602-117)

25 El compuesto del título, 0602-117 se preparó (194 mg, 26%) como sólido amarillo a partir de 5-bromo-N,N-dimetilpirimidin-2-amina (0,61 g, 3 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,14 g, 4,5 mmoles), acetato de potasio (0,88 g, 9 mmoles), y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (490 mg, 0,6 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 168 [M-81]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,27 (s, 12H), 3,14 (s, 6H), 8,47 (s, 2H).

**Etapa 40b:** Etil 2-(((2-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (0603-117)

30 El compuesto del título, 0603-117 se preparó (100 mg, 64%) como un sólido amarillo a partir de 0504-54 (135 mg, 0,30 mmoles), 0602-117 (112 mg, 0,45 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (76 mg, 0,90 mmoles) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 mg, 0,015 mmoles) en tolueno (2,5 mL), etanol (1,6 mL) y agua (0,7 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 536 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,37 (s, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,83 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,97 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 4,36 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 9,30 (s, 2H).

- 35 **Etapa 40c:** 2-(((2-(2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 117)

40 El compuesto del título 117 se preparó (60 mg, 66%) como un sólido amarillo a partir de 0603-117 (93 mg, 0,17 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (5 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f.: 200-206°C. LCMS: 523 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 6H), 3,23 (s, 3H), 3,74 (d, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,90 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 5,17 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,19 (s, 2H).

**Ejemplo 41: Preparación de N-hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 119)**

- 45 **Etapa 41a:** Etil 2-(metil((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-119)

50 El compuesto del título, 0603-119 se preparó (160 mg, 46%) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (314 mg, 0,7 mmoles), ácido pirimidin-2-ilborónico (175 mg, 1,4 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (176 mg, 2,1 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (24 mg, 0,03 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (5 mL) y agua (3 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 493 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,92 (m, 4H), 4,33 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,28 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 7,47 (s, 0,5H), 7,59 (s, 0,5H), 8,53 (s, 0,5H), 8,92 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 9,34 (s, 0,5H), 9,67 (s, 1H).

**Etapa 41b:** N-hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 119)

5 El compuesto del título 119 se preparó (60 mg, 40%) como un sólido blanco a partir de 0603-119 (150 mg, 0,3 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (5 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 159-160°C. LCMS: 480 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,40 (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 4,13 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 6,84 (m, 1H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,75 (br s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,11 (br s, 1H), 11,16 (br s, 1H).

**Ejemplo 42: Preparación de N-hidroxi-2-(metil((2-(2-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 120)**

10 **Etapa 42a:** 5-Bromo-2-metilpirimidina (Compuesto 0601-120)

15 Se añadió sodio (356 mg, 15,5 mmoles) cuidadosamente en etanol (5,9 mL) para preparar disolución de etóxido de sodio en etanol. La disolución de etóxido de sodio en etanol recién preparada (3,5 mL) se añadió a una suspensión agitada de hidrocloreto de acetamida (0,91 g, 9,69 mmoles). La mezcla se calentó hasta 50°C, después el baño de calentamiento se retiró y una disolución de ácido mucobromico (1 g, 3,87 mmoles) en etanol se añadió por gotas a una velocidad que mantiene una temperatura constante, seguida por una disolución adicional de etóxido de sodio en etanol (2 mL). Después de enfriar, la mezcla se filtró y se evaporó hasta un residuo que se agitó vigorosamente con ácido clorhídrico (2 M x 2,4 mL). El precipitado marrón se filtró y se lavó con agua fría, después se liofilizó para dar ácido 5-bromo-2-metilpirimidin-4-carboxílico (350 mg, 42%) como un sólido marrón. LCMS: 218 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,62 (s, 3H), 9,03 (s, 1H).

20 Una mezcla del compuesto ácido 5-bromo-2-metilpirimidin-4-carboxílico (350 mg, 1,6 mmoles) en xileno (5 mL) se sometió a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se aplicó directamente a una columna de sílice, que se eluyó con éter de petróleo, después acetato de etilo en éter de petróleo (5% v/v) para dar el compuesto 0601-120 (170 mg, 61%) como un sólido blanco. LCMS: 173 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,59 (s, 3H), 8,87 (s, 2H).

25 **Etapa 42b:** 2-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (Compuesto 0602-120)

El compuesto del título, 0602-120 se preparó (100 mg, 52%) como un aceite amarillo a partir de 0601-120 (150 mg, 0,87 mmoles), bis(pinacolato)diboro (331 mg, 1,3 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (21 mg, 0,026 mmoles) y acetato de potasio seco (256 mg, 2,62 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 221 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,32 (s, 12H), 2,64 (s, 3H), 8,81 (s, 2H).

30 **Etapa 42c:** Etil 2-(metil((2-(2-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-120)

35 El compuesto del título, 0603-120 se preparó (210 mg, 74%) como un sólido blanquecino a partir de 0504-54 (250 mg, 0,56 mmoles), 0602-120 (880 mg, 4 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (168 mg, 2 mmoles), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (23 mg, 0,03 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (5 mL) y agua (2 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 507 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,74 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,79 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,94 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 9,48 (s, 2H).

**Etapa 42d:** N-hidroxi-2-(metil((2-(2-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 120)

40 El compuesto del título 120 se preparó (150 mg, 73%) como un sólido blanco a partir de 0603-120 (210 mg, 0,41 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (5 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 184-186°C. LCMS: 494 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,69 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,94 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 9,948 (s, 2H), 11,14 (s, 1H).

45 **Ejemplo 43: Preparación de 2-(((2-(2-etilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 121)**

**Etapa 43a:** 5-Bromo-2-etilpirimidina (0601-121)

50 Después de disolver propionitrilo (38 g, 0,69 moles) en etanol anhidro (100 mL), se burbujeó HCl gas a 0°C durante 4 h. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y el exceso de HCl gas y etanol se eliminaron al vacío. Se añadió éter (100 mL) y la sustancia sólida se filtró y se lavó con éter (100 mL). El sólido se secó y después se disolvió en etanol (100 mL) y se burbujeó NH<sub>3</sub> gas a 0°C durante una hora, la disolución se filtró y el filtrado se concentró a la mitad del volumen original, el sólido se separó por filtración. La sustancia sólida así obtenida se filtró de nuevo y el filtrado se concentró para dar hidrocloreto de propionimidamida (34 g, 45%) como un sólido blanco. GCMS: 71 [M-1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,40 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 8,79 (s, 2H), 9,09 (s, 2H).

55

Se añadió sodio (356 mg, 15,5 mmoles) cuidadosamente a etanol (5,9 mL) para preparar disolución de etóxido de sodio en etanol. La disolución de etanol anterior recién preparada (3,5 mL) se añadió a una suspensión agitada de hidrocloreto de propionimidamida (1,05 g, 9,69 mmoles). La mezcla se calentó hasta 55°C, después el baño de calentamiento se retiró y se añadió una disolución de ácido mucobromico (1 g, 3,87 mmoles) en etanol por gotas a una velocidad que mantiene una temperatura constante, seguido por disolución adicional de etóxido de sodio (2 mL). Después de enfriar, la mezcla se filtró y se evaporó hasta un residuo que se agitó vigorosamente con ácido clorhídrico (2 M x 2,4 mL). El precipitado marrón se separó por filtración y se lavó con agua fría, después se liofilizó para dar ácido 5-Bromo-2-etilpirimidin-4-carboxílico (330 mg, 37%) como un sólido amarillo. LCMS: 231 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,88 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 9,05 (s, 1H).

Una mezcla de ácido 5-bromo-2-etilpirimidin-4-carboxílico (5,6 g, 24,3 mmoles) en xileno (50 mL) se sometió a reflujo durante 2h. Después de enfriar, la mezcla se aplicó directamente a una columna de sílice, que se eluyó con éter de petróleo, después acetato de etilo en éter de petróleo (5%) para dar el compuesto 0601-121 (1,7 g, 38%) como un líquido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,87 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 8,90 (s, 2H).

**Etapa 43b:** 2-Etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (Compuesto 0602-121)

El compuesto del título, 0602-121 se preparó (crudo 3,7 g) como un aceite amarillo a partir de 0601-121 (1,7 g, 9,1 mmoles), bis(pinacolato)diboro (3,5 g, 13,6 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (222 mg, 0,27 mmoles) y acetato de potasio (2,7 g, 27 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 235 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,32 (s, 12H), 2,91 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 8,84 (s, 2H).

**Etapa 43c:** Etil 2-(((2-(2-etilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-121)

El compuesto del título, 0603-121 se preparó (120 mg, 41%) como un sólido amarillo a partir de 0504-54 (250 mg, 0,56 mmoles), 0602-121 (3,7 g, crudo), hidrógeno carbonato de sodio (168 mg, 2 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (23 mg, 0,03 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (5 mL) y agua (2 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 521 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,29-1,36 (m, 6H), 3,00 (q, J = 8 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,79 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,94 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 9,51 (s, 2H).

**Etapa 43d:** N-Hidroxi-2-(metil((2-(2-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 121)

El compuesto del título 121 se preparó (66 mg, 56%) como un sólido blanco a partir de 0603-121 (120 mg, 0,23 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (8 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1), p.f. 153-156°C. LCMS: 508 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,97 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,95 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 9,52 (s, 2H), 11,13 (s, 1H).

**Ejemplo 44: Preparación de 2-(((2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil) amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 125)**

**Etapa 44a:** 5-Bromo-4-metilpirimidin-2-amina (Compuesto 0601-125)

Una mezcla de 2-amino-4-metilpirimidina (4,0 g, 36,7 mmoles), NBS (7,18 g, 40,3 mmoles) en cloroformo (100 mL) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después el disolvente se eliminó al vacío. Se añadió agua (100 mL) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y se filtró. El sólido se lavó con agua y secó para obtener el compuesto 0601-125 (6,3 g, 91%) como un sólido blanco. LCMS: 188 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,32 (s, 3H), 6,79 (s, 2H), 8,21 (s, 1H).

**Etapa 44b:** 4-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (Compuesto 0602-125)

El compuesto del título, 0602-125 se preparó (430 mg, 69%) como un sólido gris a partir de 0601-125 (500 mg, 2,66 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,01 g, 4,0 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (217,2 mg, 0,27 mmoles), acetato de potasio (783 mg, 7,98 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 236 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,27 (s, 12H), 2,37 (s, 3H), 6,89 (s, 2H), 8,30 (s, 1H).

**Etapa 44c:** Etil 2-(((2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-125)

El compuesto del título, 0603-125 se preparó (160 mg, 55%) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (376 mg, 0,84 mmoles), 0602-125 (130 mg, 0,56 mmoles), CsF (256 mg, 1,68 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (59 mg, 0,084 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 522 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,73 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,84 (m, 4H), 3,96 (m, 4H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,93 (s, 2H).

**Etapla 44d:** 2-(((2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 125)

5 El compuesto del título 125 se preparó (92 mg, 62 %) como un sólido blanco a partir de 0603-125 (150 mg, 0,29 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (20 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 195-198°C. LCMS: 509 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,62 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,81 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 11,21 (s, 1H).

**Ejemplo 45: Preparación de N-hidroxi-2-(((2-(3-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 130)**

10 **Etapla 45a:** 2-(3-Metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Compuesto 0602-130)

15 El compuesto del título, 0602-130 se preparó (800 mg, 68%) como un aceite a partir de 1-bromo-metoxibenceno (930 mg, 5,0 mmoles), bis(pinacolato)diboro (2,54 g, 10 mmoles), acetato de potasio (1,47 g, 15 mmoles), y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (204 mg, 0,25 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 235 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,34 (s, 12H), 3,83 (s, 3H), 7,0 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H).

**Etapla 45b:** Etil 2-(((2-(3-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-130)

20 El compuesto del título, 0603-130 se preparó (120 mg, 51%) como un sólido blanco a partir de 0602-130 (126 mg, 0,54 mmoles), 0504-54 (200 mg, 0,45 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (114 mg, 1,35 mmoles), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (16 mg, 0,0225 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (5 mL), y agua (2 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 521 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 4,29 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H).

25 **Etapla 45c:** N-hidroxi-2-(((2-(3-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 130)

30 El compuesto del título 130 se preparó (15 mg, 15 %) como un sólido amarillo a partir de 0603-130 (110 mg, 0,2 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (20 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 179-181°C. LCMS: 508 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,23 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,93 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,0 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,02 (br s, 1H), 11,14 (br s, 1H).

**Ejemplo 46: Preparación de N-hidroxi-2-(((2-(3-hidroxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 132)**

**Etapla 46a:** 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (Compuesto 0602-132)

35 El compuesto del título, 0602-132 se preparó (600 mg, 68%) como un aceite a partir de 3-bromofenol (700 mg, 4,0 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,5 g, 6 mmoles), acetato de potasio (1,2 g, 12 mmoles), y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (163 mg, 0,2 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 221 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,34 (s, 12H), 5,37 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H).

40 **Etapla 46b:** Etil 2-(((2-(3-hidroxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-132)

45 El compuesto del título, 0603-132 se preparó (160 mg, 47%) como un sólido blanco a partir de 0602-132 (300 mg, 0,67 mmoles), 0504-54 (176 mg, 0,8 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (172 mg, 2 mmoles), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (23 mg, 0,0335 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (5 mL) y agua (2 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 507 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,92 (m, 4H), 4,29 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,84 (d, *J* = 16,8 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,88 (s, 2H), 9,49 (s, 1H).

**Etapla 46c:** N-hidroxi-2-(((2-(3-hidroxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 132)

50 El compuesto del título 132 se preparó (53 mg, 34 %) como un sólido amarillo a partir de 0603-132 (160 mg, 0,32 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (20 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 175-181°C. LCMS: 494 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,23 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,92 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 6,85 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,74 (s, 2H), 9,51 (br s, 1H).



**Ejemplo 47: Preparación de 2-(((2-(3-aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 134)**

**Etapa 47a:** Etil-2-(((2-(3-aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (compuesto 0603-134)

- 5 A la disolución de 0603-107 (170 mg, 0,31 mmoles) en THF (10 mL) se añadió disolución de HCl acuoso (6M, 10 mL) a 50°C y la mezcla se agitó durante 2 horas a esta temperatura. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con agua, salmuera, secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título 0603-134 (130 mg, 83%) como un sólido blanco. LCMS: 506 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,40(s, 2H), 3,76 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 3,93 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 7,89 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,24(s, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

**Etapa 47b:** 2-(((2-(3-Aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 134)

- 15 El compuesto del título 134 se preparó (35 mg, 28%) como un sólido blanco a partir de 0603-134 (130 mg, 0,25 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (4 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 179-182°C. LCMS: 493 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3,24 (s, 3H), 3,77 (t, *J* = 4,0 Hz, 4H), 3,96 (t, *J* = 4,0 Hz, 4H), 5,22 (s, 2H), 6,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 11,15 (s, 1H).

20 **Ejemplo 48: Preparación de 2-(((2-(4-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 135)**

**Etapa 48a:** N-(4-bromobencil)acetamida (Compuesto 0601-135)

- 25 A la disolución de hidrocloreto de 4-bromobencilamina (1,2 g, 5,4 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (5,5 g, 54 mmoles) en diclorometano (10 mL) se añadió CH<sub>3</sub>COCl (555 mg, 7,02 mmoles) a 0°C y se agitó durante 2 hr a 30°C. Después, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL), se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener 0601-135 (1,3 g, 100%) como un sólido amarillo. LCMS: 228 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,00 (s, 3H), 4,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

**Etapa 48b:** N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)acetamida (Compuesto 0602-135)

- 30 El compuesto del título, 0602-135 se preparó (825 mg, 60%) como un sólido amarillo a partir de 0601-135 (1,2 g, 5 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,9 g, 7,5 mmoles), acetato de potasio (1,47 g, 15 mmoles), y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (410 mg, 0,5 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 276 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,27 (s, 12H), 1,87 (s, 3H), 4,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,36 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H).

**Etapa 48c:** Metil 2-(((2-(4-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-135)

- 35 Una mezcla del compuesto 0602-135 (200 mg, 0,73 mmoles), 0504-54 (261 mg, 0,58 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (184 mg, 2,2 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (52 mg, 0,073 mmoles) en tolueno (4 mL), etanol (2 mL) y agua (0,5 mL) se purgó con nitrógeno y se calentó bajo radiación de microondas a 130°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió entre diclorometano y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (metanol en diclorometano, 2-5% v/v) para dar etil 2-(((2-(4-(acetamidometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (300 mg, 92%) como un sólido blanco. LCMS: 562 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,36 (m, 3H), 1,96 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,83 (m, 4H), 3,94 (m, 4H), 4,36 (m, 4H), 5,29 (s, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,47 (m, 1H), 8,94 (s, 2H).

- 45 El etil éster anterior (250 mg, 0,45 mmoles) se disolvió en THF (8 mL), después se añadió disolución acuosa de HCl (6M, 12 mL) y se agitó durante 12 hr a 85°C. Después, la mezcla se ajustó a pH 4 con NaOH a 0°C, se filtró y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener ácido 2-(((2-(4-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxílico (200 mg, 91%) como un sólido blanco. El sólido se empleó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. LC-MS: 492 [M+1]<sup>+</sup>.

- 50 El ácido anterior (230 mg, 0,47 mmoles) se disolvió en MeOH (10 mL). Se añadió SOCl<sub>2</sub> (5 mL) a la disolución anterior a 0°C y se agitó durante 1,5 hr a reflujo. Después, la mezcla se concentró, se añadió agua, se ajustó a pH8 con disolución de NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se evaporó al vacío para obtener el compuesto 0603-135 (210 mg, 88%) como un sólido amarillo. LC-MS: 506 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,28 (s, 3H), 3,83 (m, 9H), 3,97 (m, 4H), 5,20 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 8,34 (m, 2H), 8,86 (m, 2H).

**Etapla 48d:**

2-(((2-(4-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 135)

5 El compuesto del título 135 se preparó (60 mg, 30 %) como un sólido amarillo claro a partir de 0603-135 (200 mg, 0,40 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (20 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 184-186°C. LCMS: 507 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3,23 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,93 (m, 6H), 5,20 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,75 (s, 2H).

10 **Ejemplo 49: Preparación de 2-(((2-(3-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 137)**

**Etapla 49a:** N-(3-bromobencil)acetamida (Compuesto 0601-137)

15 A la disolución de hidrocloreuro de 3-bromobencilamina (1,2 g, 5,4 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (5,5 g, 54 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) se añadió CH<sub>3</sub>COCl (555mg, 7,02 mmoles) a 0°C y se agitó durante 2 hr a 30°C. Después, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para obtener 0601-137 (1,2 g, 98%) como un sólido amarillo. LCMS: 228 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1,88 (s, 3H), 4,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 8,39 (s, 1H).

**Etapla 49b:** N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)acetamida (Compuesto 0602-137)

20 El compuesto del título, 0602-137 se preparó (1,0 g, 72%) como un sólido amarillo a partir de 0601-137 (1,2 g, 5 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,9 g, 7,5 mmoles), acetato de potasio (1,47 g, 15 mmoles), y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (410 mg, 0,5 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 276 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1,28 (s, 12H), 1,85 (s, 3H), 4,23 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,35 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H).

**Etapla 49c:** Metil 2-(((2-(3-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-137)

25 Una mezcla de 0602-137 (400 mg, 1,46 mmoles), 0504-54 (522 mg, 1,16 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (368 mg, 4,4 mmoles), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (104 mg, 0,146 mmoles) en tolueno (4 mL), etanol (2 mL) y agua (0,5 mL) se purgó con nitrógeno y se calentó bajo radiación de microondas a 130°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió entre diclorometano y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (metanol en diclorometano, 2-5% v/v) para dar etil 2-(((2-(3-(acetamidometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (580 mg, 89%) como un sólido blanco. LCMS: 562 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1,28 (m, 3H), 1,88 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,92 (m, 4H), 4,27 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,43 (m, 1H), 8,87 (s, 2H).

35 El etil éster anterior (300 mg, 0,53 mmoles) se disolvió en THF (8 mL), después se añadió disolución de HCl acuosa (6M, 12 mL) y se agitó durante 12 hr a 85°C. Después, la mezcla anterior se ajustó a pH 4 con NaOH a 0°C, se filtró y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener ácido 2-(((2-(3-(Aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino) pirimidin-5-carboxílico (245 mg, 93%) como un sólido blanco. LC-MS: 492 [M+1]<sup>+</sup>.

40 El ácido (300 mg, 0,61 mmoles) se disolvió en MeOH (10mL). Se añadió SOCl<sub>2</sub> (5 mL) a la disolución anterior a 0°C y se agitó durante 1,5 hr a reflujo. Después, la mezcla se concentró, se añadió agua, se ajustó a pH 8 con NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se evaporó al vacío para obtener el compuesto **0603-137** (260 mg, 84%) como un sólido amarillo. LC-MS: 506 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3,27 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,95 (m, 6H), 5,24 (s, 2H), 7,45 (m, 3H), 8,31 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,88 (m, 2H).

**Etapla 49d:** 2-(((2-(3-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 137)

45 El compuesto del título 137 se preparó (46 mg, 18%) como un sólido amarillo claro a partir de 0603-137 (250 mg, 0,5 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (20 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 173-176°C. LCMS: 507 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3,23 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,94 (m, 4H), 3,99 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 8,32 (m, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,75 (s, 2H).

50 **Ejemplo 50: preparación de N-hidroxi-2-(((2-(3-(hidroximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 138)**

**Etapla 50a:** (3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (Compuesto 0602-138)

El compuesto del título, 0602-138 se preparó (300 mg, 43%) como un aceite amarillo a partir de m-bromobencil

alcohol (0,56 g, 3 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,14 g, 4,5 mmoles), acetato de potasio (1,32 g, 9 mmoles), y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (490 mg, 0,6 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 252 [M+18]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 (s, 12H), 1,66 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 7,38 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H).

5 **Etapa 50b:** Etil 2-(((2-(3-(hidroximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (0603-138)

El compuesto del título, 0603-138 se preparó (140 mg, 90%) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (135 mg, 0,30 mmoles), 0602-138 (105 mg, 0,45 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (76 mg, 0,90 mmoles), y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 mg, 0,015 mmoles) en tolueno (2,5 mL), etanol (1,6 mL), y agua (0,7 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 521 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,93 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 5,29 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,88 (s, 2H).

**Etapa 50c:** N-hidroxi-2-(((2-(3-(hidroximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 138)

15 El compuesto del título 138 se preparó (30 mg, 44%) como un sólido amarillo claro a partir de 0603-138 (70 mg, 0,13 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (10 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 160-164°C. LCMS: 508 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,24 (s, 3H), 3,77 (s, 4H), 3,94 (s, 2H), 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,28 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 8,27 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,07 (s, 1H).

20 **Ejemplo 51: Preparación de N-hidroxi-2-(((2-(3-(metoximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 139)**

**Etapa 51a:** 1-Bromo-3-(metoximetil)benceno (Compuesto 0601-139)

25 A una disolución de m-bromobencil alcohol (1,0 g, 5,3 mmoles) en THF (10 mL) se añadió NaH (0,26 g, 10,6 mmoles) a 0°C, se agitó durante 10 minutos, seguido por la adición de yodometano (1,1 g, 7,9 mmoles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora. A la mezcla se añadió acetato de etilo (30 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título 0601-139 (1,0 g, 93%) como un aceite. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,30 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

**Etapa 51b:** 2-(3-(metoximetil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Compuesto 0602-139)

30 El compuesto del título, 0602-139 se preparó (1,2 g, 97%) como un aceite a partir de 0601-139 (1,1 g, 5,4 mmoles), bis(pinacolato)diboro (2,1 g, 8,1 mmoles), acetato de potasio (1,6 g, 16,3 mmoles), y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (45 mg, 0,05 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,28 (s, 12H), 3,28 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,35 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H).

35 **Etapa 51c:** Etil-2-(((2-(3-(metoximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-139)

40 El compuesto del título, 0603-139 se preparó (180 mg, 71%) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (210 mg, 0,46 mmoles), 0602-139 (174 mg, 0,7 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (118 mg, 1,4 mmoles), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (16 mg, 0,02 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (2 mL), y agua (1 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 535 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,93 (m, 4H), 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,45 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,87 (m, 2H).

**Etapa 51d:** N-hidroxi-2-(((2-(3-(metoximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 139)

45 El compuesto del título 139 se preparó (56 mg, 47%) como un sólido naranja a partir de 0603-139 (120 mg, 0,22 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (8 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 178-181°C. LCMS: 522 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,24 (s, 3H), 3,33(s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,93 (m, 4H), 4,51 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,43 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 8,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,05 (s, 1H), 11,12 (s, 1H).

50 **Ejemplo 52: Preparación de N-hidroxi-2-(((2-(4-(hidroximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 140)**

**Etapa 52a:** (4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (compuesto 0602-140)

El compuesto del título, 0602-140 se preparó (670 mg, 94%) como un aceite a partir de (4-bromofenil)metanol (0,56

g, 3 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,14 g, 4,5 mmoles), acetato de potasio (1,32 g, 9 mmoles), y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$  (490 mg, 0,6 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 217  $[\text{M}-\text{OH}]^+$ ;  $^1\text{HRMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,28 (s, 12H), 4,51(d, ,  $J=5,6$  Hz 2H), 5,23 (t,  $J=6,0$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J=8,0$  Hz, 2H), 7,62 (d,  $J=7,6$  Hz, 2H).

5 **Etapa 52b:** Etil 2-(((2-(4-(hidroximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (compuesto 0603-140)

El compuesto del título, 0603-140 se preparó (120 mg, 77%) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (135 mg, 0,30 mmoles), 0602-140 (105 mg, 0,45 mmoles),  $\text{NaHCO}_3$  (76 mg, 0,90 mmoles), y  $(\text{PPh}_3)\text{PdCl}_2$  (11 mg, 0,015 mmoles) en tolueno (2,5 mL), etanol (1,6 mL), y agua (0,7 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 521  $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{HRMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,28 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,74 (t,  $J=4,4$  Hz, 4H), 3,90 (t,  $J=7,2$  Hz, 4H), 4,26 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 4,56 (d,  $J=6,4$  Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,26 (t,  $J=5,6$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J=8,0$  Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 8,34 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 8,85 (s, 2H).

**Etapa 52c:** N-Hidroxi-2-(((2-(4-(hidroximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (compuesto 140)

15 El compuesto del título 140 se preparó (61 mg, 63%) como un sólido amarillo a partir de 0603-140 (100 mg, 0,19 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (10 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 218-223°C. LCMS: 508  $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{HRMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3,23 (s, 3H), 3,76 (d,  $J = 4,4$  Hz, 4H), 3,91 (d,  $J = 4,0$  Hz, 4H), 4,56 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,27 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,42 (t,  $J = 8,8$  Hz, 3H), 8,34 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 8,74 (s, 2H), 9,08 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).

20 **Ejemplo 53: Preparación de N-hidroxi-2-(((2-(2-(hidroximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 141)**

**Etapa 53a:** 2-Bromobencil acetato (Compuesto 0601-141)

25 A una disolución de o-bromobencil alcohol (2,0 g, 10,7 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) se añadió cloruro de acetilo (1,1 g, 13,9 mmoles) y TEA (2,16 g, 21,4 mmoles) a 0°C, después se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título 0601-141 (2,4 g, 97%) como un sólido amarillo.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2,09 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,29 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,40 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H).

**Etapa 53b:** 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil acetato (Compuesto 0602-141)

30 El compuesto del título, 0602-141 se preparó (2,3 g, 80%) como un aceite a partir de 0601-141 (2,4 g, 10,5 mmoles), bis(pinacolato)diboro (4,1 g, 16,3 mmoles), acetato de potasio (3,2 g, 32,7 mmoles), y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$  (89 mg, 0,11 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 277  $[\text{M}+1]^+$ .  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,28 (s, 12H), 2,03 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 7,34 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,89 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H).

35 **Etapa 53c:** Etil 2-(((2-(2-(hidroximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-141)

40 El compuesto del título, 0603-141 se preparó (80 mg, 17%) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (420 mg, 0,92 mmoles), 0602-141 (386 mg, 1,4 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (236 mg, 2,8 mmoles), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (32 mg, 0,04 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (4 mL), y agua (2 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 521  $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,29 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,88 (m, 4H), 4,28 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 4,75 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 5,44 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,3 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,44 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,92 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 8,87 (s, 1H).

**Etapa 53d:** N-hidroxi-2-(((2-(2-(hidroximetil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 141)

45 El compuesto del título 141 se preparó (58 mg, 37%) como un sólido amarillo a partir de 0603-141 (160 mg, 0,3 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (4 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 173-176°C. LCMS: 508  $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3,23 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 3,88 (m, 4H), 4,75 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,45 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,35 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,61 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,05(s, 1H), 11,12 (s, 1H).

50

**Ejemplo 54: Preparación de 2-(((2-(3-carbamoylfenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 142)****Etapas 54a:** 3-Bromobenzamida (Compuesto 0601-142)

- 5 A una disolución de m-bromobenzonitrilo (2 g, 10 moles) en DMSO (6 mL) se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (5 g, 13 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 0°C, y agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se vertió en agua y se filtró, el sólido se lavó con agua, se secó para obtener el compuesto 0601-142 (1,8 g, 82%) como un sólido blanco. LCMS: 200 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,70(dd, J<sub>1,2</sub> = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H).

**Etapas 54b:** 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Compuesto 0602-142)

- 10 El compuesto del título, 0602-142 se preparó (450 mg, 73%) como un sólido a partir de 0601-142 (500 mg, 2,5 mmoles), bis(pinacolato)diboro (952 mg, 3,75 mmoles), acetato de potasio (735 mg, 7,5 mmoles), y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (61 mg, 0,075 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 248 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,31 (s, 12H), 7,34 (s, 1H), 7,46 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,19 (s, 1H).

- 15 **Etapas 54c:** Etil 2-(((2-(3-carbamoylfenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-142)

- 20 El compuesto del título, 0603-142 se preparó (180 mg, 50%) como un sólido amarillo a partir de 0504-54 (305 mg, 0,68 mmoles), 0602-142 (200 mg, 0,81 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21 mg, 0,03 mmoles), y NaHCO<sub>3</sub> (171 mg, 2,04 mmoles) en tolueno (5 mL), etanol (3 ml), y agua (1,3 ml) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 534 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,87 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,03 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,37 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,77 (br, 1H), 6,37 (br, 1H), 7,39(s, 1H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 8,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,93 (s, 2H).

**Etapas 54d:** 2-(((2-(3-carbamoylfenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 142).

- 25 El compuesto del título 142 se preparó (65 mg, 44%) como un sólido amarillo a partir de 0603-142 (150 mg, 0,28 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (8 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). LCMS: 521 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,25 (s, 3H), 2,77-3,79 (m, 4H), 3,95-3,97 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 9,03 (br, 1H), 10,93 (br, 1H).

- 30 **EJEMPLO 55: Preparación de N-hidroxi-2-(metil((2-(3-(metilcarbamoyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 144)**

**Etapas 55a:** 3-Bromo-N-metilbenzamida (Compuesto 0601-144)

- 35 Una suspensión de MeNH<sub>2</sub>.HCl (1,85 g, 27 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (4,6 g, 45 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (50 mL) se enfrió hasta 0°C y se trató con cloruro de m-bromobenzoilo (2 g, 9 mmoles). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4h. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para dar el compuesto 0601-144 (1,9 g, 97%) como un sólido blanco. LCMS: 214 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,78 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,57 (s, 1H).

**Etapas 55b:** N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Compuesto 0602-144)

- 40 El compuesto del título, 0602-144 se preparó (480 mg, 82%) como un sólido blanco a partir de 0601-144 (500 mg, 2,3 mmoles), bis(pinacolato)diboro (890 mg, 3,5 mmoles), acetato de potasio (687 mg, 7 mmoles), y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (57,2 mg, 0,07 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 262 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,21 (s, 12H), 2,77 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,51 (m, 1H).

- 45 **Etapas 55c:** Etil 2-(metil((2-(3-(metilcarbamoyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-144)

- 50 El compuesto del título, 0603-144 se preparó (250 mg, 68%) como un sólido amarillo a partir de 0504-54 (300 mg, 0,67 mmoles), compuesto 0602-144 (349 mg, 1,34 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (168 mg, 2,0 mmoles), (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (23 mg, 0,03 mmoles) en tolueno (5 mL), etanol (3 mL) y agua (1,3 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 548 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,82 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,28 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

**Etapa 55d:** N-hidroxi-2-(metil((2-(3-(metilcarbamoil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 144)

5 El compuesto del título 144 se preparó (116 mg, 48%) como un sólido amarillo a partir de 0603-144 (250 mg, 0,45 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (8 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f.: 215-217°C. LCMS: 535 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,81 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,82 (s, 1H).

**Ejemplo 56: Preparación de 2-(((2-(4-aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 150)**

10 **Etapa 56a:** N-(4-bromofenil)acetamida (Compuesto 0601-150)

A la disolución de 4-bromoanilina (6,3 g, 63,7mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) se añadió cloruro de acetilo (3,75 g, 47,7 mmoles) y TEA (7,4 g, 73,4 mmoles) a 0°C, se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título 0601-150 (3,6 g, 46%) como un sólido marrón. LCMS: 214 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,05 (s, 3H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,12 (s, 1H).

**Etapa 56b:** N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (Compuesto 0602-150)

20 El compuesto del título, 0602-150 se preparó (2,3 g, 94%) como un sólido blanco a partir de 0601-150 (2,0 g, 9,3 mmoles), bis(pinacolato)diboro (4,4 g, 17,5 mmoles), acetato de potasio (3,5 g, 14 mmoles), y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (76 mg, 0,088 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 262 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 12H), 2,04 (s, 3H), 7,58 (s, 4H), 10,03 (s, 1H).

**Etapa 56c:** Etil 2-(((2-(4-aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-150)

25 Una mezcla del compuesto 0504-54 (210 mg, 0,46 mmoles), 0602-150 (159 mg, 0,60 mmoles), hidrógeno carbonato de sodio (118 mg, 1,4 mmoles), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (17 mg, 0,02 mmoles) en tolueno (4 mL), etanol (2 mL) y agua (1 mL) se purgó con nitrógeno y se calentó bajo radiación de microondas a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se lavó con diclorometano para obtener etil 2-(((2-(4-acetamidofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (136 mg, 53%) como un sólido blanco. LCMS: 548 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,06 (s, 6H), 3,26 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,10 (s, 1H).

30 A la disolución de etil éster anterior (280 mg, 0,51 mmoles) en THF (10 mL) se añadió disolución de HCl acuosa (6M, 15 mL) a 40°C, se agitó durante 2 horas, la mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró, se purificó por cromatografía en columna (metanol en diclorometano, 2% v/v), para dar el compuesto del título 0603-150 (180 mg, 48%) como un sólido blanco. LCMS: 506 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,29 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 4,27 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,86 (s, 1H).

40 **Etapa 56d:** 2-(((2-(4-aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 150)

45 El compuesto del título 150 se preparó (43 mg, 26%) como un sólido amarillo a partir de 0603-150 (170 mg, 0,3 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (4 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 183-186°C. LCMS: 493 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,22 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 4,27 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,86 (s, 2H).

**Ejemplo 57: Preparación de 2-(((2-(4-acetamidofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 157)**

**Etapa 57a:** 2-(((2-(4-Acetamidofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 157)

50 El compuesto del título 157 se preparó (104 mg, 61%) como un sólido gris a partir de etil 2-(((2-(4-acetamidofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (170 mg, 0,3 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (10 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 228-230°C. LCMS: 535 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,07 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,75 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).

55

**Ejemplo 58: Preparación de 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-(fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 164)****Etapa 58a:** 2-Cloro-N-feniltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (Compuesto 0701-164)

5 A una suspensión del compuesto 0110 (4,00 g, 19,608 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (100 mL) se añadió Et<sub>3</sub>N (4,00 g, 39,216 mmoles) y anilina (2,00 g, 21,581 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50°C durante la noche, se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo, 20%-30% v/v) para obtener el compuesto 0701-164 (2,00 g, 39%) como un sólido amarillo pálido. LCMS: 262 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 10,16 (s, 1H).

**Etapa 58b:** Terc-butil 2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il(fenil)carbamato (Compuesto 0702-164)

10 A una disolución del compuesto 0701-164 (5,60 g, 21,456 mmoles) y (Boc)<sub>2</sub>O (5,60 g, 25,747 mmoles) en THF (100 mL) se añadió DMAP (130 mg, 1,073 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo en éter de petróleo, 15%-30% v/v) para obtener el compuesto 0702-164 (6,20 g, 80%) como un sólido blanco. LCMS: 362 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,44 (s, 9H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H).

**Etapa 58c:** Terc-butil 2-cloro-6-formiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il(fenil)carbamato (Compuesto 0703-164)

20 El compuesto 0702-164 (2,90 g, 8,033 mmoles) se suspendió en THF (80 mL) y enfrió hasta -50°C. A la disolución se añadió por gotas disolución de LDA (2M, 12 mL, 24,099 mmoles) mientras que se mantenía la temperatura inferior a -30°C y se agitaba durante 1 h seguido por la adición de DMF (2 mL) a -50°C. La mezcla se agitó por 30 min adicionales. Se añadió una disolución de NH<sub>4</sub>Cl acuosa saturada (20 mL) por gotas a -50 ~ -60°C. Se añadió acetato de etilo (300 mL) a la mezcla, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (2 x 100 mL), agua (2 x 100 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (etil en éter de petróleo, 20%-50% v/v) para obtener el compuesto 0703-164 (900 mg, 29%) como un sólido amarillento. LCMS: 390 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,46 (s, 9H), 7,30 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 10,21 (s, 1H).

**Etapa 58d:** Terc-butil 2-cloro-6-(hidroximetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il(fenil)carbamato (Compuesto 0704-164)

30 A una disolución de 0703-164 (900 mg, 2,314 mmoles) en MeOH/THF (10/5 mL) se añadió lentamente NaBH<sub>4</sub> (176 mg, 4,627 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Después de eliminar el disolvente, el residuo se lavó con agua y se filtró para obtener 0704-164 (800 g, 88%) como un sólido blanco. LCMS: 392 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,44 (s, 9H), 4,80 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,02 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,45 (m, 2H).

**Etapa 58e:** (4-(Terc-butoxicarbonil(fenil)amino)-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil metanosulfonato (Compuesto 0705-164)

35 A una disolución de 0704-164 (500 mg, 1,279 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (2 mL) en THF (20 mL) se añadió MsCl (175 mg, 1,534 mmoles) a temperatura de baño de hielo. La mezcla con sólido blanco se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de eliminar el disolvente, el residuo se lavó con agua y se filtró para obtener 0705-164 (600 mg, 83%) como un sólido blanco. LCMS: 470 [M+1]<sup>+</sup>.

**Etapa 58f:** 2-Cloro-6-((metilamino)metil)-N-feniltieno[3,2-d]pirimidin-4-amina (Compuesto 0706-164)

40 El compuesto 0705-164 (600 mg, 1,279 mmoles) se disolvió en una disolución de MeNH<sub>2</sub> 32% en MeOH (5 mL). Esta disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se lavó con agua, se filtró para obtener 0706-164 (300 mg, 77%) como un sólido blanco. LCMS: 305 [M+1]<sup>+</sup>.

**Etapa 58g:** Etil 2-(((2-cloro-4-(fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0707-164)

45 A una disolución del compuesto 0706-164 (260mg, 0,855 mmoles) y el compuesto 0305 (159 mg, 0,855 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (5 mL) se añadió Et<sub>3</sub>N (0,5 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de concentrar, el residuo se lavó con agua, se filtró para obtener el compuesto 0707-164 (200 mg, 52%) como un sólido blanco. LCMS: 455 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,31 (t, J = 4,2 Hz, 3H), 3,25 (s, 3H), 4,29 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,15 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,64 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H), 9,98 (s, 1H).

**Etapa 58h:** Etil 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-(fenilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0708-164)

El compuesto del título, 0708-164 se preparó (210 mg, 89%) como un sólido blanco a partir de 0706-164 (200 mg, 0,440 mmoles), compuesto 0107-3 (118 mg, 0,484 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (110 mg, 1,320 mmoles), y cloruro de

bis(trifenilfosfina)- paladio(II) (15 mg, 0,022 mmoles) en tolueno (5,6 mL), etanol (3,5 mL), y agua (1,4 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 537 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,31 (s, 3H), 4,31 (m, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 8,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 9,66 (s, 1H), 13,16 (s, 1H).

**Etapla 58i:** 2-(((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-(fenilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 164)

El compuesto del título 164 se preparó (100 mg, 49%) como un sólido blanco claro a partir de 0708-164 (210 mg, 0,392 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (8 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f.: 232-235°C; LCMS: 524 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3,27 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 8,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,81 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 13,14 (s, 1H).

**Ejemplo 59: Preparación de 2-(((2-(1*H*-indazol-4-il)-4-(piridin-2-ilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 168)**

**Etapla 59a:** 2-Cloro-*N*-(piridin-2-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (Compuesto 0701-168)

A una suspensión del compuesto 0110 (5,00 g, 24,510 mmoles) en THF (200 mL) se añadió *t*-BuOK (4,19 g, 36,765 mmoles) y piridin-2-amina (2,30 g, 24,510 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50°C durante la noche, después la mezcla se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (20% a 40%, v/v) para obtener el compuesto 0701-168 (3,00 g, 47%) como un sólido amarillo pálido. LCMS: 263 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,18 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,87 (m, 2H), 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 10,94 (s, 1H).

**Etapla 59b:** *Terc*-butil 2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il(piridin-2-il)carbamato (Compuesto 0702-168)

El compuesto del título 0702-168 se preparó (2,80 g, 100%) como un sólido blanco a partir de 0701-168 (2,40 g, 9,160 mmoles), (Boc)<sub>2</sub>O (3,00 g, 13,740 mmoles), y DMAP (56 mg, 0,458 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0702-164 (Ejemplo 58). LCMS: 363 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,44 (s, 9H), 7,36 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H).

**Etapla 59c:** *Terc*-butil 2-cloro-6-formiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il(piridin-2-il)carbamato (Compuesto 0703-168)

El compuesto del título 0703-168 se preparó (1,90 g, 48%) como un sólido amarillo claro a partir de 0702-168 (3,69 g, 10,199 mmoles), disolución de LDA (2M, 15,3 mL, 30,597 mmoles), y DMF (4 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0703-164 (Ejemplo 58). LCMS: 391 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,46 (s, 9H), 7,41 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 10,12 (s, 1H).

**Etapla 59d:** *Terc*-butil 2-cloro-6-(hidroximetil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il(piridin-2-il)carbamato (Compuesto 0704-168)

El compuesto del título 0704-168 se preparó (1,9 g, 100%) como un sólido blanco a partir de 0703-168 (1,9 g, 4,870 mmoles) y NaBH<sub>4</sub> (277 mg, 7,31 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0704-164 (Ejemplo 58). LCMS: 393 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,44 (s, 9H), 4,84 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 6,05 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,33 (m, 1H).

**Etapla 59e:** (4-(*Terc*-butoxicarbonil(piridin-2-il)amino)-2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil metanosulfonato (Compuesto 0705-168)

El compuesto del título 0705-168 se preparó (2,10 g, 92%) como un sólido blanco a partir de 0704-168 (1,90 g, 4,847 mmoles), Et<sub>3</sub>N (2 mL), y MsCl (1,10 g, 9,694 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0705-164 (Ejemplo 58). LCMS: 471 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,44 (s, 9H), 3,31 (s, 3H), 5,68 (s, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,36 (m, 1H).

**Etapla 59f:** 2-Cloro-6-((metilamino)metil)-*N*-(piridin-2-il)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-amina (Compuesto 0706-168)

El compuesto del título 0706-168 se preparó (1,80 g, 100%) como un sólido blanco a partir de 0705-168 (2,00 g, 4,255 mmoles) y MeNH<sub>2</sub> 32% en MeOH (5 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0706-164 (Ejemplo 58). LCMS: 306 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2,32 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,38 (m, 1H), 9,71 (s, 1H).

**Etapla 59g:** Etil 2-(((2-cloro-4-(piridin-2-ilamino)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0707-168)

El compuesto del título 0707-168 se preparó (410 mg, 69%) como un sólido blanco a partir de 0706-168 (400 mg, 1,311 mmoles) y el compuesto 0305 (244 mg, 1,311 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el



compuesto 0707-164 (Ejemplo 58). LCMS: 456 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,25 (s, 3H), 4,29 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 8,30 (m, 1H), 8,88 (s, 2H), 10,84 (s, 1H).

5 **Etapa 59h:** Etil 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-(piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0708-168)

10 El compuesto del título, 0708-168 se preparó (200 mg, 85%) como un sólido blanco a partir de 0707-168 (200 mg, 0,440 mmoles), el compuesto 0107-3 (118 mg, 0,484 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (110 mg, 1,320 mmoles), y cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) (15 mg, 0,022 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (5 mL), y agua (2 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 30). LCMS: 538 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,29 (s, 3H), 4,30 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,7,57 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,89 (s, 2H), 10,39 (s, 1H), 13,19 (s, 1H).

**Etapa 59i:** 2-(((2-(1H-indazol-4-il)-4-(piridin-2-ilamino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 168)

15 El compuesto del título 168 se preparó (80 mg, 82%) como un sólido blanco claro a partir de 0708-168 (100 mg, 0,186 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (8 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f.: 200-203°C; LCMS: 525 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3,34 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 7,19 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 13,25 (s, 1H).

20 **Ejemplo 63: Preparación de 2-(((2-(6-acetamidopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 112)**

**Etapa 63a:** N-(5-bromopiridin-2-il)acetamida (Compuesto 0601-112)

25 A una disolución de 2-amino-5-bromopiridina (0,50 g, 2,9 mmoles) en THF (10 mL) se añadió piridina (343 mg, 4,3 mmoles) y anhídrido acético (295 mg, 2,9 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla se añadió agua (30 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron para dar el compuesto del título (0,58 g, 92%) como un sólido blanco LCMS: 215 [M+2]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,09 (s, 3H), 7,97 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 10,64 (s, 1H).

**Etapa 63b:** N-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (Compuesto 0602-112)

30 El compuesto del título 0602-112 se preparó (400 mg, 57%) como un sólido amarillo a partir de 0601-112 (0,57 g, 2,7 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,00 g, 4,0 mmoles), acetato de potasio (0,78 g, 8,0 mmoles), y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (217 mg, 0,3 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 263 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,30 (s, 12H), 2,10 (s, 3H), 7,96 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 10,65 (s, 1H).

35 **Etapa 63c:** Etil 2-(((2-(6-acetamidopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-112)

40 El compuesto del título 0603-112 se preparó (120 mg, 73%) como un sólido blanquecino a partir de 0504-54 (135 mg, 0,30 mmoles), 0602-112 (157 mg, 0,60 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (76 mg, 0,90 mmoles), (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (11 mg, 0,015 mmoles) en tolueno (2,5 mL), etanol (1,6 mL) y agua (0,7 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 549 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,87 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 4,01 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 4,36 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,70 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 9,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

**Etapa 63d:** 2-(((2-(6-Acetamidopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (compuesto 112)

45 El compuesto del título 112 se preparó (20 mg, 19%) como un sólido amarillo a partir de 0603-112 (108 mg, 0,20 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (10 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f.: 197-201°C. LCMS: 536 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,13 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,76 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 3,93 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 10,72 (s, 1H).

50 **Ejemplo 64: preparación de 2-(((2-(6-dimetilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 114)**

**Etapa 64a:** 5-Bromo-N,N-dimetilpiridin-2-amina (Compuesto 0601-114)

A una disolución de 5-bromopiridin-2-amina (1,0 g, 5,8 mmoles) en THF (25 mL) se añadió NaH (0,92 g, 23,1

mmoles) a 0°C y se agitó durante 10 min, seguido por la adición de CH<sub>3</sub>I (1 mL, 16 mmoles) y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo, 10% v/v) para dar el compuesto del título (1,1 g, 94%) como un sólido blanco. LCMS: 203 [M+2]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,99 (s, 6H), 6,61 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

**Etapa 64b:** N,N-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (Compuesto 0602-114)

El compuesto del título 0602-114 se preparó (0,81 g, 67%) como un sólido amarillo a partir de 0601-114 (1,0 g, 5,0 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,90 g, 7,5 mmoles), acetato de potasio (1,46 g, 14,9 mmoles), y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (1,90 g, 7,5 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 167 [M-81]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,27 (s, 12H), 3,05 (s, 6H), 6,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H).

**Etapa 64c:** Etil 2-(((2-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-114)

El compuesto del título 0603-114 se preparó (98 mg, 61%) como un sólido blanquecino a partir de 0504-54 (135 mg, 0,30 mmoles), 0602-114 (149 mg, 0,60 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (76 mg, 0,90 mmoles), (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (11 mg, 0,015 mmoles) en tolueno (2,5 mL), etanol (1,6 mL) y agua (0,7 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 535 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,18 (s, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,84 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,99 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 4,36 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,58 (d, *J* = 9,2, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,93 (s, 2H), 9,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

**Etapa 64d:** 2-(((2-(6-(Dimetilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (compuesto 114)

El compuesto del título 114 se preparó (75 mg, 82%) como un sólido amarillo a partir de 0603-114 (93 mg, 0,17 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (5 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f.: 190-195°C. LCMS: 522 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,10 (s, 6H), 3,23 (s, 3H), 3,74 (s, 4H), 3,89 (s, 4H), 5,19 (s, 2H), 6,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,09 (s, 2H), 11,14 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H).

**Ejemplo 65: preparación de 2-(((2-(2-(aminometil)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 124)**

**Etapa 65a:** Terc-butil (5-bromopirimidin-2-il)metilcarbamato (Compuesto 0601-124)

Una mezcla de 5-bromo-2-metilpirimidina (100 mg, 0,58 mmoles), NBS (103 mg, 0,58 mmoles), dibenzoil peróxido (10 mg, 0,04 mmoles) en tetraclorometano (10 mL) se somete a reflujo durante 36 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo, 1% v/v) para dar 5-Bromo-2-(bromometil)pirimidina (70 mg, 48%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,49 (s, 2H), 8,72 (s, 2H).

A una disolución de 5-Bromo-2-(bromometil)pirimidina (350 mg, 1,4 mmoles) en metanol (5 mL) se añadió una disolución de amoniaco acuoso (25-28%, 10 mL) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó seguido por adición de etanol (20 mL). El disolvente se evaporó y al residuo se añadieron diclorometano (10 mL), trietilamina (379 mg, 3,72 mmoles), Boc<sub>2</sub>O (603 mg, 2,79 mmoles), DMAP (22 mg, 0,19 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 0601-124 (380 mg, 82%) como un sólido blanco. LCMS: 232 [M-56]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,38 (s, 9H), 4,28 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,95 (s, 2H).

**Etapa 65b:** Terc-butil (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)metilcarbamato (Compuesto 0602-124)

El compuesto del título 0602-124 se preparó (410 mg, 93%) como un aceite amarillo a partir de 0601-124 (380 mg, 1,3 mmoles), bis(pinacolato)diboro (0,50 g, 2,0 mmoles), acetato de potasio (388 mg, 4,0 mmoles), y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (108 mg, 0,1 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 198 [M-137]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,32 (s, 12H), 1,39 (s, 9H), 4,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H).

**Etapa 65c:** Etil 2-(((2-(2-(aminometil)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-124)

El compuesto etil 2-(((2-(2-((terc-butoxicarbonilamino)metil)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato se preparó (248 mg, 66%) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (270 mg, 0,6 mmoles), 0602-124 (395 mg, 1,2 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (152 mg, 1,8 mmoles), (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (21 mg, 0,03 mmoles) en tolueno (5 mL), etanol (3,2 mL) y agua (1,4 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el

compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 622 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H), 3,33 (s, 3H), 3,87 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,01 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 9,62 (s, 2H).

5 A una disolución del compuesto anterior (247 mg, 0,4 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) se añadió TFA (1,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua (50 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo y éter de petróleo (50% v/v) para dar 0603-124 (300 mg, 100%) como un sólido blanquecino. LCMS: 522 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,75 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 3,94 (d, J = 4,4 Hz, 6H), 4,26 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 9,54 (s, 2H).

10 **Etapa 65d:** 2-(((2-(2-(Aminometil)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 124)

El compuesto del título 124 se preparó (110 mg, 54%) como un sólido amarillo a partir de 0603-124 (300 mg, 0,6 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (16 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f.: >300°C. LCMS: 509 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,17 (s, 6H), 3,17 (s, 3H), 3,74 (s, 4H), 3,92 (s, 4H), 3,95 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 9,53 (s, 2H).

**Ejemplo 66: Preparación de N-hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 129)**

**Etapa 66a:** Etil 2-(metil((4-morfolino-2-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-129)

20 El compuesto del título 0603-129 se preparó (250 mg, 64%) como un sólido amarillo a partir de 0504-54 (358 mg, 0,80 mmoles), ácido fenilborónico (195 mg, 1,60 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (520 mg, 1,60 mmoles) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (65 mg, 0,08 mmoles) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (0,2 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 491 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,94 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,47-7,50 (m, 4H), 8,38-8,41 (m, 2H), 8,89 (s, 2H).

**Etapa 66b:** N-hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-feniltieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 129)

30 El compuesto del título 129 se preparó (140 mg, 72%) como un sólido amarillo a partir de 0603-129 (200 mg, 0,41 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (15 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 199 - 200°C. LCMS: 478 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,23 (s, 3H), 3,76 (s, 4H), 3,93 (s, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,47 (m, 4H), 8,39 (m, 2H), 8,75 (s, 2H).

**Ejemplo 67: Preparación de N-hidroxi-2-(((2-(4-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (compuesto 131)**

35 **Etapa 67a:** Etil 2-(((2-(4-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-131)

40 El compuesto del título 0603-131 se preparó (230 mg, 66%) como un sólido amarillo a partir de 0504-54 (300 mg, 0,67 mmoles), ácido 4-metoxifenilborónico (204 mg, 1,34 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24 mg, 0,03 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (202 mg, 2,01 mmoles) en tolueno (5 mL), etanol (3 mL), y agua (1,3 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 521 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,27 (s, 1H), 3,75 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,91 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,29 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H).

**Etapa 67b:** N-hidroxi-2-(((2-(4-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 131)

45 El compuesto del título 131 se preparó (60 mg, 23%) como un sólido amarillo a partir de 0603-131 (230 mg, 0,44 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (8 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 247°C (Descompuesto); LCMS: 509 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,24 (s, 3H), 3,75-3,77 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,90-3,92 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,75 (s, 2H), 9,08 (br, 1H), 11,12 (br, 1H).

50 **EJEMPLO 68: Preparación de N-hidroxi-2-(((2-(4-hidroxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 133)**

**Etapa 68a:** Etil 2-(((2-(4-hidroxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-133)

El compuesto del título 0603-133 se preparó (170 mg, 50%) como un sólido amarillo a partir de 0504-54 (300 mg,

0,67 mmoles), ácido 4-hidroxiifenilborónico (111 mg, 0,802 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (168 mg, 2,00 mmoles), (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (23 mg, 0,0334 mmoles) en etanol (2,3 mL), tolueno (4 mL), y agua (1 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 507 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,90 (m, 4H), 4,29 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H), 9,81 (s, 1H).

**Etapa 68b:** *N*-hidroxi-2-(((2-(4-hidroxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 133)

El compuesto del título 133 se preparó (69 mg, 42%) como un sólido blanco a partir de 0603-133 (170 mg, 0,336 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (10 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 185-195°C. LCMS: 494 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,23 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,90 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,75 (s, 2H), 9,90 (s, 2H).

**Ejemplo 69: Preparación de 2-(((2-(4-(acetamidometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 136)**

**Etapa 69a:** 2-(((2-(4-(Acetamidometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 136)

El compuesto del título 136 se preparó (75 mg, 31%) como un sólido blanco a partir de etil 2-(((2-(4-(acetamidometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (250 mg, 0,45 mmoles, ejemplo 48) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (20 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 178-180°C. LCMS: 549 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ δ 1,89 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 4,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,41 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H).

**EJEMPLO 70: Preparación de 2-(((2-(4-carbamoilfenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 143)**

**Etapa 70a:** 4-Bromobenzamida (Compuesto 0601-143)

A una disolución de 4-bromobenzonitrilo (2 g, 10 moles) en DMSO (6 mL) se añadieron H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (5 g, 13 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se filtró. El sólido recogido se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto 0601-143 (2,1 g, 96%) como un sólido blanco. LCMS: 200 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,48 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H).

**Etapa 70b:** 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Compuesto 0602-143)

El compuesto del título 0602-143 se preparó (570 mg, 92%) a partir de 0601-143 (500 mg, 2,5 mmoles), bis(pinacolato)diboro (952 mg, 3,75 mmoles), acetato de potasio (735 mg, 7,5 mmoles), y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (61 mg, 0,075 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 248 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ δ 1,31 (s, 12H), 7,43 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H).

**Etapa 70c:** Etil 2-(((2-(4-carbamoilfenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-143)

El compuesto del título 0603-143 se preparó (300 mg, 84%) como un sólido amarillo a partir de 0504-54 (300 mg, 0,67 mmoles), 0602-143 (330 mg, 1,34 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (168 mg, 2,0 mmoles), (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (23 mg, 0,03 mmoles) en tolueno (5 mL), etanol (3 mL) y agua (1,3 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 534 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,93 (m, 4H), 4,28 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H).

**Etapa 70d:** 2-(((2-(4-Carbamoilfenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 143)

El compuesto del título 143 se preparó (183 mg, 63%) como un sólido amarillo a partir de 0603-143 (300 mg, 0,47 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (8 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 200-202°C. LCMS: 521 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,25 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,94 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,76 (s, 1H).

**EJEMPLO 71: Preparación de 2-(((2-(4-cianofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 146)**

**Etapa 71a:** Etil 2-(((2-(4-cianofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-146)

- 5 El compuesto del título 0603-146 se preparó (400 mg, 70%) como un sólido blanquecino a partir de 0504-54 (500 mg, 1,1 mmoles), ácido 4-cianofenilborónico (245 mg, 1,67 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (280 mg, 3,34 mmoles), (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (39 mg, 0,05 mmoles) en tolueno (5 mL), etanol (3 mL) y agua (1,3 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 516 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,87 (m, 4H), 4,02 (m, 4H), 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,93 (s, 2H).

**Etapa 71b:** 2-(((2-(4-Cianofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 146)

- 15 El compuesto del título 146 se preparó (40 mg, 10%) como un sólido blanquecino a partir de 0603-146 (400 mg, 0,77 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (12 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 214-216°C. LCMS: 503 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,24 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,75 (s, 2H), 9,13 (s, 1H), 11,11 (s, 1H).

**Ejemplo 72: Preparación de 2-(((2-(4-clorofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (compuesto 147)**

- 20 **Etapa 72a:** Etil 2-(((2-(4-clorofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-147)

25 El compuesto del título 0603-147 se preparó (250 mg, 73%) como un sólido amarillo a partir de 0504-54 (300 mg, 0,67 mmoles), ácido 4-clorofenilborónico (209 mg, 1,34 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24 mg, 0,03 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (202 mg, 2,01 mmoles) en tolueno (5 mL), etanol (3 mL), y agua (1,3 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 525 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,92 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,29 (dd, J = 6,8, 7,2 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H).

**Etapa 72b:** 2-(((2-(4-clorofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 147)

- 30 El compuesto del título 147 se preparó (69 mg, 29%) como un sólido blanco a partir de 0603-147 (250 mg, 0,48 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (8 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 153-153°C; LCMS: 512 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,24 (s, 3H), 3,75-3,77 (m, 4H), 3,91-3,93 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,76 (s, 2H), 9,07 (br, 1H), 11,14 (br, 1H).

- 35 **Ejemplo 73: Preparación de N-hidroxi-2-(((2-(4-isopropilfenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (compuesto 148)**

**Etapa 73a:** Etil 2-(((2-(4-isopropilfenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-148)

40 El compuesto del título 0603-148 se preparó (250 mg, 73%) como un sólido amarillo a partir de 0504-54 (300 mg, 0,67 mmoles), ácido 4-isopropilfenilborónico (220 mg, 1,34 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24 mg, 0,03 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (202 mg, 2,01 mmoles) en tolueno (5 mL), etanol (3 mL), y agua (1,3 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 533 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,24 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,90-2,98 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,92 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,29 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H).

- 45 **Etapa 73b:** N-hidroxi-2-(((2-(4-isopropilfenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 148)

50 El compuesto del título 148 se preparó (58 mg, 27%) como un sólido blanco a partir de 0603-148 (250 mg, 0,47 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (8 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 155°C (descompuesto); LCMS: 520 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 2,92-2,98 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,75-3,77 (m, 4H), 3,91-3,93 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,76 (s, 2H), 9,08 (br, 1H), 11,10 (br, 1H).

**Ejemplo 74: Preparación de N-hidroxi-2-(metil((2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 149)**

**Etapa 74a:** Etil 2-(metil((2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-149)

5 El compuesto del título 0603-149 se preparó (250 mg, 77%) como un sólido amarillo a partir de 0504-54 (300 mg, 0,67 mmoles), ácido 4-(metanosulfonil)fenilborónico (268 mg, 1,34 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24 mg, 0,03 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (202 mg, 2,01 mmoles) en tolueno (5 mL), etanol (3 mL), y agua (1,3 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 569 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,76-3,78 (m, 4H), 3,95-3,97 (m, 4H), 4,29 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H).

**Etapa 74b:** N-hidroxi-2-(metil((2-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 149)

15 El compuesto del título 149 se preparó (160 mg, 65%) como un sólido blanco a partir de 0603-149 (250 mg, 0,44 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (8 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 206-208 °C; LCMS: 556 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,24 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,77 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 3,96 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,75 (s, 2H), 9,06 (br, 1H), 11,13 (br, 1H).

**Ejemplo 75: Preparación de 2-(((2-(4-fluorofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 200)**

20 **Etapa 75a:** Etil 2-(((2-(4-fluorofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-200)

25 El compuesto del título 0603-200 se preparó (300 mg, 76%) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (350 mg, 0,78 mmoles), ácido 4-fluorofenilborónico (164 mg, 1,17 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27 mg, 0,039 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (196 mg, 2,34 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (5 mL), y agua (2 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 509 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,80 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,94 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,04-7,08 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 8,34-8,37 (m, 2H), 8,86 (s, 2H).

**Etapa 75b:** 2-(((2-(4-fluorofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 200)

30 El compuesto del título 200 se preparó (240 mg, 82%) como un sólido blanquecino a partir de 0603-200 (300 mg, 0,59 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (16 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 168-170 °C. LCMS: 496 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3,23 (s, 3H), 3,76 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,92 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 8,41-8,45 (m, 2H), 8,74 (s, 2H), 9,05 (s, 1H), 11,12 (s, 1H).

**Ejemplo 76: Preparación de N-hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-p-toliltieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 201)**

**Etapa 76a:** Etil 2-(metil((4-morfolino-2-p-toliltieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-201)

40 El compuesto del título 0603-201 se preparó (306 mg, 78%) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (350 mg, 0,78 mmoles), ácido 4-metilfenilborónico (212 mg, 1,56 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27 mg, 0,039 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (196 mg, 2,34 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (5 mL), y agua (2 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 505 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,79 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,93 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 4,29 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,86 (s, 2H).

45 **Etapa 76b:** N-Hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-p-toliltieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 201)

50 El compuesto del título 201 se preparó (27 mg, 9%) como un sólido blanquecino a partir de 0603-201 (306 mg, 0,61 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (16 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f.: 170-172 °C. LCMS: 492 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2,35 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,90 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 7,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,73 (s, 2H).

**Ejemplo 77: Preparación de N-hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-(4-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 202)**

**Etapa 77a:** Etil 2-(metil((4-morfolino-2-(4-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-202)

5 El compuesto del título 0603-202 se preparó (527 mg, crudo) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (350 mg, 0,78 mmoles), ácido 4-trifluorometilfenilborónico (296 mg, 1,56 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27 mg, 0,039 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (196 mg, 2,34 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (5 mL), y agua (2 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 559 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,81 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,96 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,86 (s, 2H).

**Etapa 77b:** N-Hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-(4-(trifluorometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 202)

15 El compuesto del título 202 se preparó (162 mg, 38%) como un sólido blanquecino a partir de 0603-202 (527 mg, crudo) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (16 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 222-223°C. LCMS: 546 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,23 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,94 (t, J = 4,2 Hz, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,74 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).

**Ejemplo 78: Preparación de N-hidroxi-2-(metil((2-(4-(metilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 151)**

20 **Etapa 78a:** 4-Bromo-N-metilbencenammina (Compuesto 0601-151) y 4-bromo-N,N-dimetilbencenammina (Compuesto 0601-152)

A una disolución de 4-bromobencenammina (3 g, 17,4 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,62 g, 26,2 mmoles) en THF (30 mL) se añadió metil yoduro (2,2 ml, 34,8 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua (6 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL X 3). La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo, 10% v/v) para dar 0601-151 (840 mg, 26%) como un sólido blanco LCMS: 187 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,63 (s, 3H), 5,85 (br, 1H), 6,48 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H) y 0601-152 (680 mg, 20%) como un sólido blanco. LCMS: 201 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,87 (s, 6H), 6,65 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

30 **Etapa 78b:** N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenammina (Compuesto 0602-151)

El compuesto del título 0602-151 se preparó (301 mg, 60%) como un sólido blanco a partir de 0601-151 (400 mg, 2,15 mmoles), bis(pinacolato)diboro (819 mg, 3,23 mmoles), acetato de potasio (632 mg, 6,4 mmoles) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (351 mg, 0,43 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 234 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,24 (s, 12H), 2,67 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 6,04 (br, 1H), 6,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

**Etapa 78c:** Etil 2-(metil((2-(4-(metilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-151)

40 El compuesto del título 0603-151 se preparó (100 mg, 64%) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (135 mg, 0,3 mmoles), 0602-151 (100 mg, 0,42 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10,5 mg, 0,015 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (76 mg, 0,9 mmoles) en tolueno (2,5 mL), etanol (1,6 mL), y agua (0,7 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 520 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,73 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,88 (m, 4H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,10 (m, 1H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,88 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

45 **Etapa 78d:** N-hidroxi-2-(metil((2-(4-(metilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 151)

El compuesto del título 151 se preparó (40 mg, 42%) como un sólido amarillo a partir de 0603-151 (100 mg, 0,19 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (6 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f.: 218-220 °C. LCMS: 507 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,73 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,75 (d, J = 4,0 Hz, 4H), 3,87 (d, J = 4,0 Hz, 4H), 5,18 (s, 2H), 6,11 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,75 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 11,13 (br, 1H).

**Ejemplo 79: Preparación de 2-(((2-(4-(dimetilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 152)****Etapa 79a:** *N,N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenamina (Compuesto 0602-152)

5 El compuesto del título 0602-152 se preparó (360 mg, 61%) como un sólido blanco a partir de 0601-152 (480 mg, 2,4 mmoles), bis(pinacolato)diboro (914 mg, 3,6 mmoles), acetato de potasio (706 mg, 7,2 mmoles) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (390 mg, 0,48 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 248 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,25 (s, 12H), 2,93 (s, 6H), 6,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

**Etapa 79b:** Etil 2-(((2-(4-(dimetilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-152)

10 El compuesto del título 0603-152 se preparó (100 mg, 53%) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (161 mg, 0,36 mmoles), 0602-152 (150 mg, 0,61 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mg, 0,018 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (91 mg, 1,08 mmoles) en tolueno (2,5 mL), etanol (1,6 mL), y agua (0,7 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 534 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,22 (m, 3H), 2,97 (s, 6H), 3,22 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 4,14 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 8,73 (s, 2H).

**Etapa 79c:** 2-(((2-(4-(dimetilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 152)

20 El compuesto del título 152 se preparó (30 mg, 30%) como un sólido amarillo a partir de 0603-152 (100 mg, 0,19 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (6 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f.: 208–210 °C. LCMS: 521 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,98 (s, 6H), 3,23 (s, 3H), 3,76 (d, *J* = 4,0 Hz, 4H), 3,89 (s, 4H), 5,18 (s, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,75 (s, 2H), 9,07 (br, 1H).

**Ejemplo 80: Preparación de 2-(((2-(4-(etilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 153)****Etapa 80a:** 4-Bromo-*N*-etilbencenamina (Compuesto 0601-153)

30 A una disolución de 4-bromobencenamina (2,00 g, 11,67 mmoles) y yodoetano (5,50 g, 35,28 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (50 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,48 g, 47,04 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo, 0%-10% v/v) para dar el compuesto 0601-153 (800 mg, 38%) como un aceite amarillo claro. LCMS: 200 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,13 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,97 (m, 2H), 5,73 (br s, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

**Etapa 80b:** *N*-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenamina (Compuesto 0602-153)

35 El compuesto del título 0602-153 se preparó (640 mg, 72%) como un sólido blanco a partir de 0601-153 (884 mg, 4,420 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,68 g, 6,630 mmoles), acetato de potasio (1,30 g, 13,3 mmoles) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (362 mg, 0,44 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 248 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,13 (m, 15H), 3,03 (m, 2H), 5,94 (br s, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

**Etapa 80c:** Etil 2-(((2-(4-(etilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-153)

40 El compuesto del título 0603-153 se preparó (200 mg, 71%) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (240 mg, 0,53 mmoles), 0602-153 (172 mg, 0,69 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (37 mg, 0,053 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (134 mg, 1,6 mmoles) en tolueno (8 mL), etanol (5 mL), y agua (2 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 534 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 3,09 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,73 (br s, 4H), 3,87 (br s, 4H), 4,27 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,02 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,87 (s, 2H). P49

**Etapa 80d:** 2-(((2-(4-(etilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 153)

50 El compuesto del título 153 se preparó (110 mg, 56%) como un sólido blanquecino a partir de 0603-153 (200 mg, 0,38 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (8 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f.: 185-187 °C; LCMS: 521 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,18 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,09 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,75 (br s, 4H), 3,87 (br s, 4H), 5,18 (s, 2H), 6,02 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,74 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).



**Ejemplo 81: Preparación de 2-(((2-(4-(Dietilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 154)****Etapa 81a:** 4-Bromo-*N,N*-dietilbencenamina (Compuesto 0601-154)

5 El compuesto del título 0601-154 (1,10 g, 40%) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento sintético para producir el compuesto 0601-153 usando un 4-bromobencenamina (2,00 g, 11,67 mmoles) y yodoetano (5,50 g, 35,28 mmoles) como material de partida. LCMS: 228 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H), 3,30 (m, 4H), 6,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

**Etapa 81b:** *N,N*-dietil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenamina (Compuesto 0602-154)

10 El compuesto del título 0602-154 se preparó (860 mg, 63%) como un sólido blanco a partir de 0601-154 (1,21 g, 5,33 mmoles), bis(pinacolato)diboro (2,03 g, 8,00 mmoles), acetato de potasio y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 276 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,06 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,24 (s, 12H), 3,34 (m, 4H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

**Etapa 81c:** Etil 2-(((2-(4-(dietilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-154)

15 El compuesto del título 0603-154 se preparó (260 mg, 85%) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (240 mg, 0,53 mmoles), 0602-154 (220 mg, 0,8 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub> en tolueno (8 mL), etanol (5 mL), y agua (2 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 562 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,29 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,74 (br s, 4H), 3,87 (br s, 4H), 4,27 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,87 (s, 2H).

**Etapa 81d:** 2-(((2-(4-(Dietilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 154)

25 El compuesto del título 154 se preparó (180 mg, 71%) como un sólido blanquecino a partir de 0603-154 (260 g, 0,463 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (8 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f.: 192-196 °C; LCMS: 549 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H), 3,23 (s, 3H), 3,41 (m, 4H), 3,75 (br s, 4H), 3,87 (br s, 4H), 5,18 (s, 2H), 6,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,74 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 11,11 (s, 1H).

**EJEMPLO 82: Preparación de *N*-hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 155)****Etapa 82a:** 1-(4-Bromofenil)pirrolidina (Compuesto 0601-155)

30 Una mezcla de 4-bromoanilina (1 g, 5,81 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,68 g, 17,44 mmoles), 1,4-dibromobutano (1,88 g, 8,72 mmoles) en DMF (20 mL) se agitó a 60°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo) para dar el compuesto 0601-155 (720 mg, 46%) como un aceite incoloro.  
35 LCMS: 226 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,94 (t, *J* = 6,4 Hz, 4H), 3,18 (t, *J* = 6,4 Hz, 4H), 6,47 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H).

**Etapa 82b:** 1-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidineato (Compuesto 0602-155)

40 El compuesto del título 0602-155 se preparó (500 mg, 57%) como un sólido amarillo a partir de 0601-155 (720 mg, 3,18 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,21 g, 4,78 mmoles), AcOK (938 mg, 9,56 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (78 mg, 0,0956 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 274 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,25 (s, 12H), 1,95 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 3,23 (t, *J* = 6,4 Hz, 4H), 6,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

**Etapa 82c:** Etil 2-(metil((4-morfolino-2-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-155)

45 El compuesto del título 0603-155 se preparó (320 mg, 86%) como un sólido amarillo a partir de 0504-54 (300 mg, 0,668 mmoles), 0602-155 (219 mg, 0,80 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (168 mg, 2,00 mmoles), (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (23 mg, 0,033 mmoles) en etanol (2,3 mL), tolueno (4 mL) y agua (1 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 560 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,98 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 3,90 (m, 4H), 4,29 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H).  
50

**Etapa 82d:** *N*-Hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 155)

5 El compuesto del título 155 se preparó (55 mg, 28%) como un sólido amarillo a partir de 0603-155 (200 mg, 0,49 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (10 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 187-192°C. LCMS: 547 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,97 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,88 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,75 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 11,12 (s, 1H).

**Ejemplo 83: Preparación de 2-(((2-(3,4-diaminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 156)**

10 **Etapa 83a:** 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzeno-1,2-diamina (Compuesto 0602-156)

15 El compuesto del título 0602-156 se preparó (1,0 g, 43%) como un sólido amarillo a partir de 4-bromobenzeno-1,2-diamina (1,87 g, 10 mmoles), bis(pinacolato)diboro (3,9 g, 15 mmoles), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (817 mg, 1 mmol) y AcOK (2,9 g, 30 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 235 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,23 (s, 12H), 4,38 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H).

**Etapa 83b:** Etil 2-(((2-(3,4-diaminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-156)

20 El compuesto del título 0603-156 se preparó (300 mg, 86%) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (300 mg, 0,67 mmoles), 0602-156 (190 mg, 0,80 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (169 mg, 2,0 mmoles), CsF (203 mg, 1,34 mmoles), (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (47 mg, 0,067 mmoles) en tolueno (4 mL), etanol (2 mL) y agua (0,5 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 521 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 4,29 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,88 (s, 2H).

25 **Etapa 83c:** 2-(((2-(3,4-diaminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 156)

30 El compuesto del título 156 se preparó (128 mg, 44%) como un sólido amarillo a partir de 0603-156 (300 mg, 0,58 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (20 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 222-225°C. LCMS: 508 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,21 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 4,54 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,73 (s, 2H).

**Ejemplo 84: Preparación de 2-(((2-(1*H*-indol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 176)**

**Etapa 84a:** *Terc*-butil 4-bromo-1*H*-indol-1-carboxilato (Compuesto 0601-176)

35 La disolución de 4-bromoindol (394 mg, 2,00 mmoles), (Boc)<sub>2</sub>O (523 mg, 2,40 mmoles), DMAP (293 mg, 2,4 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (0,4 mL) en MeCN (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (40 mL), se lavó con agua (3 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL), la capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo) para dar el compuesto 0601-176 (508 mg, 85%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,64 (s, 9H), 6,67 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 8,08 (m, 1H).

**Etapa 84b:** *Terc*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-carboxilato (Compuesto 0602-176)

45 El compuesto del título 0602-176 se preparó (448 mg, 77%) como un sólido blanco a partir de 0601-176 (503 mg, 1,69 mmoles), bis(pinacolato)diboro (644 mg, 2,54 mmoles), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (138 mg, 0,17 mmoles) y AcOK (497 mg, 5,07 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,34 (s, 12H), 1,64 (s, 9H), 6,98 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,20 (m, 1H).

**Etapa 84c:** Etil 2-(((2-(1*H*-indol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-176)

50 El compuesto *terc*-butil 4-(6-(((5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-1*H*-indol-1-carboxilato se preparó (368 mg, 59%) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (448 mg, 1,00 mmol), 0602-176 (343 mg, 1,00 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (652 mg, 2,00 mmoles) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (82 mg, 0,10 mmoles) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (0,2 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 630 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,65 (s, 9H), 3,28 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 3,93 (m, 4H), 4,29 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,25 (m,

2H), 8,88 (s, 2H).

Una mezcla del sólido anterior (368 mg, 0,59 mmoles) y ácido trifluoroacético (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se ajustó a pH7 con NaOH acuoso al 10%, y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 30 mL), se secó y se concentró para obtener el compuesto 0603-176 (312 mg, 100%) como un sólido amarillo. LCMS: 530 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz. DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,31 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,94 (m, 4H), 4,30 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,89 (s, 2H), 11,23 (s, 1H).

**Etapa 84d:** 2-(((2-(1H-indol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 176)

El compuesto del título 176 se preparó (78 mg, 25%) como un sólido blanco a partir de 0603-176 (318 mg, 0,60 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (10 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 200-212 °C. LCMS: 517 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz. DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,26 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,94 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 8,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 11,24 (s, 1H).

**Ejemplo 85: Preparación de *N*-hidroxi-2-(((2-(indolin-4-il)-4-morfolinotieno**

**[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 177)**

**Etapa 85a:** *Terc*-butil 4-bromoindolin-1-carboxilato (Compuesto 0601-177)

Una mezcla de 4-bromoindol (2,77 g, 0,01 moles) y una disolución de BH<sub>3</sub> en THF (2 M, 40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se diluyó con 30 mL de metanol, seguido por la adición de HCl 12 N (7,5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se ajustó a pH 8-9 con NaOH 10% acuoso. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el producto crudo que se lavó a través de una columna de gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo (10%). El producto crudo se disolvió en HCl 10% (3 x 10 mL). La capa acuosa se ajustó a pH7 con NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para obtener 4-bromoindolina (1,16 g, 45%) como un aceite. LCMS: 200 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz. DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,90 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,46 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,83 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H).

Una mezcla de 4-bromoindolina anteriormente obtenida (759 mg, 3,81 mmoles), y (Boc)<sub>2</sub>O (976 mg, 4,48 mmoles) en MeCN (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporar, el residuo se disolvió en acetato de etilo (40 mL), se lavó con agua (3 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL). La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo) para dar 0601-177 (840 mg, 74%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz. DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,50 (s, 9H), 3,02 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,56 (m, 1H).

**Etapa 85b:** *Terc*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina-1-carboxilato (Compuesto 0602-177)

El compuesto del título 0602-177 se preparó (814 mg, 84%) como un sólido blanco a partir de 0601-177 (840 mg, 2,81 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,07 g, 4,21 mmoles), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (229 mg, 0,28 mmoles) y AcOK (826 mg, 8,43 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 290 [M-55]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz. DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,35 (s, 12H), 1,57 (s, 9H), 3,24 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,88 (m, 1H).

**Etapa 85c:** Etil 2-(((2-(indolin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-177)

El compuesto *terc*-butil 4-(6-(((5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)indolin-1-carboxilato se preparó (463 mg, 73%) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (448 mg, 1,00 mmol), 0602-177 (345 mg, 1,00 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (652 mg, 2,00 mmoles) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (82 mg, 0,10 mmoles) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (0,2 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 632 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz. DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,52 (s, 9H), 3,27 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,94 (m, 6H), 4,29 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,87 (s, 2H).

Una mezcla del producto interior (463 mg, 0,73 mmoles) y ácido trifluoroacético (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se ajustó a pH 7 con NaOH 10% acuoso, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 30 mL), se secó y se concentró para dar 0603-177 (283 mg, 73%) como un sólido blanquecino. LCMS: 532 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz. DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,41 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 4,29 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,58 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 8,88 (s, 2H).

**Etapa 85d:** *N*-Hidroxi-2-(((2-(indolin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 177)

El compuesto del título 177 se preparó (130 mg, 49%) como un sólido blanco a partir de 0603-177 (273 mg, 0,51 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (8 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f.: 146-156 °C. LCMS: 519 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,24 (s, 3H), 3,42 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).

**EJEMPLO 86: Preparación de 2-(((2-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-*N*-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 182)**

**Etapa 86a:** *Terc*-butil 6-bromo-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazin-4-carboxilato (Compuesto 0601-182)

Una mezcla del compuesto 4-bromo-2-nitrofenol (1 g, 4,59 mmoles) y SnCl<sub>2</sub> (5,2 g, 22,9 mmoles) en etanol (10 mL) se agitó a 70°C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua (100 mL), se ajustó a pH 7 con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para dar 2-amino-4-bromofenol (770 mg, 89%) como un sólido gris. LCMS: 188 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4,79 (s, 2H), 6,48 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H).

Una mezcla del producto 2-amino-4-bromofenol (500 mg, 2,66 mmoles), 1,2-dibromoetano (2,5 g, 13,3 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,84 g, 13,3 mmoles) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo en petróleo, 10% v/v) para dar 5-bromo-2-(2-bromoetoxi)bencenamina (250 mg, 37%) como un sólido amarillo. LCMS: 294 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,79 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,25 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,63 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

Una mezcla del producto 5-bromo-2-(2-bromoetoxi)bencenamina (250 mg, 0,848 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (234 mg, 1,695 mmoles) en DMF (5 mL) se agitó a 60°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se concentró para dar 6-bromo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina (170 mg, 94%) como un aceite amarillo. LCMS: 214 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,26 (m, 2H), 4,08 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,56 (m, 2H), 6,69 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H).

Una mezcla del producto 6-bromo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina (1,37 g, 6,4 mmoles), Boc<sub>2</sub>O (1,676 g, 7,68 mmoles), Et<sub>3</sub>N (970 mg, 9,6 mmoles), DMAP (78 mg, 0,64 mmoles) en THF (27 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL) y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto 0601-182 (1,3 g, 65%) como un aceite amarillo. LCMS: 258 [M-55]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,49 (s, 9H), 3,78 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,21 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H).

**Etapa 86b:** *Terc*-butil 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazina-4-carboxilato (Compuesto 0602-182)

El compuesto del título 0602-182 se preparó (1,4 g, 98%) como un aceite a partir de 0601-182 (1,16 g, 3,69 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,41 g, 5,54 mmoles), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 mg, 0,111 mmoles) y AcOK (1,09 g, 11,07 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 306 [M-55]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,27 (s, 12H), 1,49 (s, 9H), 3,79 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,23 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H).

**Etapa 86c:** Etil 2-(((2-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-182)

El compuesto *terc*-butil 6-(6-(((5-(etoxicarbonil)pirimidin-2-il)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]oxazina-4-carboxilato se preparó (250 mg, 58%) como un sólido amarillo a partir de 0504-54 (300 mg, 0,668 mmoles), 0602-182 (290 mg, 0,802 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (168 mg, 2,00 mmoles), (PH<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (23 mg, 0,0334 mmoles) en etanol (2,3 mL), tolueno (4 mL) y agua (1 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 648 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,52 (s, 9H), 3,26 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,83 (m, 2H), 3,92 (m, 4H), 4,28 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,88 (s, 2H).

A una disolución del compuesto anteriormente preparado (250 mg, 0,386 mmoles) en diclorometano (25 ml) se añadió CF<sub>3</sub>COOH (2,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 mL), agua (100 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para dar 0603-182 (200 mg, 95%) como un sólido amarillo. LCMS: 548 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 4,17 (m, 2H), 4,28

(q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,92 (s, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,56 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,88 (s, 2H).

**Etapa 86d:** 2-(((2-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 182)

5 El compuesto del título 182 se preparó (72 mg, 37%) como un sólido blanco a partir de 0603-182 (200 mg, 0,365 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (10 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 170-183°C. LCMS: 535 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,23 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 4,17 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,91 (s, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,57 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 11,01 (s, 1H).

10 **EJEMPLO 87: Preparación de 2-(((2-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 187)**

**Etapa 87a:** Terc-butil 5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato (Compuesto 0601-187)

15 A una disolución de 4-bromobenceno-1,2-diamina (3 g, 16 mmoles) en DMF (22 mL) se añadieron trimetil ortoformato (44 mL) y HCl conc. (1,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (200 mL) y se ajustó a pH7 con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para dar 5-bromo-1H-benzo[d]imidazol (3,25 g, 100%) como un sólido blanquecino. LCMS: 197 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,33 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J_1 = 7,6$  Hz,  $J_2 = 40$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 47,2$  Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 12,61 (d,  $J = 25,6$  Hz, 1H).

20 A una disolución del 5-bromo-1H-benzo[d]imidazol anteriormente preparado (3,25 g, 22,1 mmoles) en THF (65 mL) se añadieron Boc<sub>2</sub>O (5,79 g, 26,5 mmoles), Et<sub>3</sub>N (3,35, 33,15 mmoles) y DMAP (270 mg, 2,21 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con agua (200 mL), se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para dar 0601-187 (4,8 g, 98%) como un aceite. LCMS: 241 [M-55]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,65 (s, 9H), 7,57 (dd,  $J_1 = 8,4$  Hz,  $J_2 = 20$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 35,6$  Hz, 1H), 8,70 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H).

25 **Etapa 87b:** Terc-butil 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato (Compuesto 0602-187)

30 El compuesto del título 0602-187 se preparó (0,94 g, 81%) como un aceite incoloro a partir de 0601-187 (1 g, 3,37 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,28 g, 5,05 mmoles), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (82 mg, 0,101 mmoles) y AcOK (991 mg, 10,1 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 289 [M-55]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,32 (s, 12H), 1,65 (s, 9H), 7,65 (d,  $J = 7,2$  Hz, 0,5H), 7,74 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,97 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,37 (s, 0,5H), 8,69 (d,  $J = 18,8$  Hz, 1H).

**Etapa 87c:** Etil 2-(((2-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-187)

35 El compuesto 0603-187 se preparó (260 mg, 62%) como un sólido amarillo a partir de 0504-54 (300 mg, 0,668 mmoles), 0602-187 (276 mg, 0,8 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (168 mg, 2,00 mmoles), (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (23 mg, 0,0334 mmoles) en etanol (2,3 mL), tolueno (4 mL) y agua (1 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 531 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,30 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,29 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,32 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 12,59 (s, 1H).

40 **Etapa 87d:** 2-(((2-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 187)

45 El compuesto del título 187 se preparó (34 mg, 13%) como un sólido amarillo a partir de 0603-187 (260 mg, 0,49 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (10 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 231-239°C. LCMS: 518 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,25 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,65 (dd,  $J_1 = 8,4$  Hz,  $J_2 = 47,2$  Hz, 1H), 8,31 (m, 2H), 8,64 (d,  $J = 44,8$  Hz, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,09 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 12,59 (s, 1H).

**Ejemplo 88: Preparación de N-hidroxi-2-(metil((2-(2-metil-3H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 199)**

50 **Etapa 88a:** N,N'-(4-bromo-1,2-fenileno)diacetamida (Compuesto 0601-199)

A la disolución de 4-bromobenceno-1,2-diamina (1,87 g, 10 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (10,1 g, 100 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) se añadió CH<sub>3</sub>COCl (1,73 g, 22 mmoles) a 0 °C y se agitó durante 2 hr a 30 °C. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para dar 0601-199 (1,4 g, 52%) como un sólido amarillo. LCMS: 271 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,08 (d,  $J = 3,2$  Hz, 6H), 7,28 (m, 1H), 7,50

(d,  $J = 8,8\text{Hz}$ , 1H), 7,83 (s, 1H), 9,38 (d,  $J = 3,2\text{ Hz}$ , 2H).

**Etapa 88b:** N,N'-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-fenileno) diacetamida (Compuesto 0602-199)

5 El compuesto del título 0602-189 se preparó (1,0 g, 63%) como un sólido amarillo a partir de 0601-199 (1,4 g, 5,2 mmoles), bis(pinacolato)diboro (2,0 g, 7,8 mmoles), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (425 mg, 0,52 mmoles) y AcOK (1,53 g, 15,6 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 319 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,28 (s, 12H), 2,07 (d,  $J = 6,0\text{ Hz}$ , 6H), 7,41 (d,  $J = 8,0\text{ Hz}$ , 1H), 7,70 (d,  $J = 8,4\text{ Hz}$ , 1H), 7,79 (s, 1H), 9,36 (d,  $J = 9,6\text{ Hz}$ , 2H).

**Etapa 88c:** Etil 2-(metil((2-(2-metil-3H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-199)

10 El compuesto etil 2-(((2-(3,4-diacetamidofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)pirimidin-5-carboxilato se preparó (260 mg, 75%) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (261 mg, 0,58 mmoles), 0602-199 (240 mg, 0,75 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (147 mg, 1,8 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (41 mg, 0,058 mmoles) en tolueno (4 mL), etanol (2 mL) y agua (0,5 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 605 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,30 (m, 3H), 2,11 (s, 6H), 3,27 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,92 (m, 4H), 4,30 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,88 (m, 2H), 8,45 (m, 2H).

20 A la disolución del compuesto anteriormente preparado (360 mg, 0,6 mmoles) en THF (8 mL) se añadió HCl 6M (12 mL) y se agitó durante 10 hr a 40°C. La mezcla se ajustó a pH8 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado a 0°C, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (metanol en diclorometano, 2-5 v/v) para dar el compuesto del título 0603-199 (160 mg, 50%) como un sólido blanco. LC-MS: 545 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) □ δ 1,38 (t,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 3H), 2,60 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,85 (m, 4H), 4,01 (m, 4H), 4,36 (q,  $J = 7,2\text{ Hz}$ , 2H), 5,18 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,60 (d,  $J = 8,0\text{ Hz}$ , 1H), 8,36 (d,  $J = 8,4\text{ Hz}$ , 1H), 8,67 (s, 1H), 8,92 (s, 2H).

25 **Etapa 88d:** N-hidroxi-2-(metil((2-(2-metil-3H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 199)

30 El compuesto del título 199 se preparó (38 mg, 24%) como un sólido blanco a partir de 0603-199 (160 mg, 0,30 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (20 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 230-233 °C. LCMS: 532 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) □ δ 2,51 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 3,93 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,50 (dd,  $J = 42,8, 8,4\text{ Hz}$ , 1H), 8,25 (t,  $J = 8,8\text{ Hz}$ , 1H), 8,48 (d,  $J = 42,8\text{ Hz}$ , 1H), 8,76 (s, 2H), 9,09 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 12,33 (s, 1H).

**Ejemplo 89: Preparación de N-hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 186)**

**Etapa 89a:** 5-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (Compuesto 0601-186)

35 Una mezcla de 4-bromobenceno-1,2-diamina (3,74 g, 20 mmoles), CDI (3,9 g, 24 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó durante 1 hr a 40°C. La mezcla se filtró y se lavó con éter de petróleo y diclorometano para obtener el compuesto 0601-186 (3,0 g, 70%) como un sólido blanco. LCMS: 213 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,86 (d,  $J = 8,0\text{ Hz}$ , 1H), 7,06(m, 1 H), 7,08 (m, 1H), 10,77 (s, 2H).

**Etapa 89b:** 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (Compuesto 0602-186)

40 El compuesto del título 0602-186 se preparó (340 mg, 21%) como un sólido amarillo a partir de 0601-186 (1,3 g, 6 mmoles), bis(pinacolato)diboro (2,3 g, 9 mmoles), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (490 mg, 0,6 mmoles) y AcOK (1,8 g, 18 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 261 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,27 (s, 12H), 6,91 (d,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 1H), 7,17 (s, 1 H), 7,28 (d,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 1H), 10,65 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

45 **Etapa 89c:** Etil 2-(metil((4-morfolino-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-186)

50 El compuesto del título 0603-186 se preparó (214 mg, 68%) como un sólido blanco a partir de 0504-54 (261 mg, 0,58 mmoles), 0602-186 (197 mg, 0,75 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (147 mg, 1,8 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (41 mg, 0,058 mmoles) en tolueno (4 mL), etanol (2 mL) y agua (0,5 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 547 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,30 (t,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 3H), 3,27 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 4,28 (q,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 2H), 5,23 (s, 2H), 6,99 (d,  $J = 8,0\text{ Hz}$ , 1H), 7,46 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,08 (d,  $J = 9,2\text{ Hz}$ , 1H), 8,88 (s, 2H), 10,71 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

**Etapa 89d:** N-hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 186)

5 El compuesto del título 186 se preparó (75 mg, 36 %) como un sólido blanco a partir de 0603-186 (214 mg, 0,40 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (20 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f. 272-275°C. LCMS: 534 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,23 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H), 10,71 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

**Ejemplo 90: Preparación de N-hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-(2-oxoindolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 194)**

10 **Etapa 90a:** 5-Bromoindolin-2-ona (Compuesto 0601-194)

15 A una mezcla de 5-bromoindol-2,3-diona (2,25 g, 10 mmoles), etilenglicol (45 mL) e hidrato de hidrazina (1,06 g, 21,10 mmoles) se añadió KOH (1,68 g, 30 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada con hielo y la mezcla se ajustó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 12N y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua (5 mL) y se secó para obtener el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (metanol en diclorometano, 0,5% v/v) para dar 0601-194 (785 mg, 37%) como un sólido amarillo. LCMS: 214 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,51 (s, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 10,49 (s, 1H).

**Etapa 90b:** 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (Compuesto 0602-194)

20 El compuesto del título 0602-194 se preparó (323 mg, 83%) como un sólido amarillo a partir de 0601-194 (317 mg, 1,5 mmoles), bis(pinacolato)diboro (572 mg, 2,25 mmoles), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (126 mg, 0,15 mmoles) y AcOK (441 mg, 4,5 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 260 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,27 (s, 12H), 3,46 (s, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 10,54 (s, 1H).

25 **Etapa 90c:** Etil 2-(metil((4-morfolino-2-(2-oxoindolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-194)

30 El compuesto del título 0603-194 se preparó (350 mg, 80%) como un sólido amarillo a partir de 0504-54 (358 mg, 0,80 mmoles), 0602-194 (207 mg, 0,80 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (522 mg, 1,60 mmoles) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (65 mg, 0,08 mmoles) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (0,2 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 546 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 4,29 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,88 (s, 2H), 10,59 (s, 1H).

**Etapa 90d:** N-hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-(2-oxoindolin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 194)

35 El compuesto del título 194 se preparó (85 mg, 25%) como un sólido blanco a partir de 0603-194 (350 mg, 0,64 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (7,5 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f.: 270°C (descompuesto). LCMS: 533 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,24 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,77 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 8,26 (m, 2H), 8,76 (s, 2H), 10,52 (s, 1H).

40 **EJEMPLO 91: Preparación de N-hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 196)**

**Etapa 91a:** 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Compuesto 0602-196)

45 El compuesto del título 0602-196 se preparó (400 mg, 30%) como un sólido amarillo a partir de 4-bromopirazol (1 g, 6,8 mmoles), bis(pinacolato)diboro (2,6 g, 10,2 mmoles), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (166 mg, 0,2 mmoles) y AcOK (g, 20,4 mmoles) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0602-107 (Ejemplo 34). LCMS: 195 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,25 (s, 12H), 7,93 (s, 2H), 13,09 (s, 1H).

**Etapa 91b:** Etil 2-(metil((4-morfolino-2-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-196)

50 El compuesto del título 0603-196 se preparó (150 mg, 47%) como un sólido amarillo a partir de 0504-54 (300 mg, 0,67 mmoles), 0602-196 (259 mg, 1,33 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (168 mg, 2,0 mmoles), (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (23 mg, 0,03 mmoles) en tolueno (5 mL), etanol (3 mL) y agua (1,3 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 481 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,30 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 3,88 (m, 4H), 4,28 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 13,07(s,1H).

**Etapla 91c:** N-hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 196)

5 El compuesto del título 196 se preparó (59 mg, 41%) como un sólido amarillo a partir de 0603-196 (150 mg, 0,31 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (8 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f.: 214-217°C. LCMS: 468 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,23 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 13,07 (s, 1H).

**EJEMPLO 92: Preparación de N-hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-(1H-pirrol-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino) pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 197)**

10 **Etapla 92a:** 3-Bromo-1-(trisisopropilsilil)-1H-pirrol (Compuesto 0601-197)

Una disolución de *n*-BuLi en THF (2,5 M, 19,6 mL, 49 mmoles) se añadió a una disolución agitada de pirrol (3 g, 44,7 mmoles) en THF anhidro (20 mL) a -78 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 10 min. La mezcla se enfrió de nuevo hasta -78°C, y se añadió clortrisisopropilsilano (10,5 g, 44,7 mmoles) por gotas con agitación. Después, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. adicionales, se diluyó con agua (200 mL), se extrajo con éter (200 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para dar 1-(trisisopropilsilil)-1H-pirrol crudo (11 g, 100%) como un aceite. LCMS: 224 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,98 (m, 18H), 1,40 (m 3H), 6,20 (m, 2H), 6,80 (m, 2H).

20 A una disolución del 1-(trisisopropilsilil)-1H-pirrol anteriormente preparado (5,85 g, 26,2 mmoles) en THF (50 mL) se añadió NBS (4,66 g, 26,2 mmoles) a -78°C y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 h. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h adicional. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (petróleo) para dar el compuesto 0601-197 (6,8 g, 63%) como un aceite incoloro. LCMS: 302 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,98 (m, 18H), 1,47 (m 3H), 6,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,89 (m, 1H).

25 **Etapla 92b:** Ácido 1-(trisisopropilsilil)-1H-pirrol-3-ilborónico (Compuesto 0602-197)

Una disolución de *n*-BuLi en THF (2,5 M, 1,58 mL, 3,96 mmoles) se añadió a una disolución agitada de 0601-197 (1 g, 3,31 mmoles) en THF anhidro (20 mL) a -78 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min. A la mezcla se añadió trimetil borato (687 mg, 6,6 mmoles) por gotas. Después la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h adicional. La mezcla se diluyó con agua (200 mL), se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para dar el compuesto crudo 0602-197 (280 mg, 32%) como un aceite que se usó en la siguiente etapa directamente sin más purificación. LCMS: 268 [M+1]<sup>+</sup>.

35 **Etapla 92c:** Etil 2-(metil((4-morfolino-2-(1H-pirrol-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-197)

El compuesto del título 0603-197 se preparó (260 mg, 81%) como un sólido amarillo a partir de 0504-54 (300 mg, 0,67 mmoles), 0602-197 (0,8 g), NaHCO<sub>3</sub> (168 mg, 2,0 mmoles), (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (23 mg, 0,03 mmoles) en tolueno (5 mL), etanol (3 mL) y agua (1 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 480 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,71 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 4,27 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 11,07 (s, 1H).

40 **Etapla 92d:** N-Hidroxi-2-(metil((4-morfolino-2-(1H-pirrol-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)amino)pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 197)

El compuesto del título 197 se preparó (63 mg, 25%) como un sólido amarillo a partir de 0603-197 (260 mg, 0,54 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (10 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1). p.f.: 175-189°C. LCMS: 467 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,21 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 3,83 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 8,73 (m, 2H), 9,05 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 11,11 (s, 1H).

**Ejemplo 93: Preparación de 2-((2-(4-aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 211)**

50 **Etapla 93a:** Etil 2-((2-(4-aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)pirimidin-5-carboxilato (Compuesto 0603-211)

El compuesto del título 0603-211 se preparó (65 mg, 22%) como un sólido amarillo a partir de 0504-53 (256 mg, 0,59 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2il)fenilamina (155 mg, 0,71 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (577 mg, 1,77 mmoles) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (48 mg, 0,06 mmoles) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (0,2 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 0603-107 (Ejemplo 34). LCMS: 492 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ



1,29 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 4,27 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 4,87 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,60 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,83 (m, 3H).

**Etapa 93b:** 2-((2-(4-aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metilamino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida (Compuesto 211)

- 5 El compuesto del título 211 se preparó (28 mg, 45%) como un sólido amarillo a partir de 0603-211 (65 mg, 0,13 mmoles) y disolución de hidroxilamina en metanol recién preparada (6 mL) usando un procedimiento similar al descrito para el compuesto 3 (Ejemplo 1), p.f.: 217-223°C. LCMS: 479 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3,76 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 4,84 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,60 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 8,90 (m, 2H), 8,51 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,66 (s, 2H), 9,05 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

#### 10 Ensayos Biológicos:

Los siguientes ensayos se emplean para determinar la  $CI_{50}$  de compuesto de la presente invención ya que identifica inhibidores de PI3 quinasas:

(a) Un ensayo in vitro que determina la capacidad del compuesto de prueba para inhibir PI3K $\alpha$ .

- 15 La actividad de PI3K $\alpha$  se midió utilizando un ensayo de polarización de fluorescencia. PI3K $\alpha$ , un complejo de p110 $\alpha$  humana de longitud íntegra recombinante etiquetada con histidina N-terminal y p85 $\alpha$  humana de longitud íntegra recombinante sin etiquetar se coexpresaron en un sistema de expresión celular Sf9 infectado con Baculovirus. (No. de Acceso GenBank para p110 $\alpha$ , U79143; para p85 $\alpha$ , XM\_043865). Las proteínas se purificarón por cromatografía de afinidad en una etapa utilizando glutatión-agarosa. Se realizó un ensayo de competencia para medir la cantidad de PIP3 generado a partir de PIP2 en la presencia de PI3K $\alpha$  purificado recombinante (p110 $\alpha$ /p85 $\alpha$ ). PI3K  $\alpha$  se incubó con 10  $\mu$ M sustrato PIP2 en el tampón de reacción (HEPES 20 mM, pH 7,5, NaCl 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 4 mM, DTT 2 mM, ATP 10  $\mu$ M y DMSO 1%) durante 1 hora a 30°C. El producto reacción después se mezcló con una proteína detectora de PIP3 y la sonda PIP3 fluorescente. Los valores de polarización (mP) disminuyen conforme el enlace de la sonda fluorescente al detector PIP3 se desplaza por PIP3 producido por la actividad enzimática y aumenta la cantidad de la sonda fluorescente no ligada en la mezcla. Se determinó el valor de grados de polarización (mP) utilizando lector de microplacas con sustracción de fondo.

(b) Un ensayo in vitro que determina la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir PI3K $\beta$ .

- 30 Se midió la actividad de PI3K $\beta$  utilizando un ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia en tiempo resuelto (TR-FRET) utilizando tecnología de fluorescencia en tiempo resuelto homogénea (HTRF). PI3K $\beta$ , un complejo de p110 $\beta$  humana de longitud íntegra recombinante etiquetado con histidina N-terminal y p85 $\alpha$  humana de longitud íntegra recombinante no etiquetado fueron co expresados en un sistema de expresión celular Sf21 infectado con Baculovirus (No. de Acceso GenBank para p110 $\beta$ , NM\_006219; para p85 $\alpha$ , XM\_043865). Las proteínas se purificaron por cromatografía de afinidad de una etapa utilizando glutatión-agarosa. Se realiza un ensayo de competencia para medir la cantidad de PIP3 generado a partir de PIP2 en la presencia de PI3Kbeta purificado recombinante (p110 $\beta$ /p85 $\alpha$ ). PI3K $\beta$  se incubó con 10  $\mu$ M sustrato PIP2 en el tampón de reacción (HEPES 20 mM, pH 7,5, NaCl 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 4 mM, DTT2 mM, ATP 10  $\mu$ M y DMSO 1%) durante 30 minutos a 30°C. El producto de reacción después se mezcló con una proteína detectora de PIP3, anticuerpo etiquetado con europio, sonda PIP3 etiquetada con biotina y estreptavidina etiquetada con alofococianina. Se forma un complejo sensor para generar una señal TR-FRET estable en la mezcla de reacción. Esta intensidad de señal disminuye conforme se desplaza la unión de la sonda marcada con biotina al detector de PIP3 por PIP3 producido por la actividad enzimática y se incrementa la cantidad de sonda PIP3 etiquetada con biotina no ligada en la mezcla. La señal TR-FRET se determinó utilizando lector de microplacas con sustracción de fondo.

(c) Un ensayo in vitro que determina la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir PI3K $\delta$ .

- 45 La actividad de PI3K $\delta$  se midió utilizando un ensayo de polarización de fluorescencia. PI3K $\delta$ , un complejo de p110 $\delta$  humana de longitud íntegra recombinante etiquetado con histidina N-terminal y p85 $\alpha$  humana de longitud íntegra recombinante no etiquetado se co-expresaron en un sistema de expresión celular Sf9 infectado con Baculovirus. (No. de Acceso GenBank para p110 $\delta$ , NM\_005026). Las proteínas se purificaron por cromatografía de afinidad en una etapa utilizando glutatión-agarosa. Se realiza ensayo de competencia para medir la cantidad de PIP3 generado a partir de PIP2 en la presencia de PI3K $\delta$  purificado recombinante (p110 $\delta$ /p85 $\alpha$ ). PI3K $\delta$  se incubó con 10  $\mu$ M sustrato PIP2 en el tampón de reacción (HEPES 20 mM (pH 7,5), NaCl 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 4 mM, DTT 2 mM, ATP 10  $\mu$ M y DMSO 1%) durante 1 hora a 30°C. El producto reacción después se mezcló con una proteína detectora de PIP3 y la sonda de PIP3 fluorescente. Los valores de polarización (mP) disminuyen conforme el enlace de la sonda fluorescente al detector PIP3 se desplaza por PIP3 producido por actividad enzimática y aumenta la cantidad de sonda fluorescente no ligada en la mezcla. El valor de grados de polarización (mP) se determinó utilizando lector de microplacas con sustracción de fondo.

- 55 (d) Un ensayo in vitro que determina la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir PI3K $\gamma$ .

La actividad de PI3K $\gamma$  se midió utilizando un ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia en

tiempo resuelto (TR-FRET) empleando tecnología de fluorescencia en tiempo resuelto homogénea (HTRF). P13K $\alpha$  humana y etiquetada con histidina N-terminal se expresó en un sistema de expresión celular Sf9 infectado con Baculovirus. (Acceso GenBank AF327656). Las proteínas se purifican por cromatografía de afinidad en una etapa utilizando glutatión-agarosa. Se realizó un ensayo de competencia para medir la cantidad de PIP3 generado a partir de PIP2 en la presencia de PI3K $\gamma$  (p120 $\gamma$ ) recombinante purificado. PI3K $\gamma$  (2 nM) se incubó con 10  $\mu$ M sustrato PIP2 en el tampón de reacción (HEPES 20 mM, pH 7,5, NaCl 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 4 mM, DTT 2 mM, ATP 10  $\mu$ M y DMSO 1%) durante 30 minutos a 30°C. El producto de reacción después se mezcló con una proteína detectora de PIP3, anticuerpo etiquetado con europio, sonda PIP3 etiquetada con biotina y estreptavidina etiquetada con alofococianina. Se forma un complejo sensor para generar una señal TR-FRET estable en la mezcla de reacción. Esta intensidad de señal disminuye conforme la unión de la sonda etiquetada con biotina al detector de PIP3 se desplaza por PIP3 producido por actividad enzimática y aumenta la cantidad de sonda PIP3 etiquetada con biotina no unida en la mezcla. La señal TR-FRET se determinó utilizando lector de microplacas con sustracción de fondo.

(e) Un ensayo *in vitro* que determina la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir actividad enzimática HDAC.

La actividad inhibidora de HDAC se estimó utilizando el sistema Biomol Color de Lys (AK-500, Biomol, Plymouth Meeting, PA). Brevemente, extractos nucleares de células HeLa se emplearon con una fuente de HDACs. Diferentes concentraciones de los compuestos de prueba se diluyeron de manera seriada en dimetilsulfóxido (DMSO) y se añadieron a extractos nucleares de células HeLa en la presencia de un sustrato artificial colorimétrico. La condición de ensayo final contenía Tris/Cl 50 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM y MgCl<sub>2</sub> 1 mM. Se llevan a cabo reacciones a temperatura ambiente (25°C) durante 1 hora antes de la adición de revelador para la terminación. Se mide la actividad enzimática relativa en el lector de microplacas WALLAC Victor II 1420, como intensidad de fluorescencia (excitación: 350-380 nm; emisión: 440-460 nm). Los datos se analizaron utilizando GraphPad Prism (v4.0a) con un ajuste de curva de dosis-respuesta sigmoideal para cálculo de CI<sub>50</sub>.

(f) Un ensayo *in vitro* que determina la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la proteína quinasa serina/treonina mTor.

La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad mTor se ensayó utilizando un ensayo de radioisótopo estándar para quinasa. Brevemente, mTor humano de longitud íntegra recombinante etiquetado con FLAG, (No. de Acceso GenBank NM\_004958) se expresó utilizando el sistema de expresión de baculovirus en células Sf21 y se purificó empleando columna de afinidad de anticuerpo. La enzima purificada se incubó con fragmento c-terminal de p70S6K como su sustrato en la presencia de ATP. Se incluyeron trazadores p33 ATP en el ensayo para supervisar la actividad enzimática. La condición de ensayo final fue con HEPES 50 mM pH 7,5, EGTA 1 mM, Tween 20 0,01%, 2 mg/ml de sustrato, cloruro de manganeso 3 mM y 70 $\mu$ M de ATP y se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después, la reacción se paró por la adición de disolución de ácido fosfórico 3%. Se aplicaron 10  $\mu$ l de la reacción sobre un P30 filtermat y se lavaron tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secado y conteo de centelleo. Se añadieron diferentes concentraciones de compuestos a la reacción para estimar la actividad de los compuestos para inhibir la quinasa mTor. Se calcularon las CI<sub>50</sub> utilizando el software Prism con ajuste de curva de respuesta-dosis sigmoideal.

La TABLA B siguiente lista los compuestos representativos de la invención y su actividad en los ensayos HDAC, PI3K y m-TOR. En esos ensayos se emplearon las siguientes gradaciones: I > 10  $\mu$ M, 10  $\mu$ M  $\geq$  II  $\geq$  1  $\mu$ M, 1  $\mu$ M  $\geq$  III  $\geq$  0,1  $\mu$ M, y IV < 0,1  $\mu$ M para CI<sub>50</sub>.

TABLA B

Compuesto No.	HDAC	PI3K $\alpha$	PI3K $\beta$	PI3K $\gamma$	PI3K $\delta$	m-TOR
3	IV	I				
4	IV	I				
5	IV	I				
7	III	III				
8	IV	I				
9	IV	I				
11	II					
12	III	IV				
13	III	III				
14	IV	IV	IV	IV	III	II
15	IV	III				I
16	III	IV				II
18	IV	III				
19	IV	III				
20	IV	III				
30	III	I				
31	III	I				
32	III	I				
34	III	I				
35	IV	I				
36	IV	I				
41	IV	III				
42	IV	II				
43	IV	II				II
44	III	IV				
45	I	IV				
46	II	III				
48	IV	IV				
49	III	IV				
50	IV	IV				
51	III	IV				
53	IV	IV	IV	IV	IV	
54	IV	IV	IV	IV	IV	

ES 2 550 032 T3

60	IV	I				
61	IV	I				
62	IV	I				
63	IV	I				
65	IV	III				
66	IV	III				
67	IV	III				
68	IV	III				
69	IV	IV				II
70	IV	IV				III
71	IV	III				
73	IV	III				
74	IV	III				
75	III	IV				
76	IV	IV				
78	IV	III				
79	IV	IV				
80	III	IV				
81	II	IV				
83	II	III				
84	IV	IV				
85	IV	III				
86	IV	IV	IV			
87	IV	IV				II
88	III	IV				
89	IV	IV				II
90	IV	IV				
91	IV	IV				
92	IV	IV				
93	III	III				
94	IV	IV				
95	III	IV				
96	IV	IV				
97	IV	IV				
98	IV	IV				

ES 2 550 032 T3

99	IV	IV				III
101	I	III				III
102	III	III				III
103	IV	III				
104	III	IV				
105	III	I				
106	II	IV				
107	IV	II				
108	IV	II				
109	IV	IV				III
110	IV	IV				IV
112	IV	IV				
114	IV	III				
115	IV	IV				IV
116	IV	IV				IV
117	IV	IV				II
119	IV	IV				
120	IV	IV				III
121	IV	IV				II
122	IV	IV				
124	IV	IV				
125	IV	IV				
129	IV	I				
130	IV	III				
131	IV	I				
132	IV	IV				IV
133	IV	III				
134	IV	III				
135	IV	III				
136		I				I
137	IV	II				
138	IV	IV				IV
139	IV	III				
140	IV	III				
141	IV	III				

ES 2 550 032 T3

142	IV	III				III
143	IV	III				
144	IV	II				
146	IV	I				
147	IV	I				
148	IV	I				
149	IV	I				
150	IV	IV				IV
151	IV	I				
152	IV	I				
153	IV	I				
154	IV	I				
155	IV	I				
156	IV	III				
157	IV	IV				IV
158	IV	I				
159	IV	II				
160	IV	I				
161	IV	III				
162	IV	II				
163	IV	III				
164	IV	IV				
165	IV	I				
166	IV	I				
167	IV	III				
168	IV	II				
176	IV	III				
177	IV	I				
178	IV	I				I
181	IV	II				I
182	IV	II				
183	IV	I				I
184	IV	II				III
186	IV	I				
187	IV	IV				

191	IV					
192	IV	III				
193	IV	I				
194	IV	I				
196	IV	III				
197	IV	IV				
199	IV	IV				
200	IV	I				
201	IV	III				
202	IV	III				
203	III	III				
204	III	III				
206	IV	III				
207	IV	III				
209	IV	I				
210	III	III				
211	IV	III				
214	IV					
215	IV	III				

#### Ensayo de Proliferación Celular:

- 5 Se sembraron en placas líneas de células de cáncer a 5.000 a 10.000 por pocillo en placas de fondo plano de 96 pocillos con diversas concentraciones de compuestos. Las células se incubaron con los compuestos durante 72 horas en la presencia de suero bovino fetal al 0,5%. Se tiene acceso a inhibición de crecimiento por ensayo de contenido de trifosfato de adenosina (ATP) usando el equipo Perkin Elmer ATPlite. ATPlite es un sistema de supervisión de ATP con base en luciferasa de luciérnaga. Brevemente, se añadieron 25 µl de disolución de lisis de células de mamífero a 50 µl de medio de cultivo libre de rojo fenol por pocillo para lisar las células y estabilizar el ATP. Se añadieron 25µl de disolución de sustrato al pocillo y subsecuentemente se midió la luminiscencia.
- 10 La TABLA C siguiente lista los compuestos representativos de la invención y su actividad antiproliferativa en ensayos basados en células. En estos ensayos, se emplea la siguiente gradación: I > 10 µM, 10 µM ≥ II ≥ 1 µM, 1 µM ≥ III ≥ 0,1 µM, y IV < 0,1 µM para CI<sub>50</sub>.

**TABLA C**

Compuesto No.	HCT-118	BT-474	Sk-Mel-28	H1993
53	III	IV	III	III
54	IV	IV	IV	IV
69	IV	IV	IV	IV
70	IV	IV	IV	IV
75	III	III	III	III
76	III	III	III	III

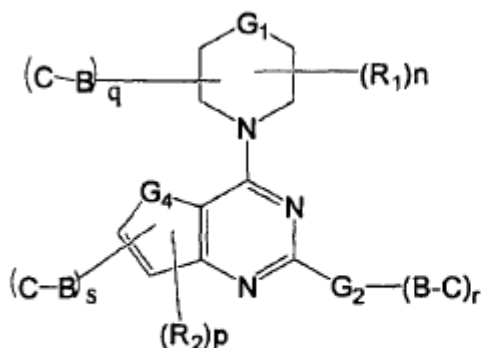
86	III	III	II	
87	III	II	III	II
90	IV	III		II
91	II	II		I
92	IV	IV	III	
99	I	III	III	I
109	IV	IV		IV
110	IV	IV	IV	IV
115	IV	IV	IV	IV
116	IV	IV	IV	IV
117	IV	IV	IV	IV
125	IV	IV	III	III
132	IV	IV	IV	IV
138	IV	IV	IV	IV
150	IV	IV	IV	IV

5 La bibliografía de patentes y científica referida aquí, establece el conocimiento que está disponible para los expertos en la técnica. Todas las patentes de los Estados Unidos y las solicitudes de patentes de los Estados Unidos publicadas o no publicadas aquí citadas, se incorporan por referencia. Todas las patentes y solicitudes de patentes extranjeras publicadas citadas aquí, se incorporan por referencia. Todas las demás referencias, documentos, manuscritos y bibliografía científica publicadas citadas aquí, se incorporan por referencia.

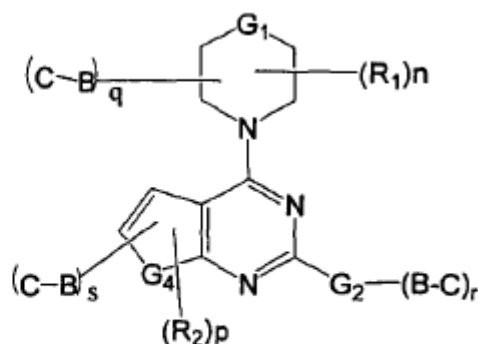


REIVINDICACIONES

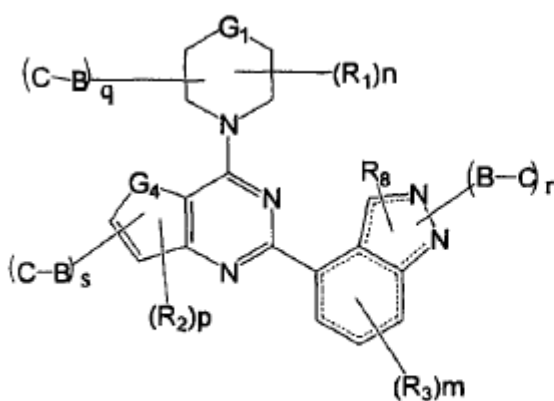
1. Un compuesto representado por la fórmula (IV), (V), (VI) o (VII):



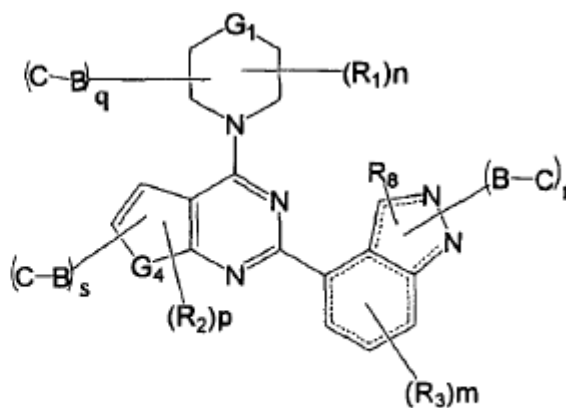
Fórmula IV



Fórmula V



Fórmula VI



Fórmula VII,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, en donde

----- representa un enlace sencillo o doble;

B es alquilo lineal o ramificado, alqueno, alquino, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, heterociclilalquilo, heterociclilalqueno, heterociclilalquino, arilo, heteroarilo, heterocicilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilarilalquilo, alquilarilalqueno, alquilarilalquino, alquenilarilalquilo, alquenilarilalqueno, alquenilarilalquino, alquilheteroarilalquilo, alquilheteroarilalqueno, alquilheteroarilalquino, alquilheteroarilalquilo, alquilheteroarilalqueno, alquilheteroarilalquino, alquilheterociclilalquilo, alquilheterociclilalqueno, alquilheterociclilalquino, alquilheterociclilalquilo, alquilheterociclilalqueno, alquilheterociclilalquino, alquilheterociclilalquilo, alquilheterociclilalqueno, alquilheterociclilalquino, alquilheterociclilalquilo, alquilheterociclilalqueno, alquilheterociclilalquino, alquilheteroarilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilo, en donde uno o más metilenos pueden estar interrumpidos o terminados por O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, N(R<sub>8</sub>), C(O), arilo, heteroarilo, o heterocíclico;

s es 1;

q y r son cada uno 0;

20 n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

p es 0, 1 ó 2;

G<sub>1</sub> es CHR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>10</sub> o NS(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>;

G<sub>2</sub> es arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

cada  $R_1$  y  $R_2$  es seleccionado independientemente de hidroxilo, amino, halógeno, alcoxi, alquilamino, dialquilamino,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ , sulfonilo, acilo, alifático, arilo, heteroarilo y heterocíclico;

cada  $R_8$  es independientemente hidrógeno, acilo, o alifático;

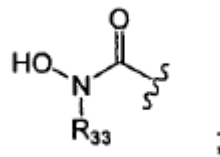
5  $R_{10}$  se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, sulfonilo, acilo, alifático, arilo, heteroarilo, y heterocíclico;

$m$  es 0, 1, 2 ó 3;

$G_4$  es S o O;

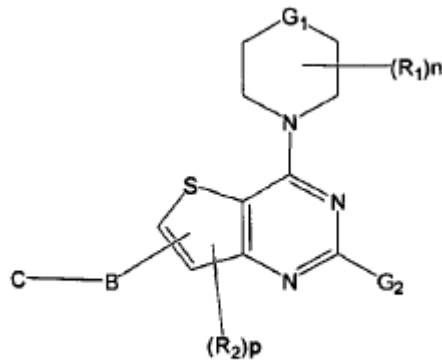
cada  $R_3$  es seleccionado independientemente de hidroxilo, amino, halógeno, alcoxi, alquilamino, dialquilamino,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ , sulfonilo, acilo, alifático, alifático sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico; y

10 C es

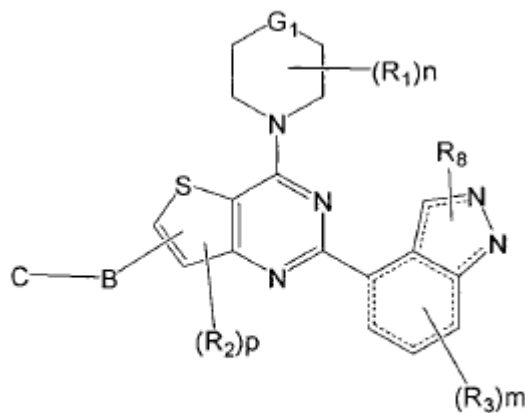


en donde  $R_{33}$  se selecciona de hidrógeno y alquilo- $C_1-C_8$ .

2. Un compuesto de la reivindicación 1, representado por la fórmula (XIV) o (XVI):



Fórmula XIV

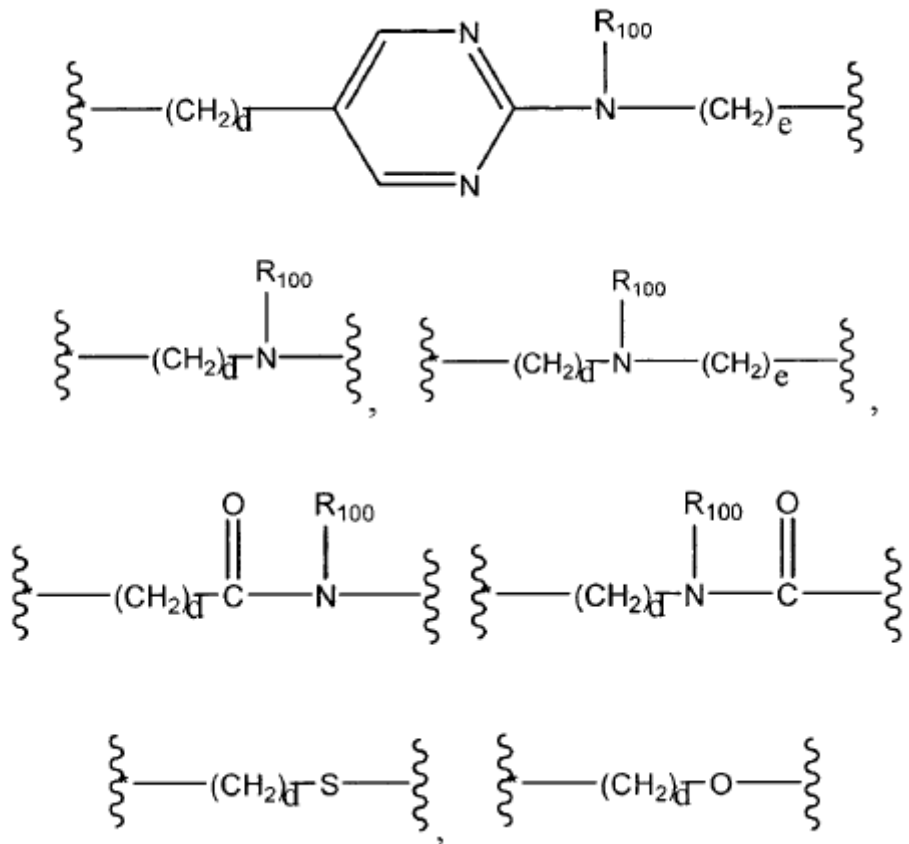


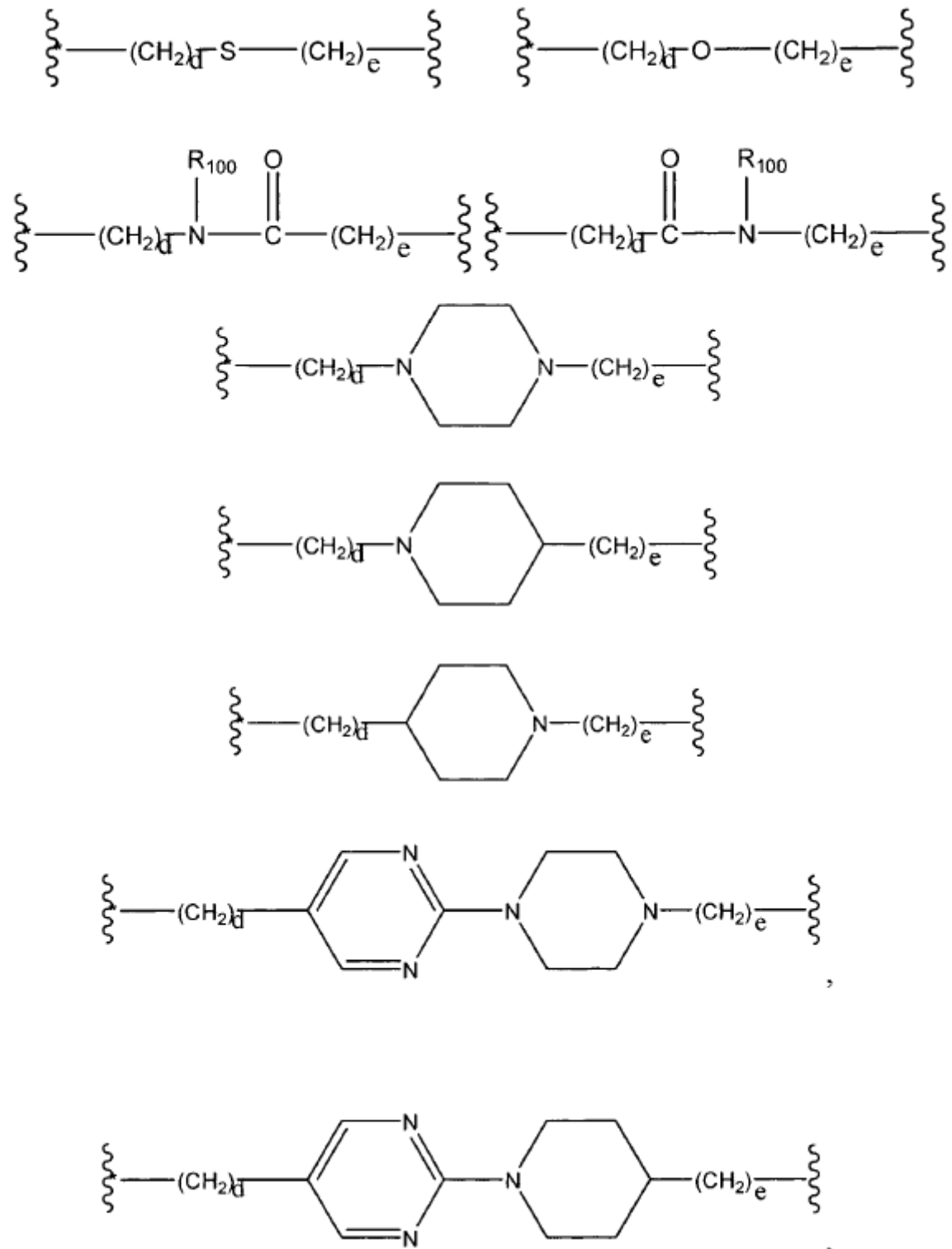
Fórmula XVI

15

en donde  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $p$ , B, C,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , y  $R_8$  son como se han definido en la reivindicación 1.

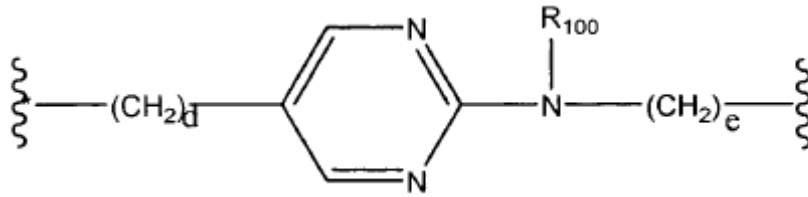
3. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2 donde B es





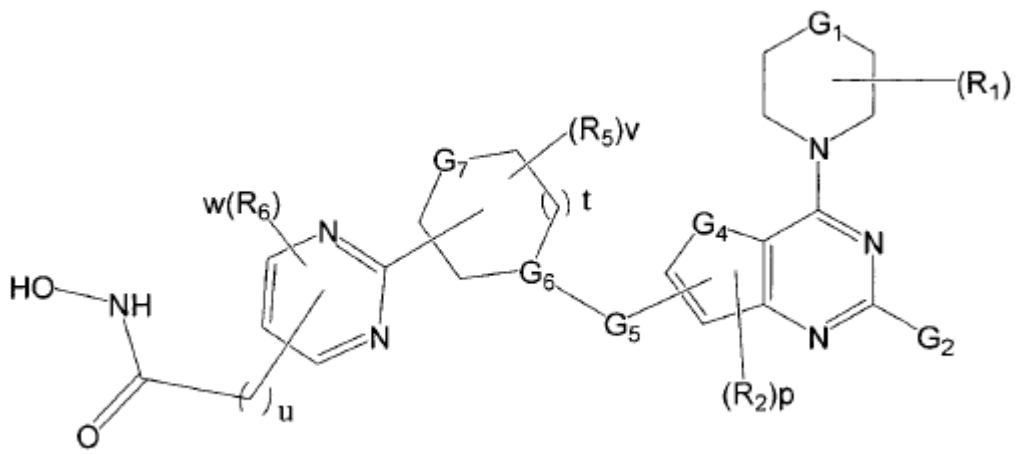
en donde d y e son independientemente 0 a 8; y R<sub>100</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

4. El compuesto de la reivindicación 2, donde B es

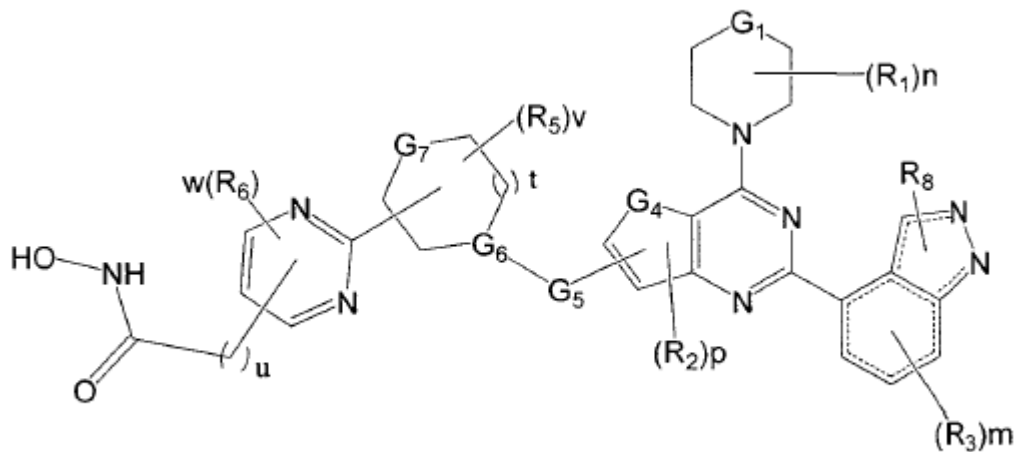


en donde  $R_{100}$  es hidrógeno o metilo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 representado por la fórmula XXII o XXIII;



Fórmula XXII



Fórmula XXIII,

5

en donde  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_8$  son como se han definido en la reivindicación 1;

$t$ ,  $v$  y  $w$  son independientemente 0, 1, 2 ó 3;

$u$  es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

$m$  es 0, 1, 2 ó 3;

10

$G_4$  es S o O;

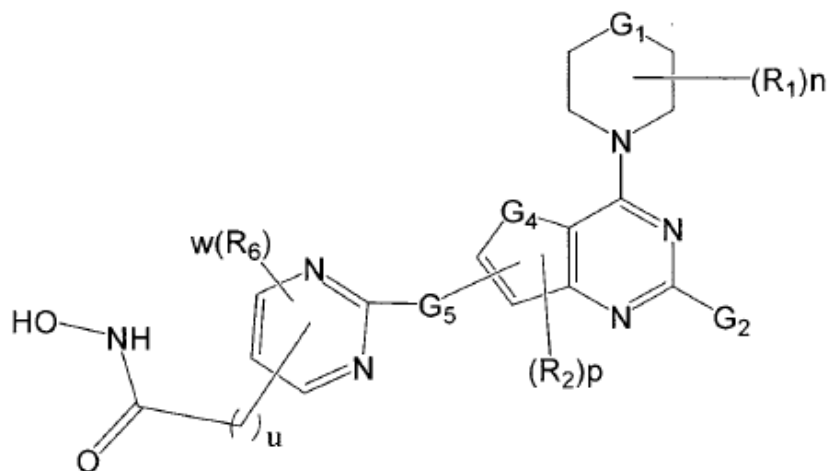
G<sub>5</sub> está ausente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> interrumpido por uno o más O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, N(R<sub>8</sub>), C(O);

G<sub>6</sub> es CR<sub>1</sub> o N,

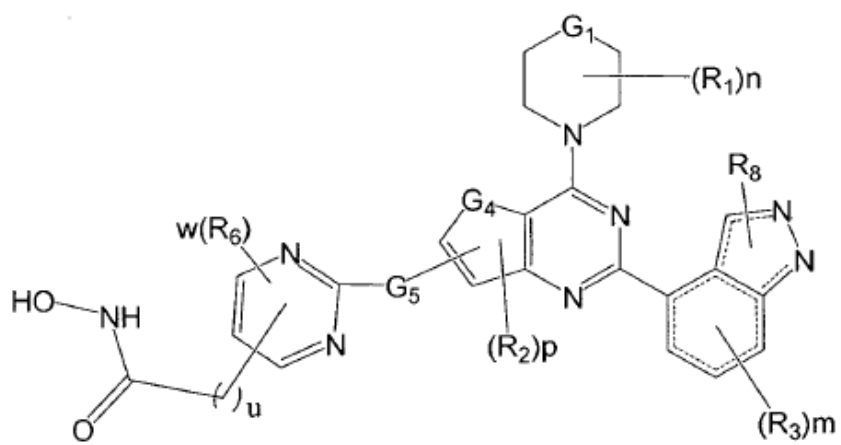
G<sub>7</sub> es -CHR<sub>1</sub>, -NR<sub>8</sub>, S o O; y

5 R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente seleccionados de hidroxilo, amino, halógeno, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, sulfonilo, acilo, alifático, arilo, heteroarilo y heterocíclico.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 representado por la fórmula XXIV o XXV:



Fórmula XXIV



Fórmula XXV

en donde G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, n, p, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>8</sub> son como se han definido en la reivindicación 1;

w y m son cada uno independientemente 0, 1, 2 ó 3;

10 u es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

G<sub>4</sub> es S o O;

G<sub>5</sub> está ausente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> interrumpido por uno o más O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, N(R<sub>8</sub>), C(O);

15 cada R<sub>3</sub> se selecciona de hidroxilo, amino, halógeno, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, sulfonilo, acilo, alifático, alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido; y

cada  $R_6$  se selecciona de ausente, hidrógeno, hidroxilo, amino, halógeno, alcoxi, alquilamino, dialquilamino,  $CF_3$ , CN,  $NO_2$ , sulfonilo, acilo, alifático, alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido.

7. El compuesto de la reivindicación 6 representado por la fórmula XXIV, en donde

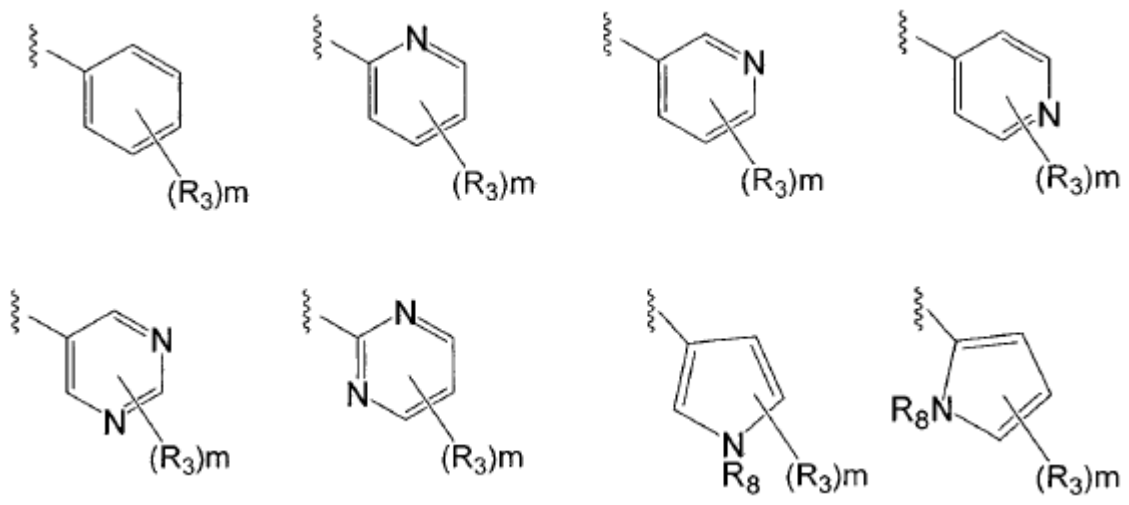
5  $G_1$  es O

$G_2$  es fenilo, piridilo, pirimidilo, indazolilo, pirrolilo o bencimidazolilo opcionalmente sustituido;

$G_5$  es  $-N(R_8)$ -alquilo- $C_{1-4}$ ; y

u es O.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde  $G_2$  se selecciona del grupo siguiente:



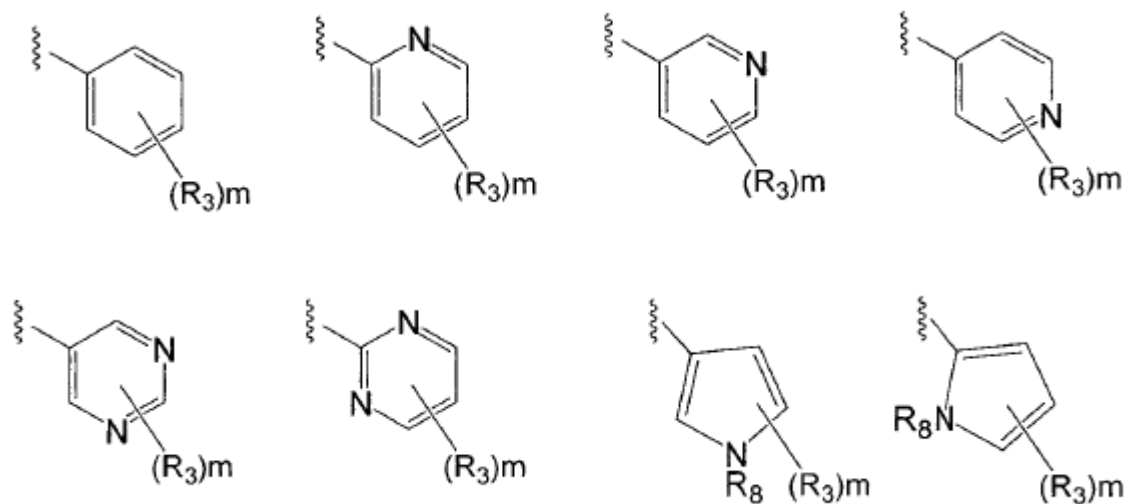
10

en donde cada  $R_3$  se selecciona de hidroxilo, amino, halógeno, alcoxi, alquilamino, dialquilamino,  $CF_3$ , CN,  $NO_2$ , sulfonilo, acilo, alifático, arilo, heteroarilo y heterocíclico;

m es 0, 1, 2 ó 3; y

$R_8$  es independientemente hidrógeno, acilo o alifático.

15 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde  $G_2$  se selecciona del grupo siguiente:



en donde m es 1 y  $R_3$  se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, hidroximetilo, amino, acilamino, acetilamino y metilamino.

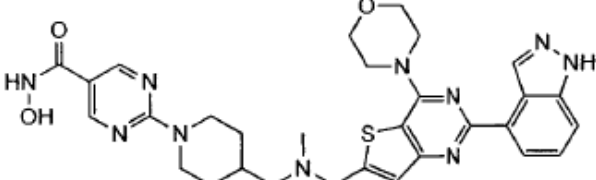
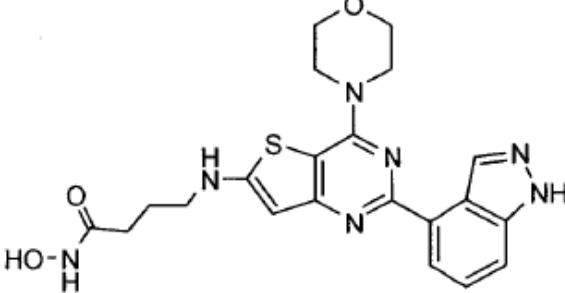
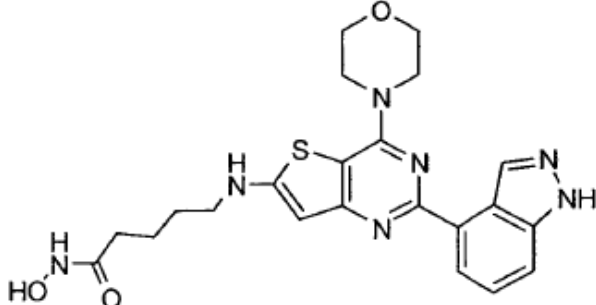
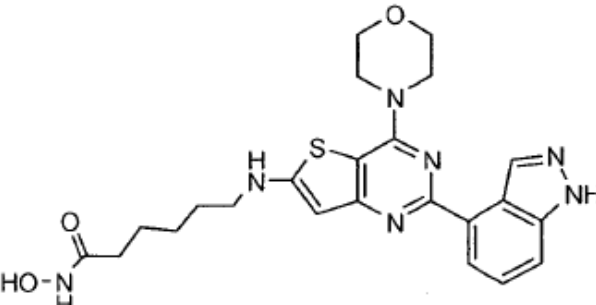
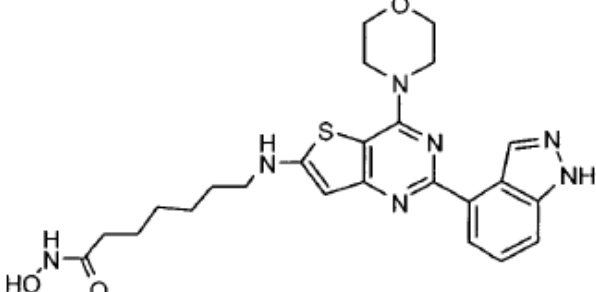
10. Un compuesto seleccionado de los compuestos delineados en la Tabla A o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos:

Tabla A

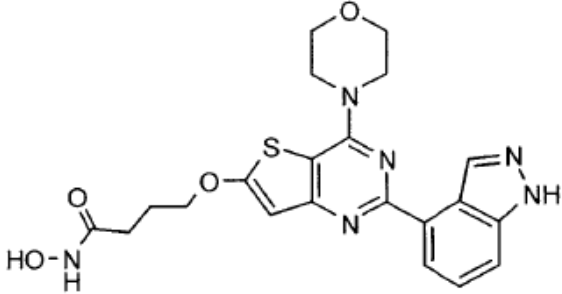
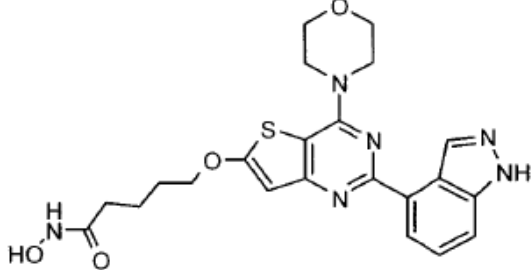
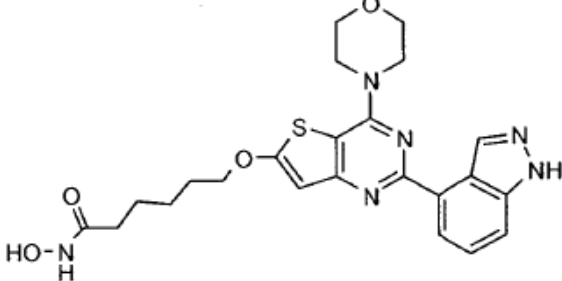
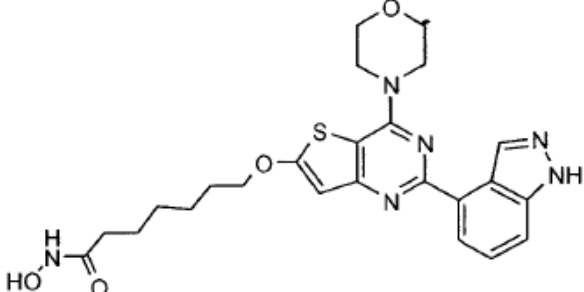
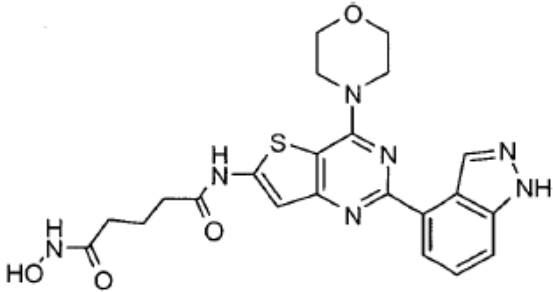
No. compuesto	Estructura
10	
12	
13	
14	
15	



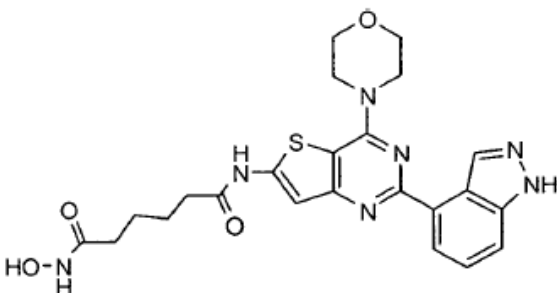
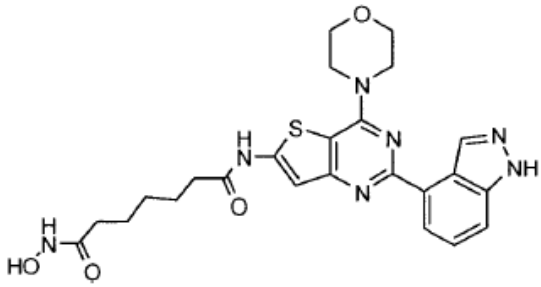
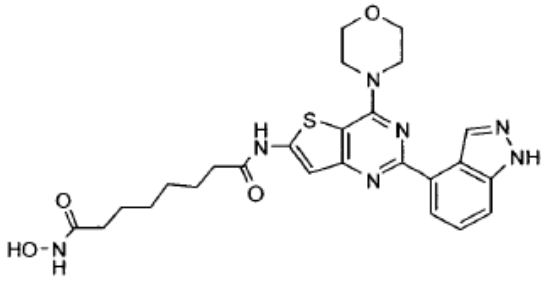
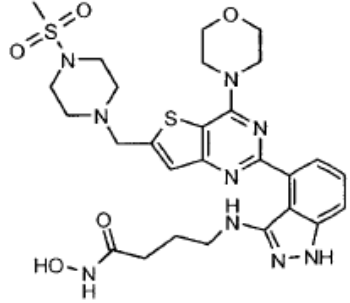
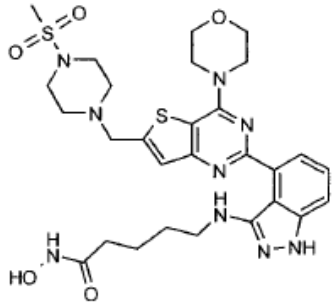
(continuación)

No. compuesto	Estructura
16	
17	
18	
19	
20	

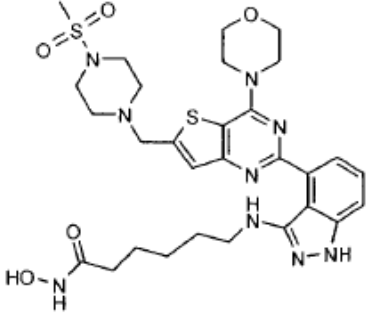
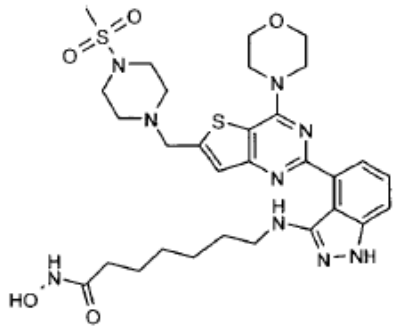
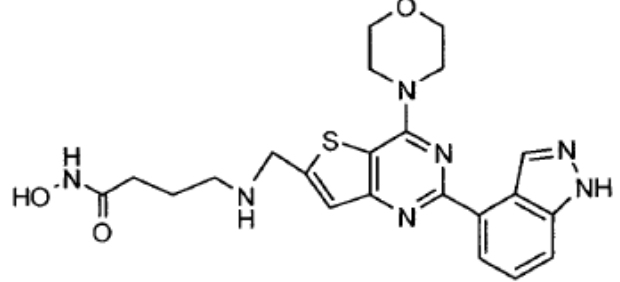
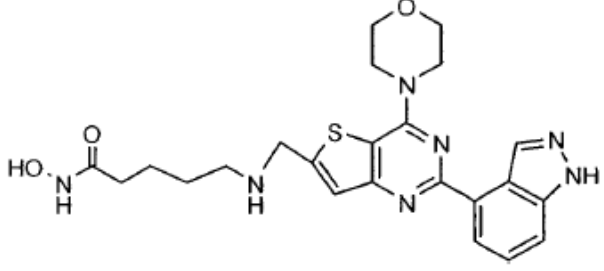
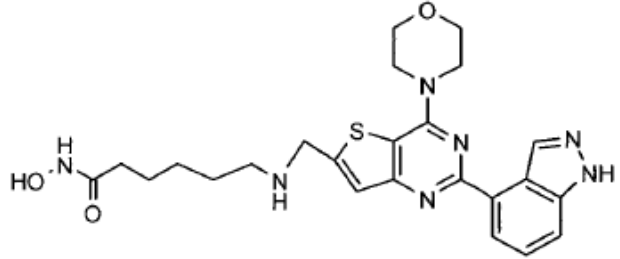
(continuación)

No. compuesto	Estructura
21	
22	
23	
24	
25	

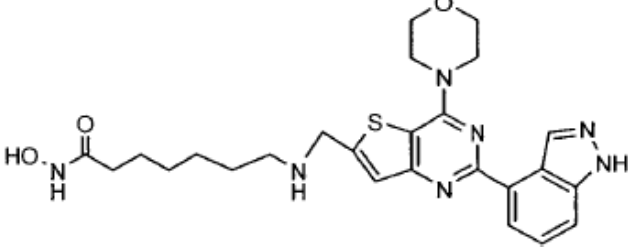
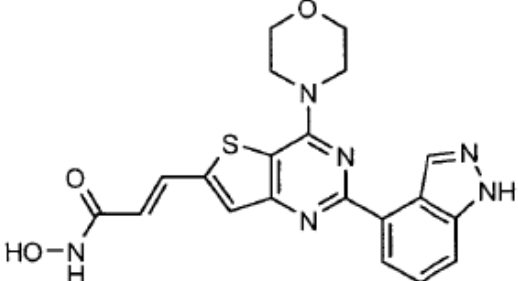
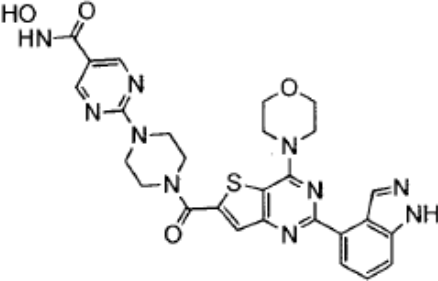
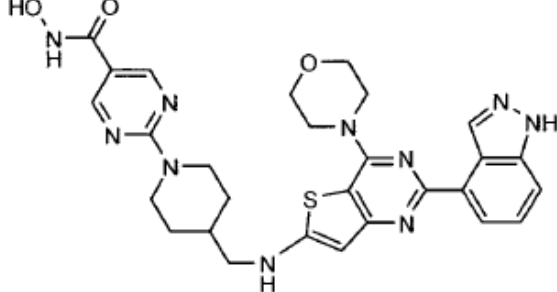
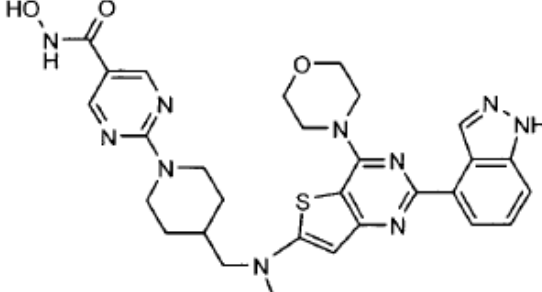
(continuación)

No. compuesto	Estructura
26	
27	
28	
37	
38	

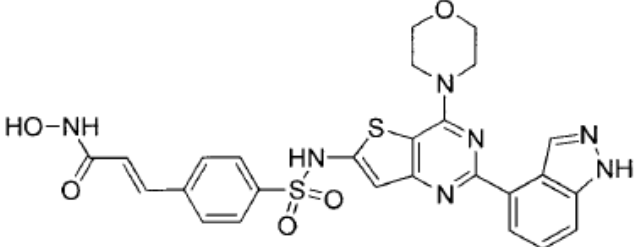
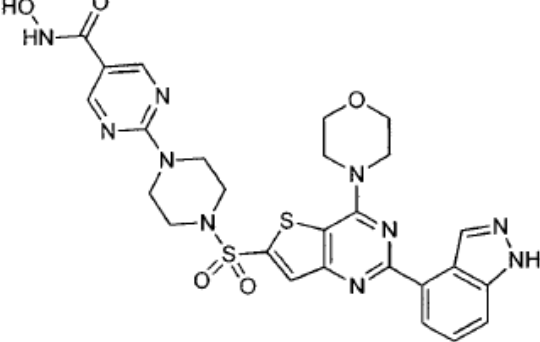
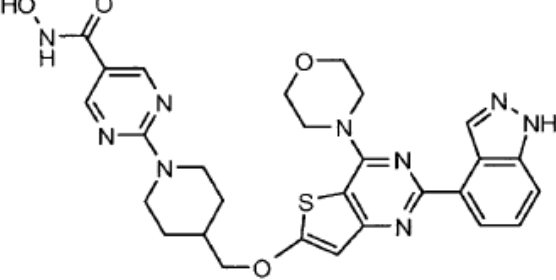
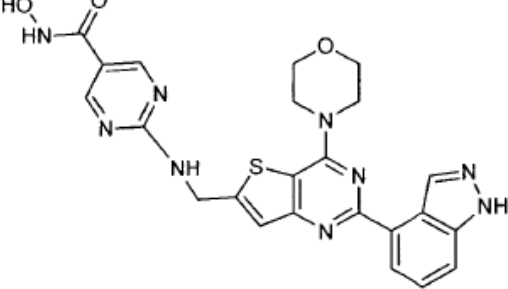
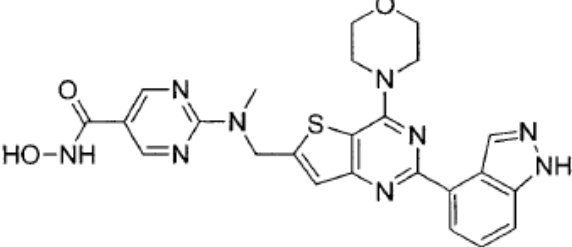
(continuación)

No. compuesto	Estructura
39	
40	
41	
42	
43	

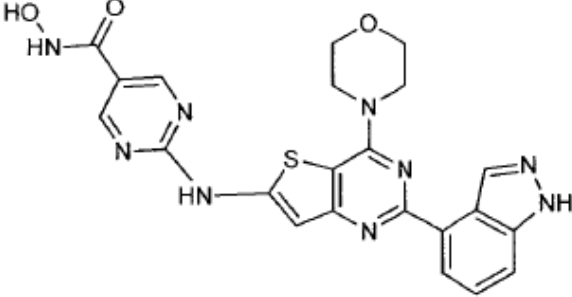
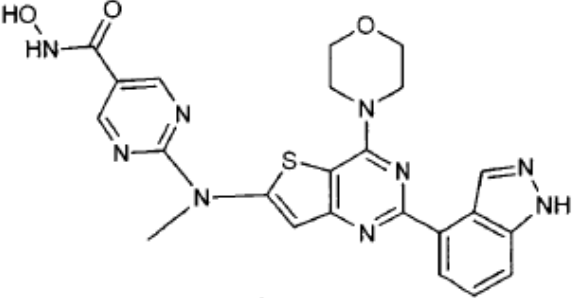
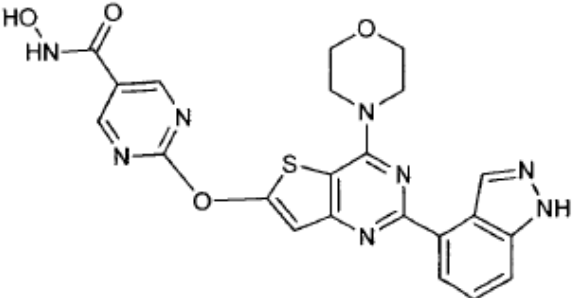
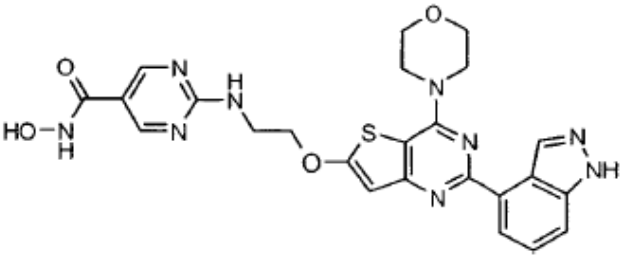
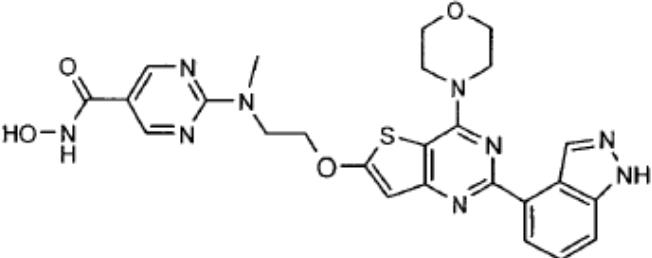
(continuación)

No. compuesto	Estructura
44	
46	
47	
48	
49	

(continuación)

No. compuesto	Estructura
50	
51	
52	
53	
54	

(continuación)

No. compuesto	Estructura
55	
56	
57	
58	
59	

(continuación)

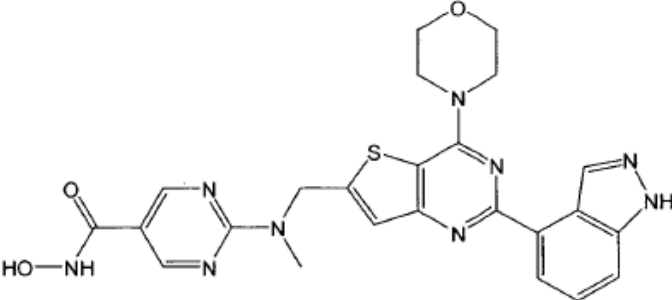
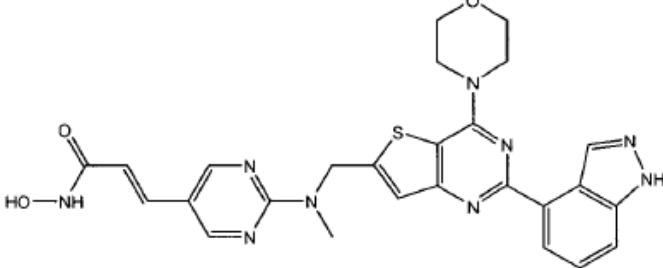
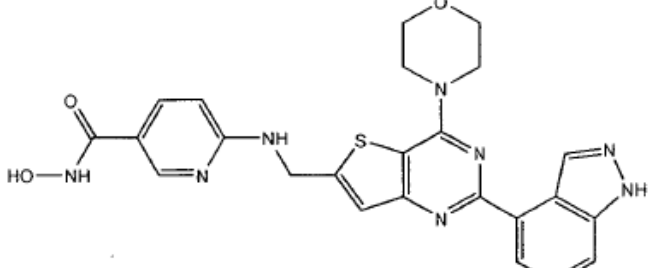
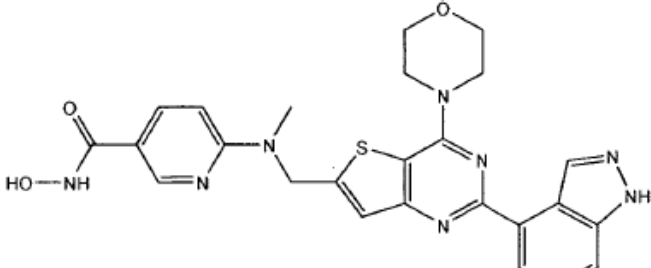
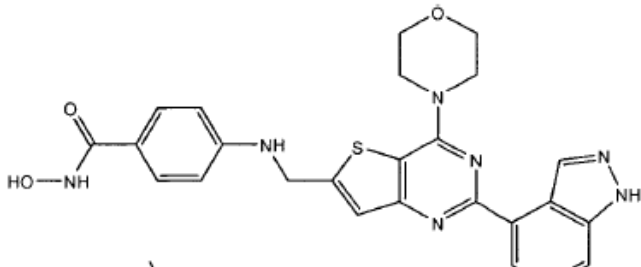
No. compuesto	Estructura
64	
65	
66	
67	
68	



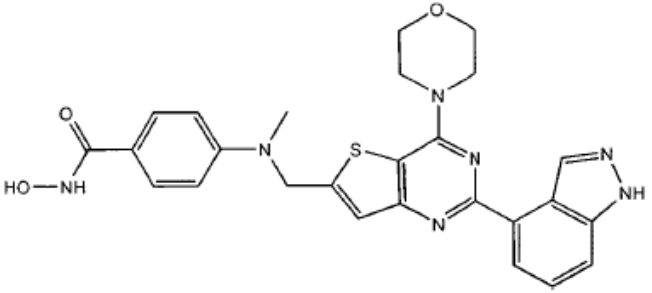
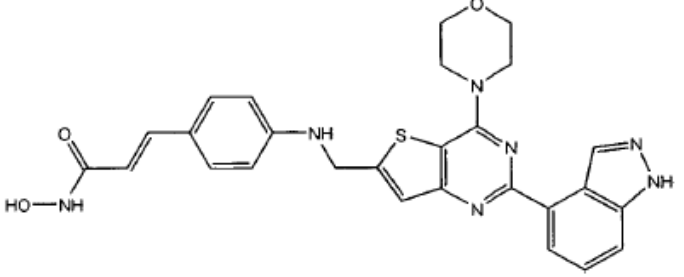
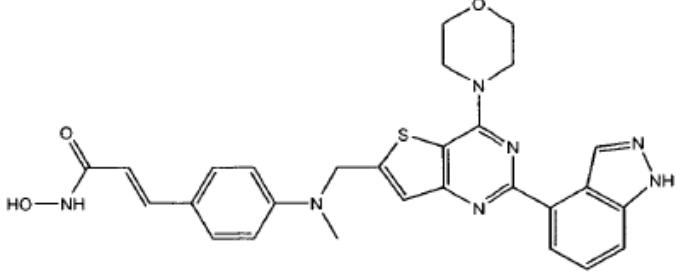
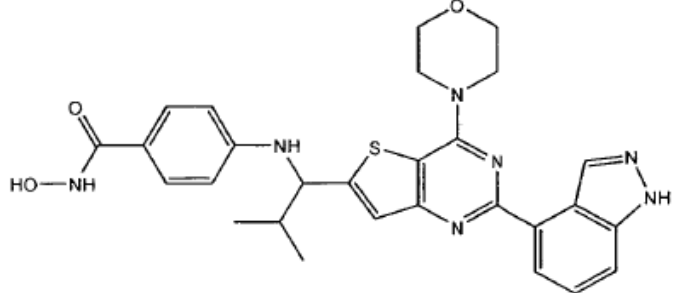
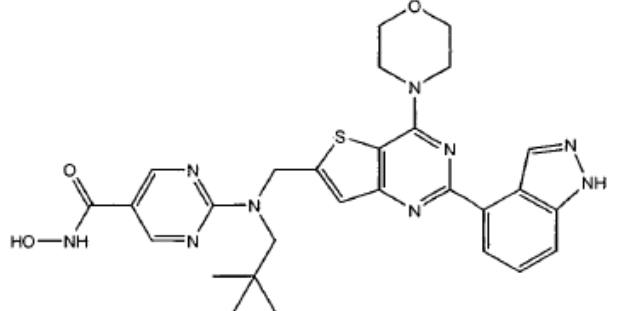
(continuación)

No. compuesto	Estructura
69	
70	
71	
72	
73	

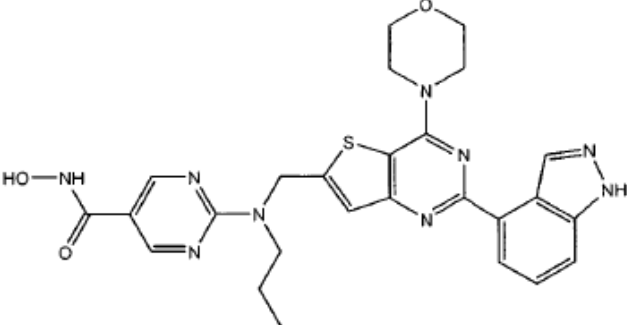
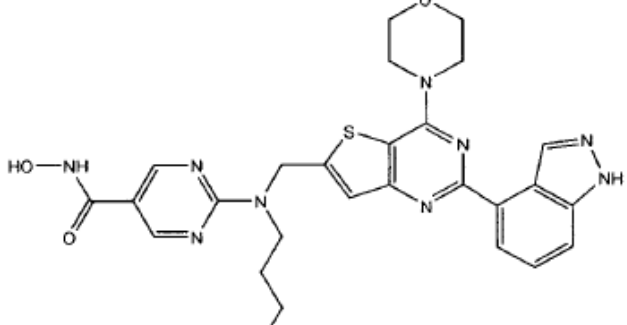
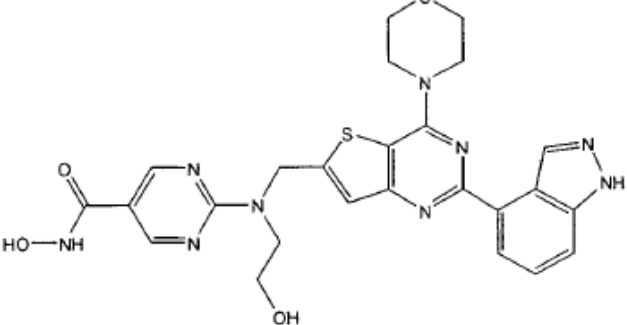
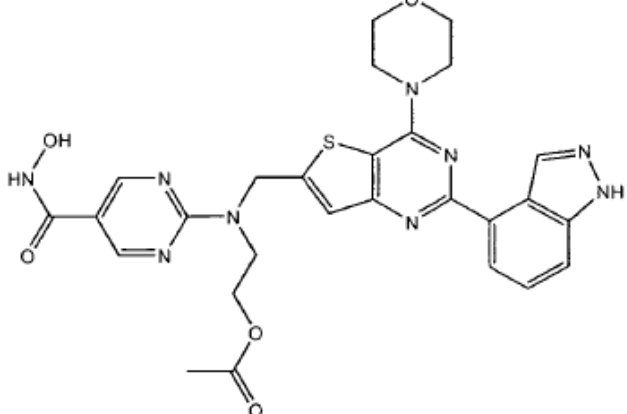
(continuación)

No. compuesto	Estructura
74	
75	
76	
77	
78	

(continuación)

No. compuesto	Estructura
79	
80	
81	
82	
83	

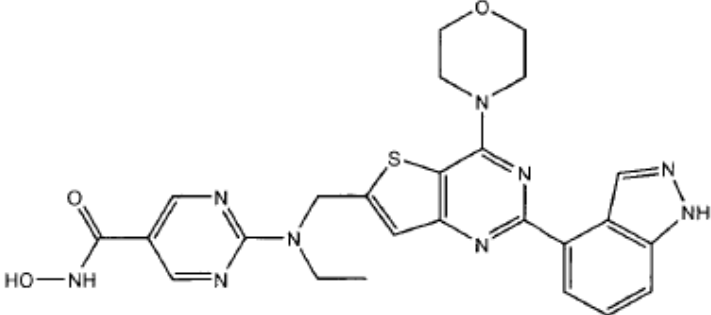
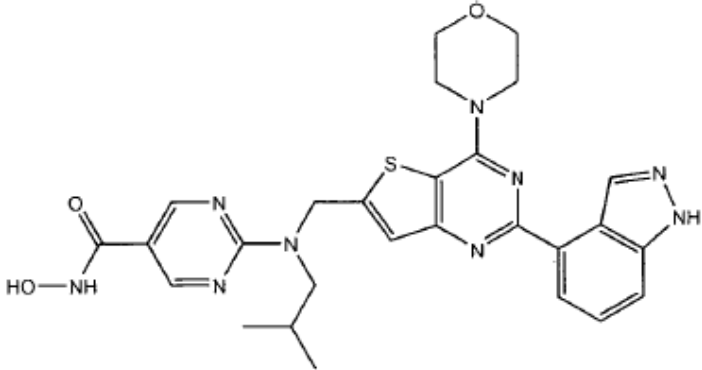
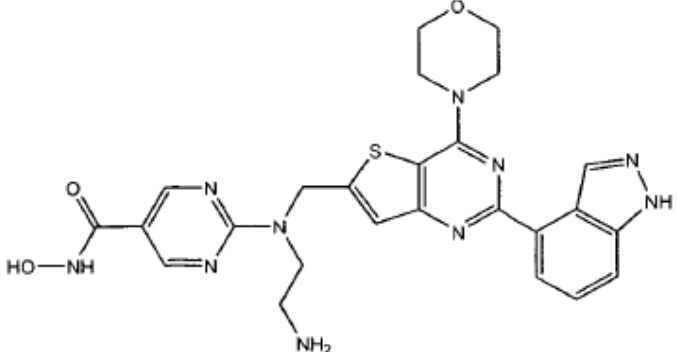
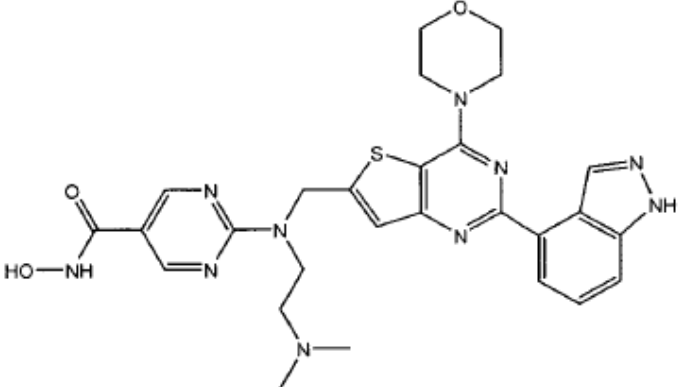
(continuación)

No. compuesto	Estructura
84	 <p>Chemical structure of compound 84: A central pyrimidopyrimidin-2(1H)-thione ring system is substituted with a morpholine ring at the 4-position, a benzimidazole ring at the 6-position, and a 2-(4-(hydroxylamino)pyrimidin-2-yl)ethyl group at the 2-position. The nitrogen of the ethyl group is substituted with a propyl group.</p>
85	 <p>Chemical structure of compound 85: A central pyrimidopyrimidin-2(1H)-thione ring system is substituted with a morpholine ring at the 4-position, a benzimidazole ring at the 6-position, and a 2-(4-(hydroxylamino)pyrimidin-2-yl)ethyl group at the 2-position. The nitrogen of the ethyl group is substituted with a hexyl group.</p>
86	 <p>Chemical structure of compound 86: A central pyrimidopyrimidin-2(1H)-thione ring system is substituted with a morpholine ring at the 4-position, a benzimidazole ring at the 6-position, and a 2-(4-(hydroxylamino)pyrimidin-2-yl)ethyl group at the 2-position. The nitrogen of the ethyl group is substituted with a 2-hydroxyethyl group.</p>
87	 <p>Chemical structure of compound 87: A central pyrimidopyrimidin-2(1H)-thione ring system is substituted with a morpholine ring at the 4-position, a benzimidazole ring at the 6-position, and a 2-(4-(hydroxylamino)pyrimidin-2-yl)ethyl group at the 2-position. The nitrogen of the ethyl group is substituted with a 2-(acetoxymethyl)ethyl group.</p>

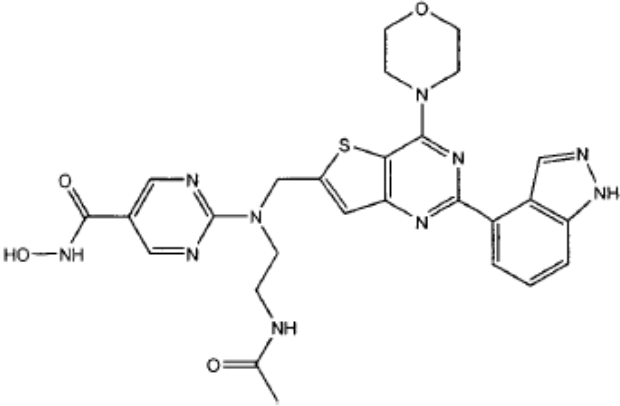
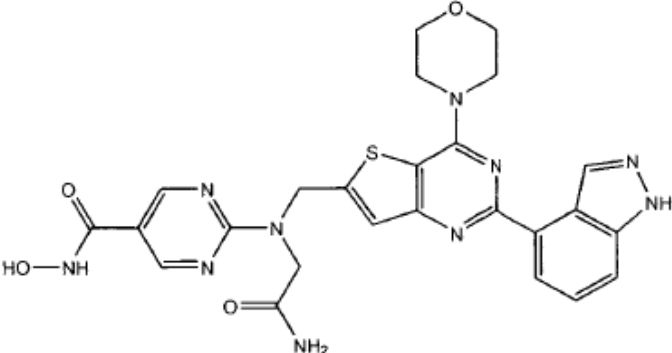
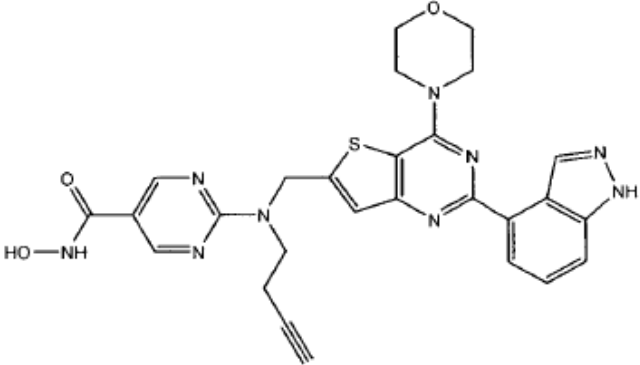
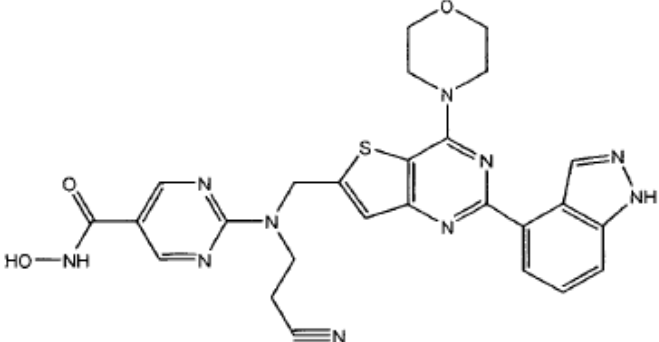
(continuación)

No. compuesto	Estructura
88	
89	
90	
91	

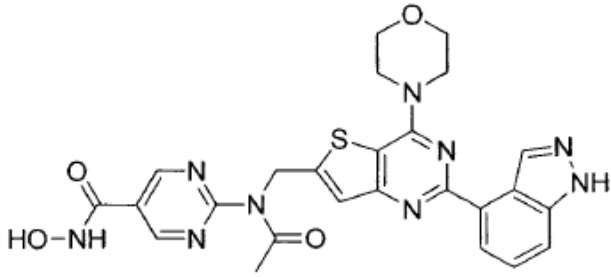
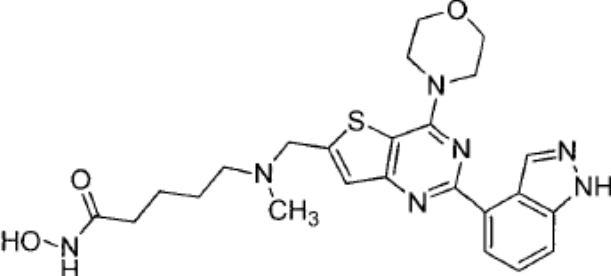
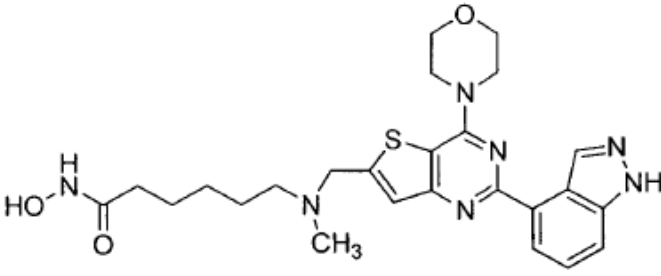
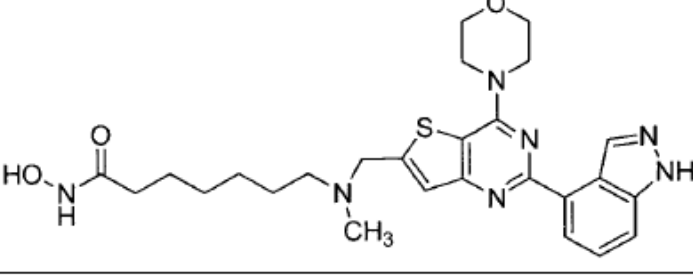
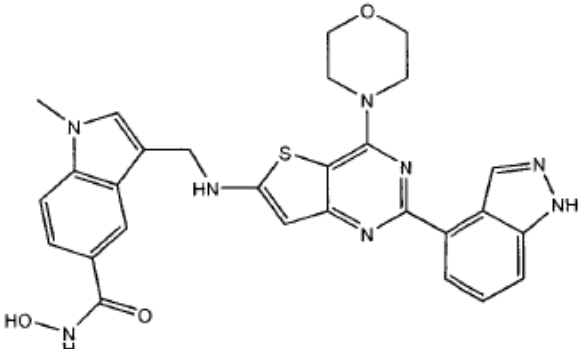
(continuación)

No. compuesto	Estructura
92	
93	
94	
95	

(continuación)

No. compuesto	Estructura
96	
97	
98	
99	

(continuación)

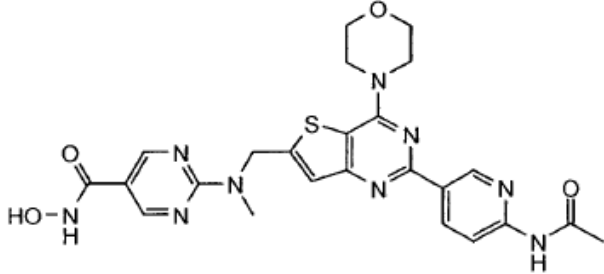
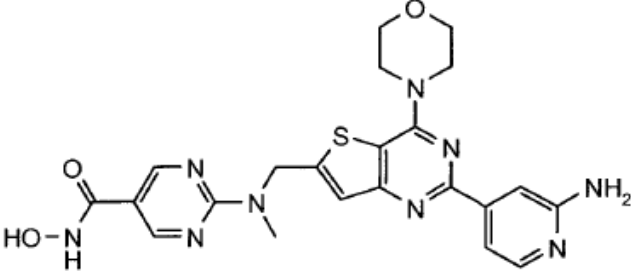
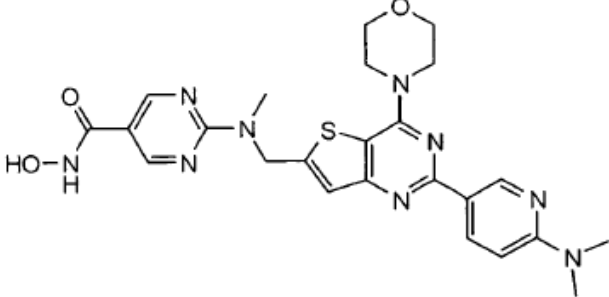
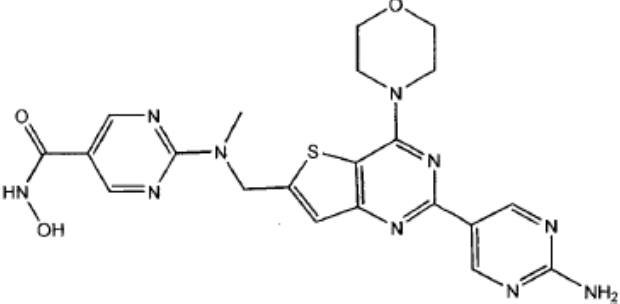
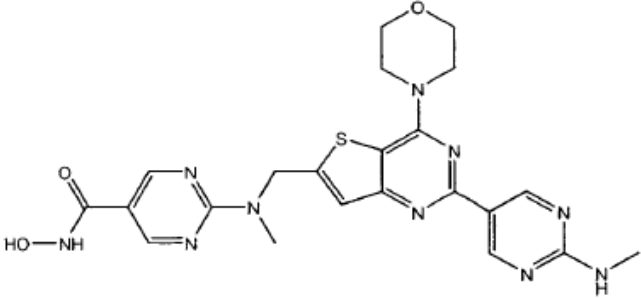
No. compuesto	Estructura
100	
102	
103	
104	
106	



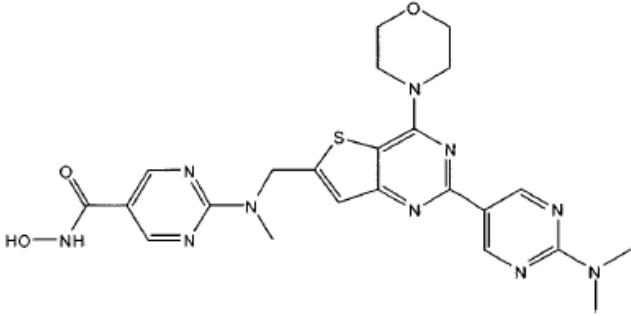
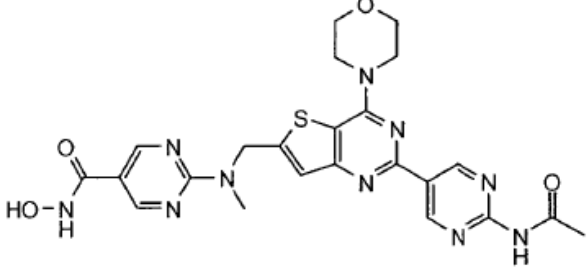
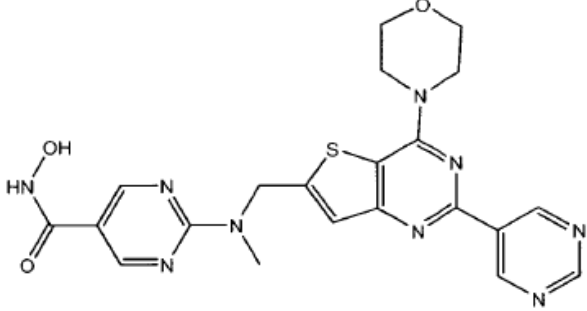
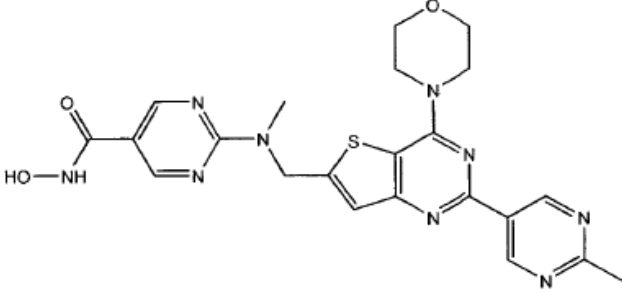
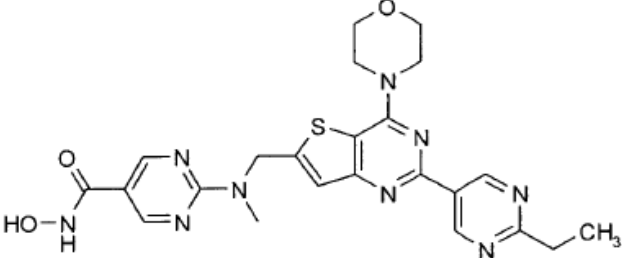
(continuación)

No. compuesto	Estructura
107	
108	
109	
110	
111	

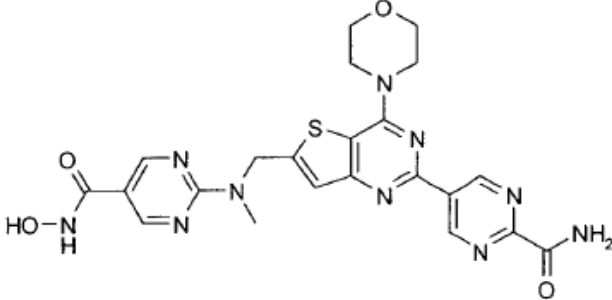
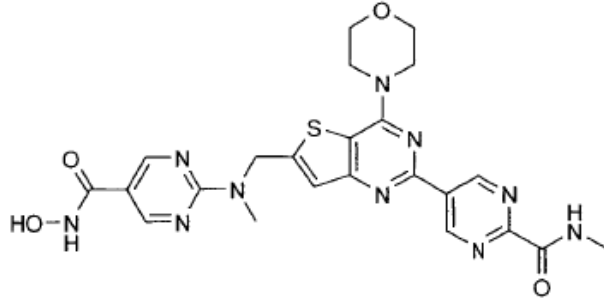
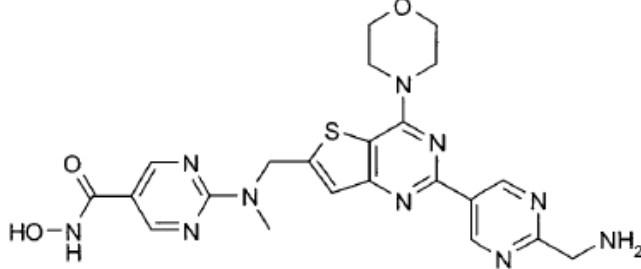
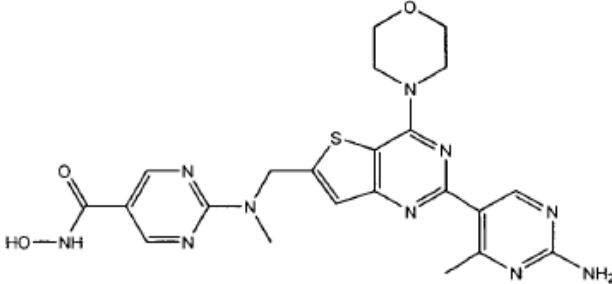
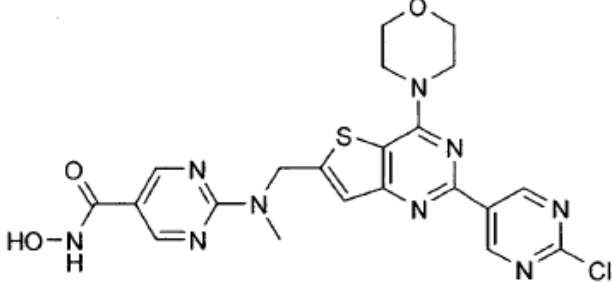
(continuación)

No. compuesto	Estructura
112	
113	
114	
115	
116	

(continuación)

No. compuesto	Estructura
117	
118	
119	
120	
121	

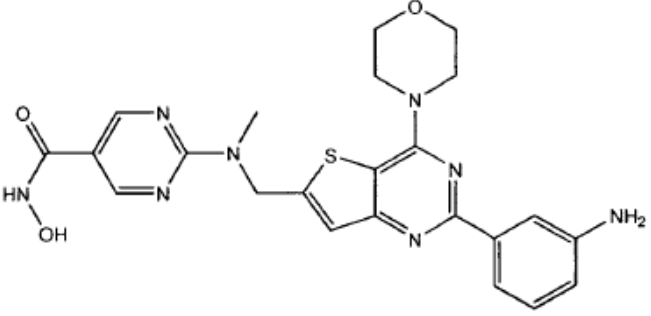
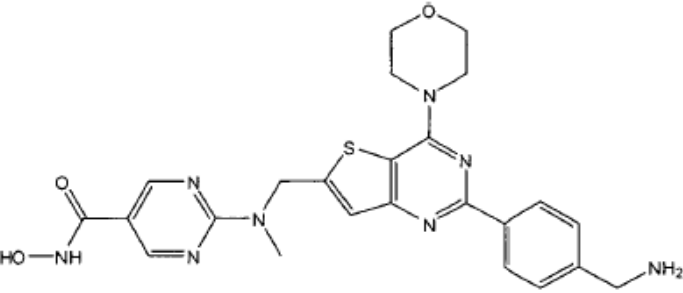
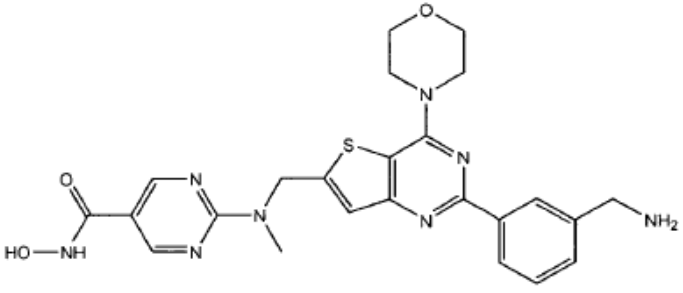
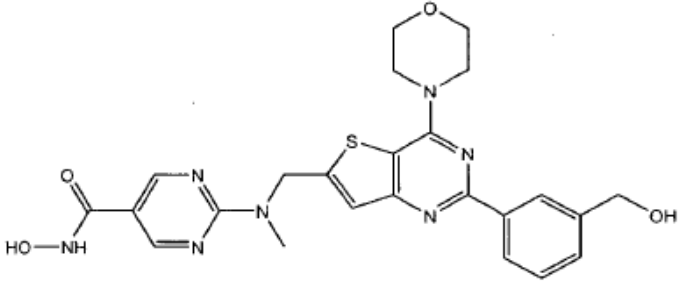
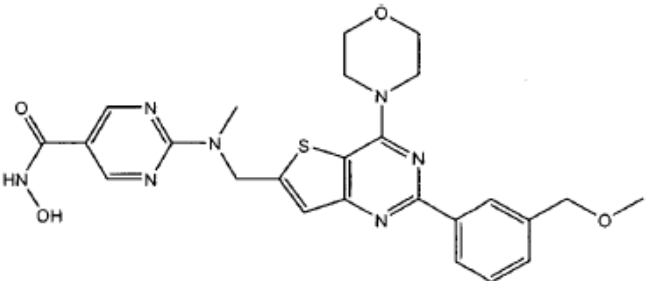
(continuación)

No. compuesto	Estructura
122	
123	
124	
125	
126	

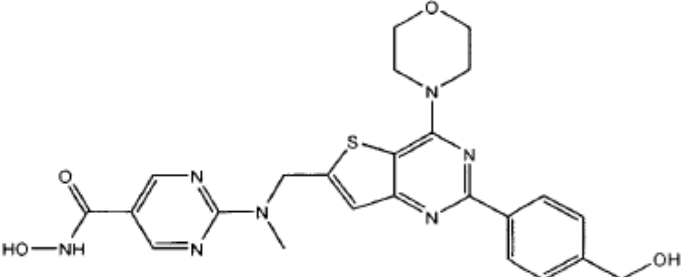
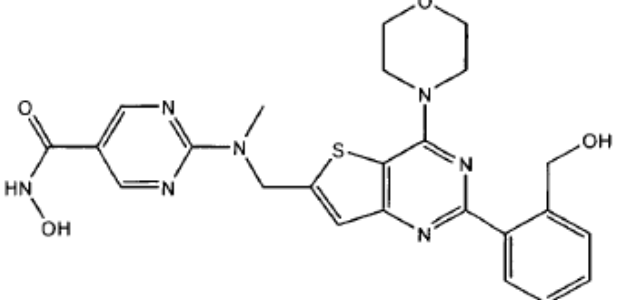
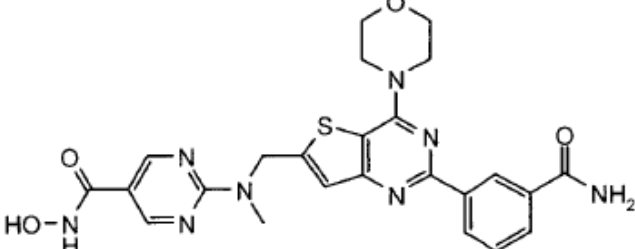
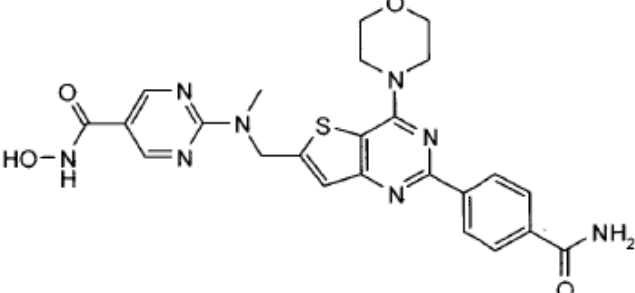
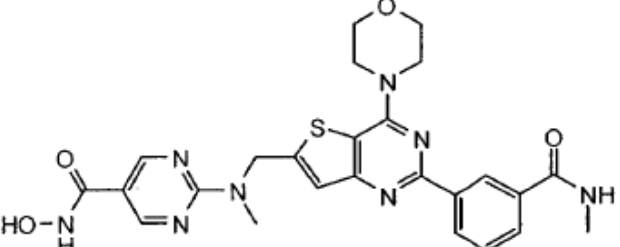
(continuación)

No. compuesto	Estructura
127	
128	
130	
132	
133	

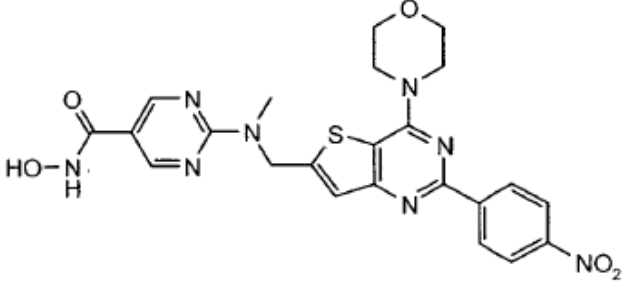
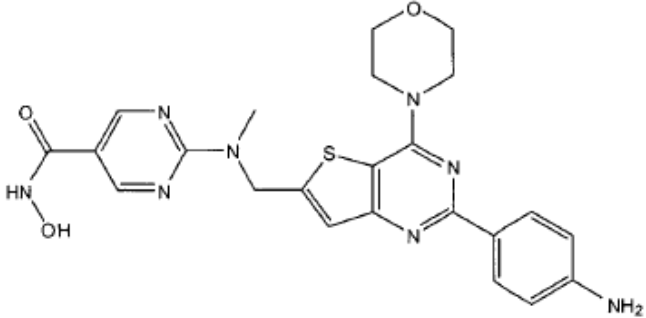
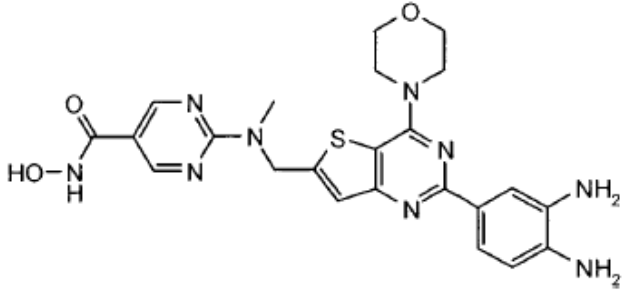
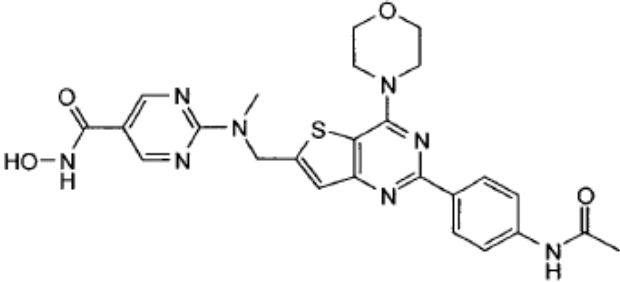
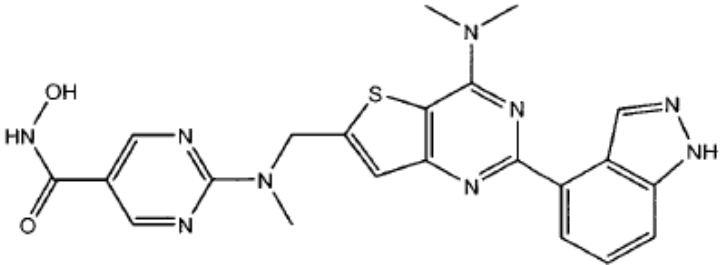
(continuación)

No. compuesto	Estructura
134	
135	
137	
138	
139	

(continuación)

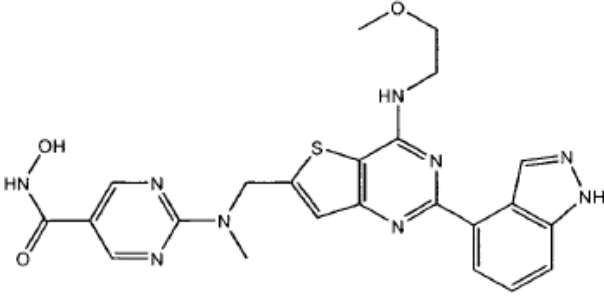
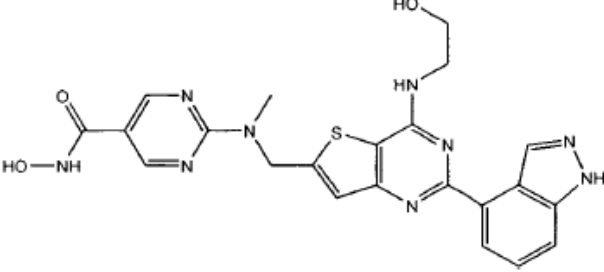
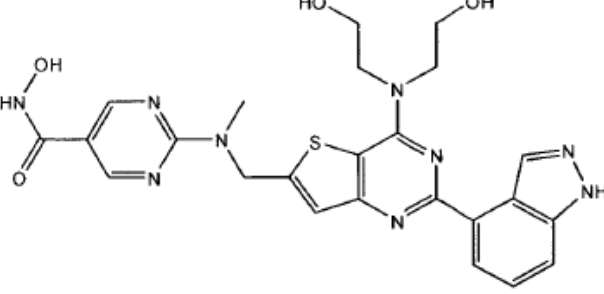
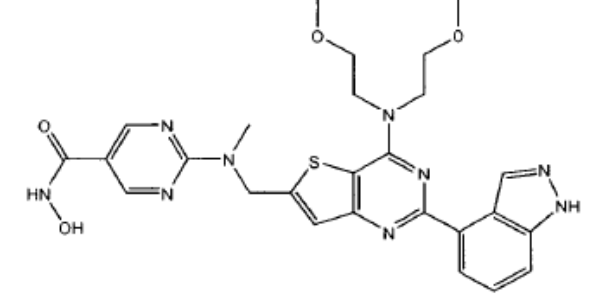
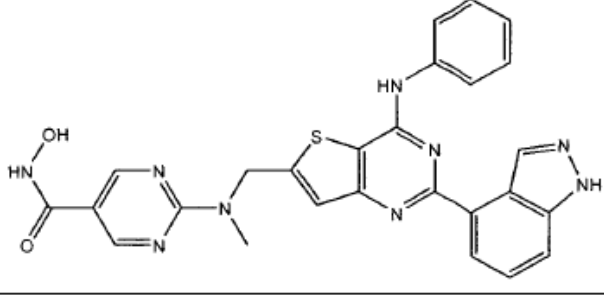
No. compuesto	Estructura
140	
141	
142	
143	
144	

(continuación)

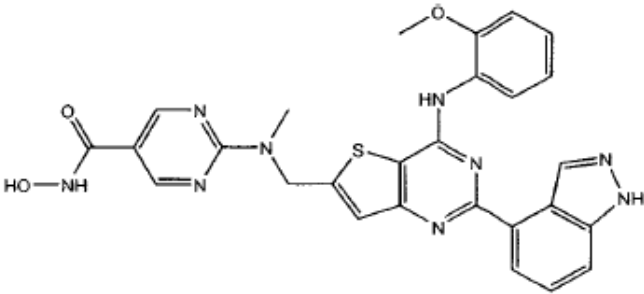
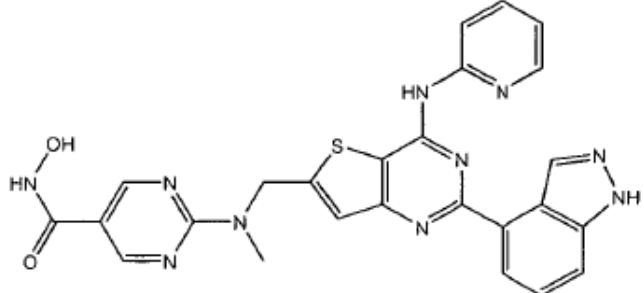
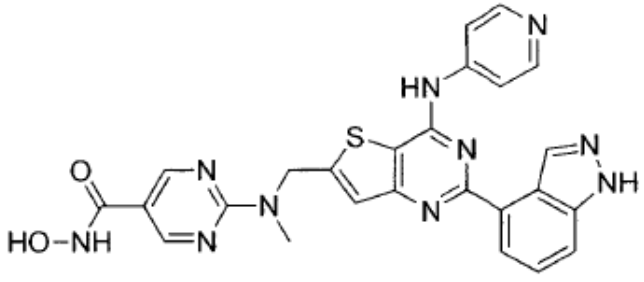
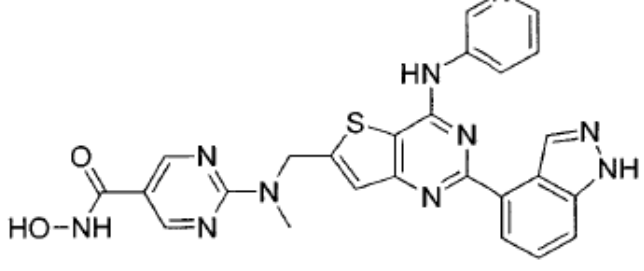
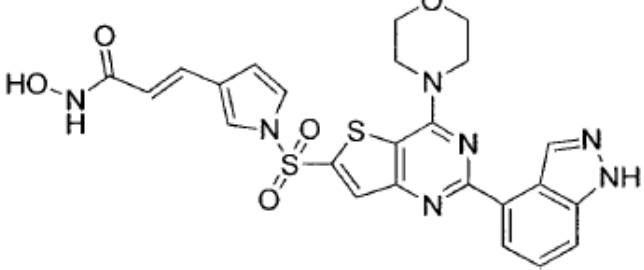
No. compuesto	Estructura
145	
150	
156	
157	
159	



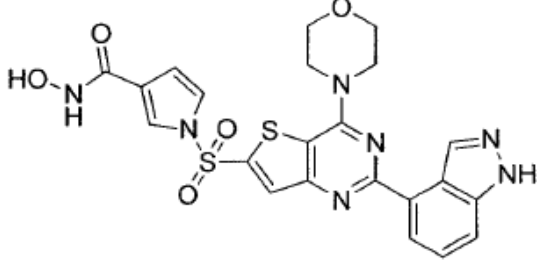
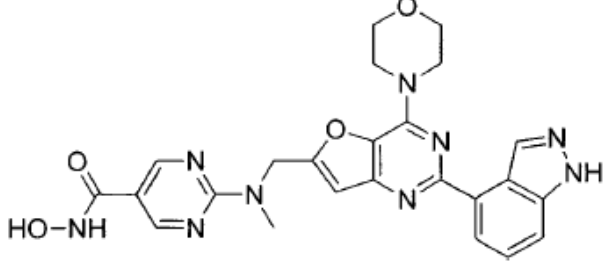
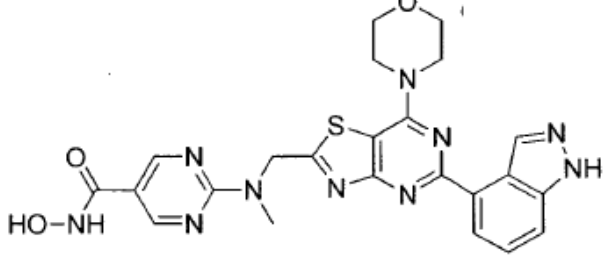
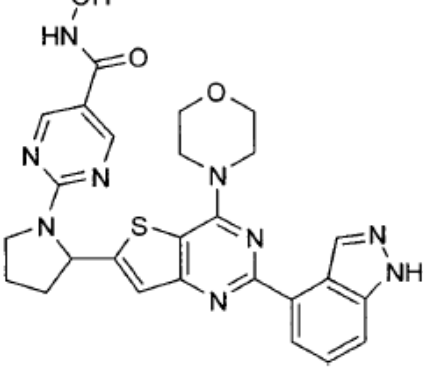
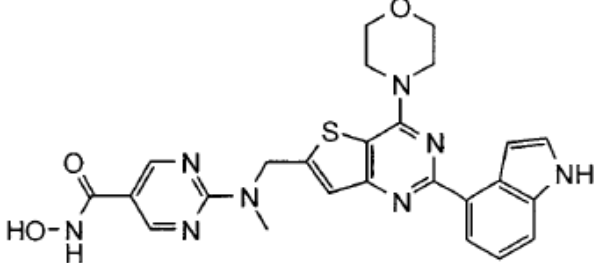
(continuación)

No. compuesto	Estructura
160	
161	
162	
163	
164	

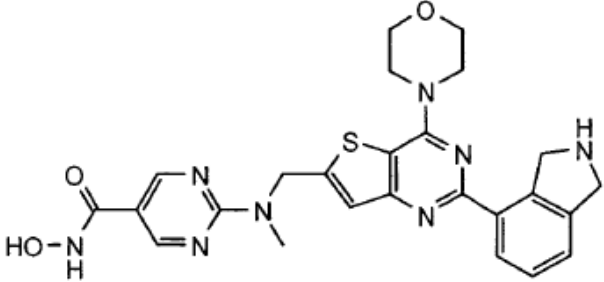
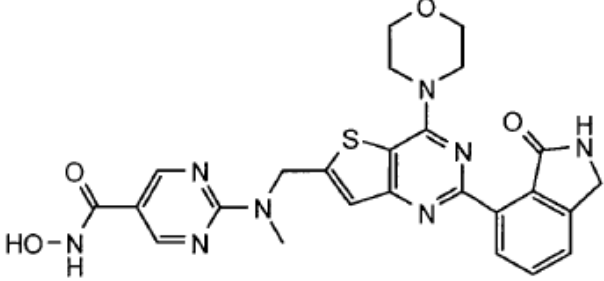
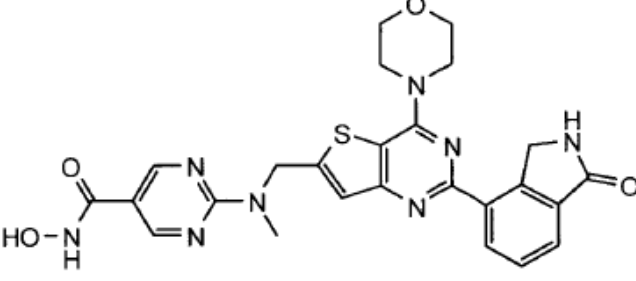
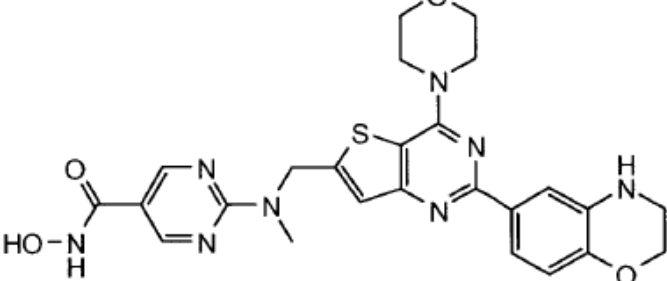
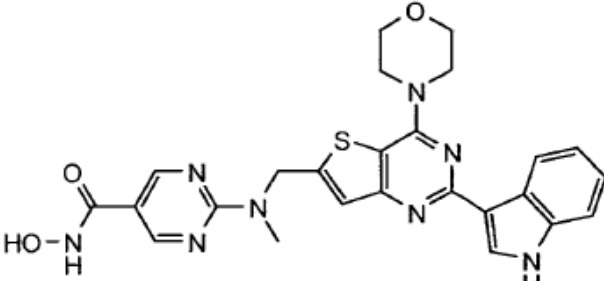
(continuación)

No. compuesto	Estructura
167	
168	
169	
170	
171	

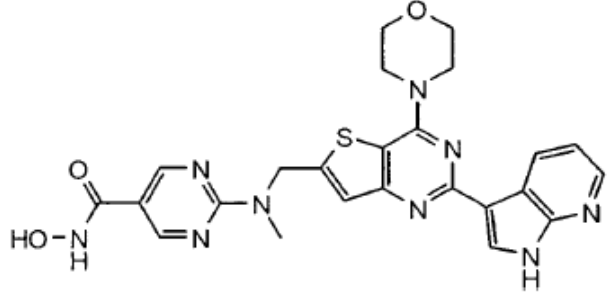
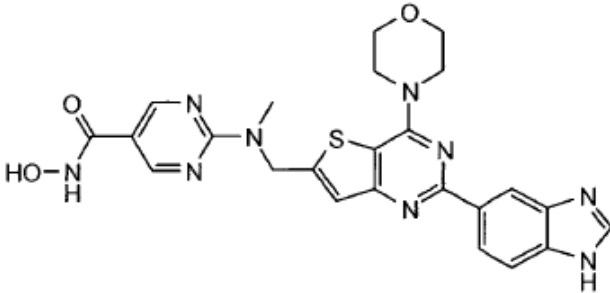
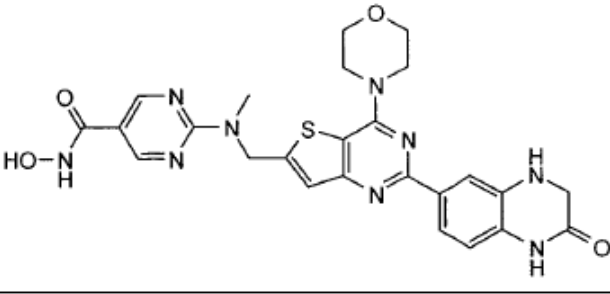
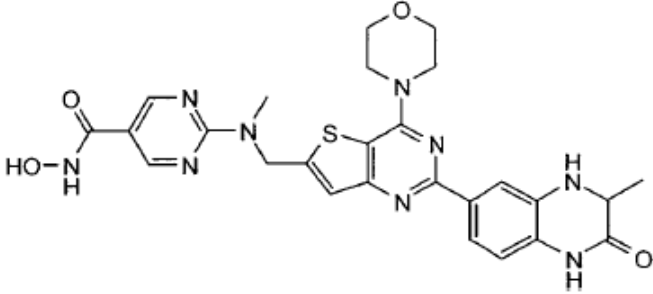
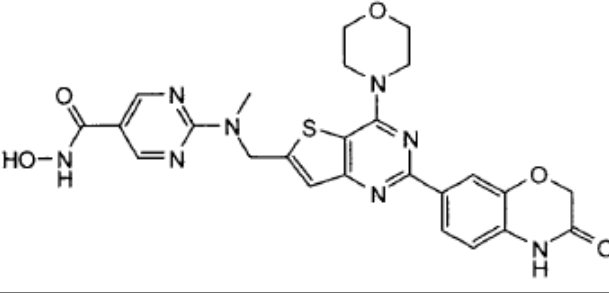
(continuación)

No. compuesto	Estructura
172	
173	
174	
175	
176	

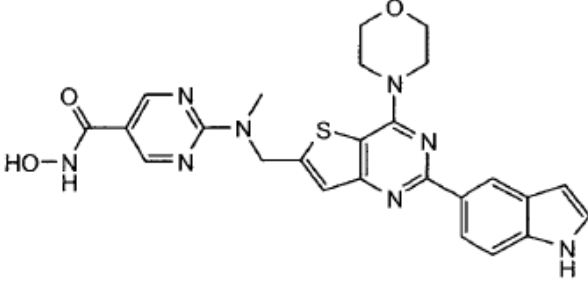
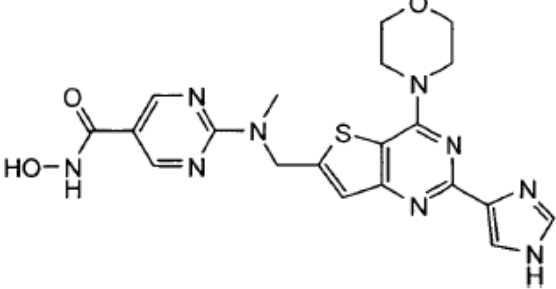
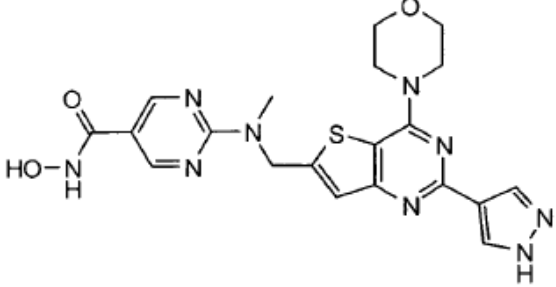
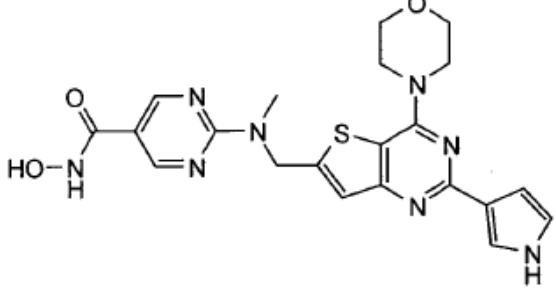
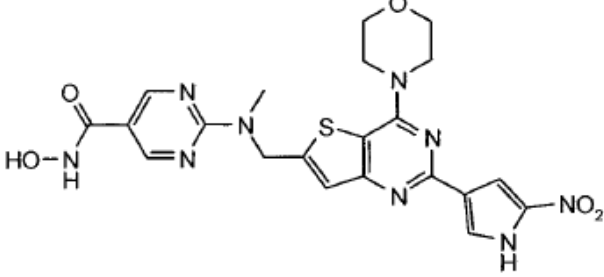
(continuación)

No. compuesto	Estructura
179	
180	
181	
182	
184	

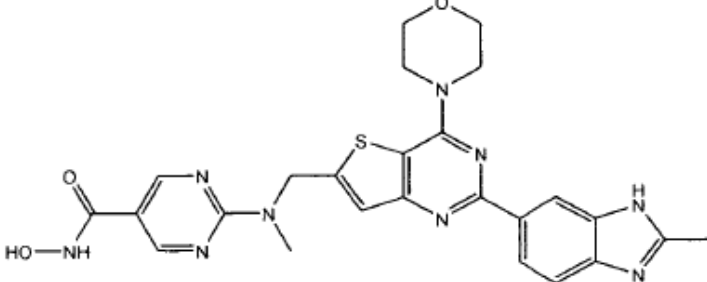
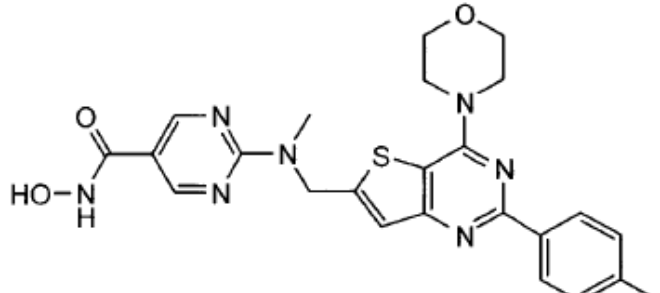
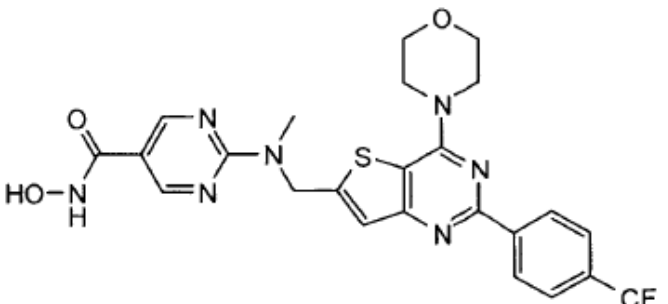
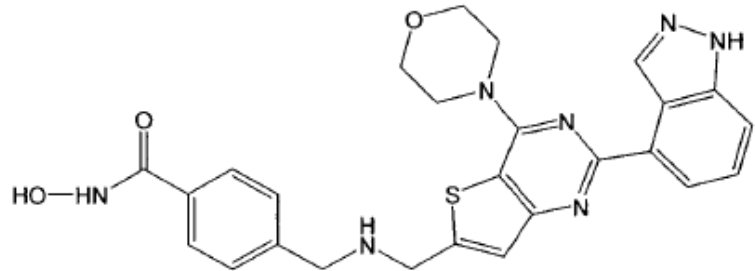
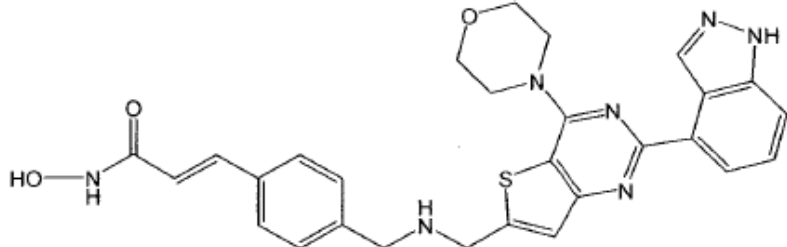
(continuación)

No. compuesto	Estructura
185	
187	
188	
189	
190	

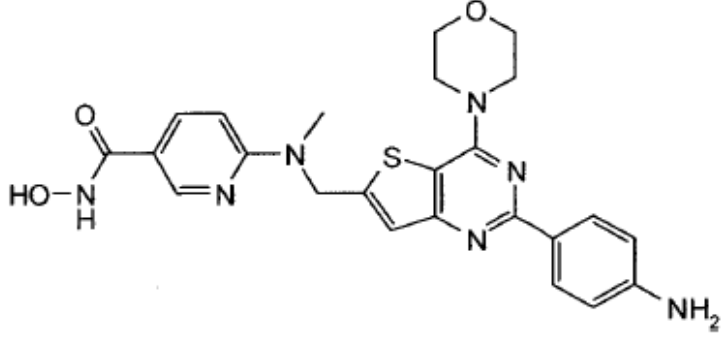
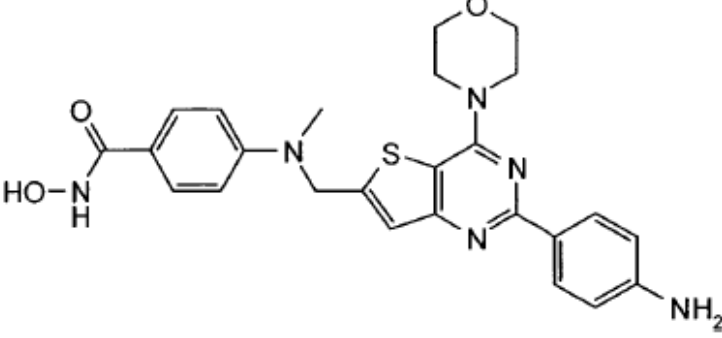
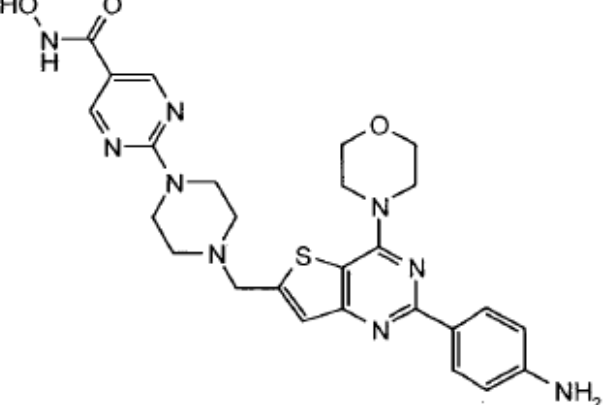
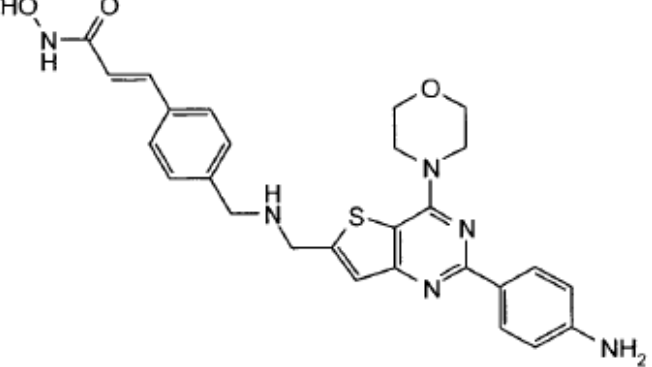
(continuación)

No. compuesto	Estructura
192	
195	
196	
197	
198	

(continuación)

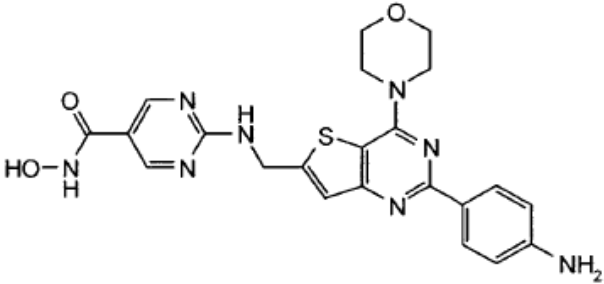
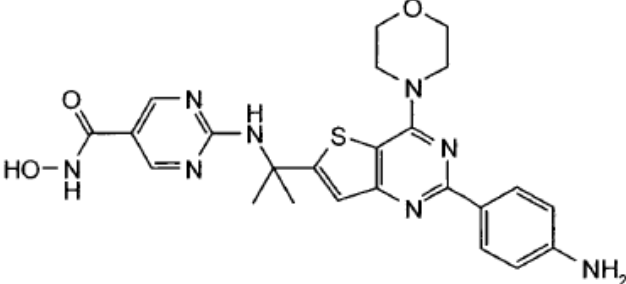
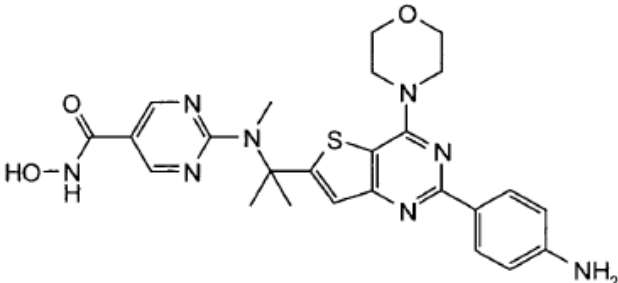
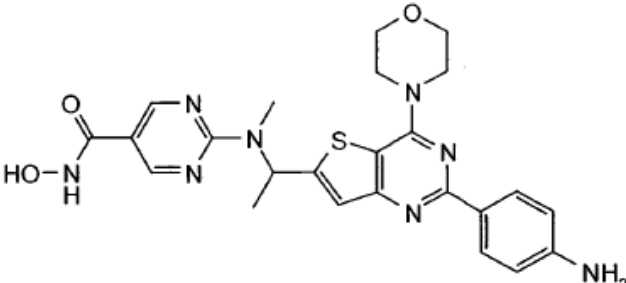
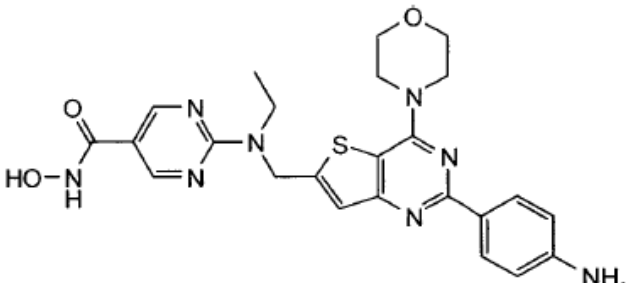
No. compuesto	Estructura
199	
201	
202	
203	
204	

(continuación)

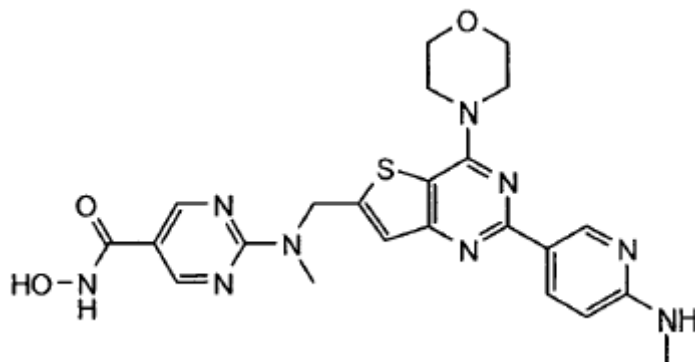
No. compuesto	Estructura
205	
206	
207	
210	



(continuación)

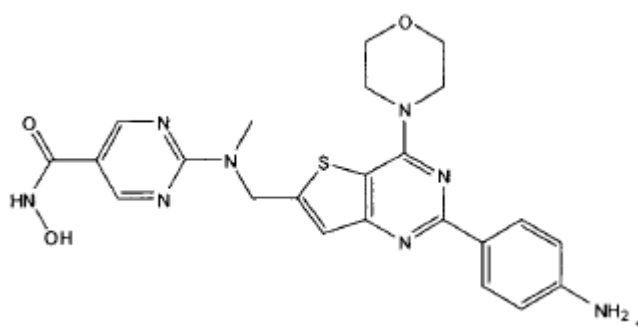
No. compuesto	Estructura
211	
212	
213	
214	
215	

11. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

13. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con PI3K, tal como, un trastorno proliferativo celular, en un sujeto que lo necesita, tal como, seleccionado del grupo que consiste en papiloma, blastoglioma, sarcoma de Kaposi, melanoma, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, astrocitoma, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorectal, cáncer de tiroides, cáncer pancreático, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Burkitt.

15

15. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por HDAC o una enfermedad mediada tanto por PI3K como HDAC en un sujeto que lo necesita.

16. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento de una: (i) enfermedad o trastorno relacionado con PI3K, tal como, un trastorno proliferativo celular, en un sujeto que lo necesita, en donde dicho trastorno proliferativo celular puede seleccionarse del grupo que consiste en papiloma, blastoglioma, sarcoma de Kaposi, melanoma, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, astrocitoma, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorectal, cáncer de tiroides, cáncer pancreático, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Burkitt; (ii) una enfermedad mediada por HDAC; o (iii) una enfermedad mediada tanto por PI3K como HDAC, en un sujeto que lo necesita.

20

25