

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 689**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2005** **E 05798278 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015** **EP 1812446**

54 Título: **Compuestos farmacéuticos**

30 Prioridad:

**25.10.2004 GB 0423653**

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

**22.12.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

Observaciones :

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

**ES 2 554 689 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos farmacéuticos

5 **Campo de la invención**

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

10 **Antecedente de la invención**

El fosfatidilinositol (de aquí en adelante abreviado como "PI") es uno de varios fosfolípidos que se encuentran en la membrana celular. En años recientes se ha llegado a esclarecer que el PI tiene un papel importante en la transducción de señal intracelular. A finales de los 80, se descubrió que una PI3 cinasa (PI3K) era una enzima que fosforila la posición 3 del anillo inositol del fosfatidilinositol (D. Whitman et al, 1988, Nature, 332, 664).

La PI3K se consideraba originalmente que era una enzima única, pero ahora se ha clarificado que en la PI3K está presente una variedad de subtipos. Cada subtipo tiene su propio mecanismo para la regulación de la actividad. Se han identificado tres clases importantes de PI3K en base a sus especificidades de sustrato in vitro (B. Vanhaesebroeck, 1997, Trend in Biol. Sci, 22, 267). Los sustratos para la clase I de PI3K son PI, PI 4-fosfato (PI4P) y PI 4,5 bifosfato (PI (4,5) P2). Las PI3K de la clase I se dividen adicionalmente en dos grupos, la clase Ia y la clase Ib, en términos de su mecanismo de activación. Las PI3K de la clase Ia incluyen los subtipos PI3K p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  y p110 $\delta$ , que transmiten señales a partir de receptores acoplados a tirosina cinasa. Las PI3K de la clase Ib incluyen un subtipo p110 $\gamma$  activado por un receptor acoplado a la proteína G. Los sustratos PI y PI (4) P se conocen como sustratos para las PI3K clase II. Las PI3K clase II incluyen los subtipos PI3K C2 $\alpha$ , C2 $\beta$  y C2 $\gamma$ , que se caracterizan por que contienen dominios C2 en el extremo C. El sustrato para las PI3K clase III es solamente el PI.

Entre los subtipos de PI3K, los subtipos de la clase Ia se han investigado más extensamente hasta la fecha. Los tres subtipos de la clase Ia son heterodímeros de una subunidad catalítica de 110 kDa y subunidades reguladoras de 85 kDa o 55 kDa. Las subunidades reguladoras contienen dominios SH2 y se unen a los restos de tirosina fosforilada por los receptores del factor de crecimiento con una actividad tirosina cinasa u productos oncogénicos, induciendo de esta manera la actividad PI3K de la subunidad catalítica que fosforila su sustrato lipídico. Por lo tanto los subtipos clase Ia se consideran que están asociados con la proliferación celular y la carcinogénesis.

El documento WO 01/083456 describe una serie de derivados heteroarilo condensados que tienen una actividad como inhibidores de la PI3K y que suprimen el crecimiento de células tumorales.

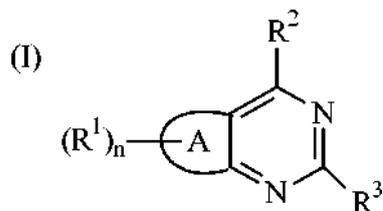
El documento US 6187777 describe compuestos de heteroarilo bicíclicos fusionados que tienen una actividad de modulación del comportamiento alimentario y en una variedad de afecciones clínicas incluyendo el cáncer. El documento 2003/0220365 describe una amplia variedad de compuestos de heteroarilo bicíclicos, que incluyen las tienopiridinas, que son útiles para tratar la inflamación.

**Sumario de la invención**

Se ha descubierto ahora que una nueva clase de compuestos de pirimidina fusionados son inhibidores eficaces de PI3K con propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas tipo farmacológico. Los compuestos muestran una selectividad por la clase Ia de PI3K sobre la clase Ib.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto que es una pirimidina fusionada de fórmula (I):

50

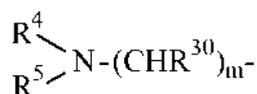


donde

A representa un anillo tiofeno o furano

55 n es 1 o 2;

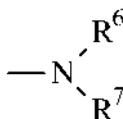
R<sup>1</sup> es un grupo de fórmula:



donde m es 0 o 1;

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

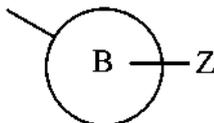
- 5 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros que incluye 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionados entre N, S y O, que puede fusionarse a un anillo de benceno y que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo que está sin sustituir o sustituido, alcoxi que está sin sustituir o sustituido, -NR<sub>2</sub>, -N(R<sup>'''</sup>)-alqu-OR, -alqu-OR, -O-alqu-OR, -alqu-C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>2</sub>, -alqu-Het, -N(R)-Het, -O-Het, -N(R)-C(O)-alqu-OR, C(O)-N(R)-alqu-OR, -alqu-S(O)<sub>2</sub>R, -N(R)-alqu-OR, -alqu-NR<sup>''</sup>, -N(R<sup>'''</sup>)-S(O)<sub>2</sub>R, S(O)<sub>2</sub>R<sup>'''</sup>, -alqu-N(R)-alqu-OR, -S(O)<sub>2</sub>-alqu-OR, un segundo grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente, un grupo heteroarilo que contiene N, de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido y que puede fusionarse a un anillo de benceno, -COOR, -CONR<sub>2</sub>, oxo (=O), -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alqu-NR<sub>2</sub> y -CO- alqu-OR, donde alqu es una cadena alquilenos C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, cadena lineal o ramificada, sin sustituir o sustituido; Het es un grupo heteroarilo que contiene N de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido; R es H o alquilo, o cuando dos grupos R se enlazan al N pueden formar, junto con el átomo de N, un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido; cada uno de R' y R'' es independientemente H, alquilo o alcoxi; y R<sup>'''</sup> es alquilo que está sin sustituir o sustituido con CF<sub>3</sub>, NR<sub>2</sub>, OR, un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros o un grupo heteroarilo que contiene N de 5 o 6 miembros, estando dichos grupos heteroarilo y heterocíclico sin sustituir o sustituidos; o uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es alquilo y el otro es un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente o un grupo alquilo que está sustituido con un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente;
- 20 R<sup>2</sup> es



donde R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina, oxazepano o tiazepano que está sin sustituir o sustituido;

30 y R<sup>3</sup> se selecciona entre:

- (a) un grupo de la siguiente fórmula:



donde B es un anillo fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alqueno, alquino, CN, NO<sub>2</sub>, OR', SR', NR'<sub>2</sub>, C(O)R', SOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NR'<sub>2</sub>, NC(O)R' y CO<sub>2</sub>R', donde cada R' es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y Z se selecciona entre H, -OR, -SR, CH<sub>2</sub>OR, -CO<sub>2</sub>R, CF<sub>2</sub>OH, CH(CF<sub>3</sub>)OH, C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>2</sub>, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -S(O)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)R, OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)<sub>m</sub>R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, CN, halógeno y -NO<sub>2</sub>, donde cada R se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>, arilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros que está sin sustituir o sustituido, m es 1 o 2 y q es 0, 1 o 2;

(b) un grupo heteroarilo que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno en anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O y S, grupo que es monocíclico o bicíclico y que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo Z como se ha definido anteriormente, un grupo R<sup>20</sup>, alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R<sup>20</sup>, uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alqueno, alquino, CN, NO<sub>2</sub>, OR', SR', NR'<sub>2</sub>, C(O)R', SOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NR'<sub>2</sub>, NC(O)R' y CO<sub>2</sub> R', donde cada R' es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un grupo oxo (=O); y

(c) un grupo que comprende un anillo de benceno que está sin sustituir o sustituido como se especifica para el grupo heteroarilo en el apartado (b) anterior, y que se fusiona a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente;

y donde, en las definiciones anteriores,

- (i) R<sup>20</sup> se selecciona entre halógeno, alcoxi, carbociclilo, un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente, OH, SR, CN, nitro, NR<sub>2</sub>, -COOR, -C(O)R, S(O)<sub>m</sub>R y -CONR<sub>2</sub>, donde cada R es H, alquilo sin sustituir o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y m es 1 o 2;

(ii) "alquilo que está sustituido" es un grupo alquilo que porta uno o más sustituyentes  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente;

(iii) "alcoxi que está sustituido" es un grupo alcoxi que está sustituido con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente;

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

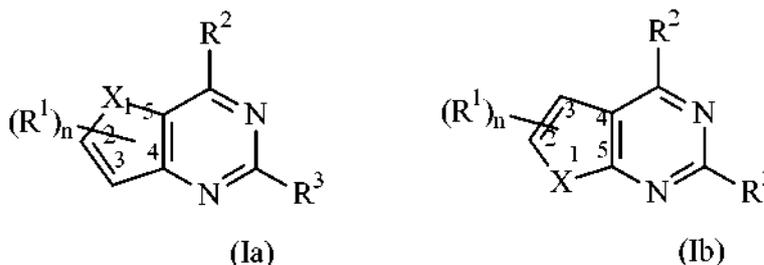
(v) un "grupo heterocíclico que contiene N, de 5 o 6 miembros, saturado que está sustituido" es un grupo heterocíclico que contiene N, de 5 o 6 miembros, saturado sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo que está sin sustituir o sustituido como se definió anteriormente en (ii), alcoxi que está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente en (iii),  $-NR_2$ ,  $-N(R''')$ -alqu-OR, -alqu-OR, -O-alqu-OR, -alqu-C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>2</sub>, -alqu-Het, -N(R)-Het, -O-Het, -N(R)-C(O)-alqu-OR, -C(O)-N(R)-alqu-OR, -alqu-S(O)<sub>2</sub>R, -N(R)-alqu-OR, -alqu-NR'R''',  $-N(R''')$ -S(O)<sub>2</sub>R, S(O)<sub>2</sub>R''', -alqu-N(R)-alqu-OR, -S(O)<sub>2</sub>-alqu-OR, un segundo grupo heterocíclico que contiene N, saturado, de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente, y un grupo heteroarilo que contiene N, de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente en (iv) y que puede fusionarse al anillo de benceno, -COOR, -CONR<sub>2</sub>, oxo (=O), -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alqu-NR<sub>2</sub> y -CO-alqu-OR, donde alqu es una cadena alqueno; Het es un grupo heteroarilo que contiene N, de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente en (iii); R es H o alquilo, o cuando dos grupos R se enlazan al N pueden formar, junto con el átomo de N, un grupo heterocíclico que contiene N, de 5 o 6 miembros, saturado; cada uno de R' y R'' es independientemente H, alquilo o alcoxi; y R''' es alquilo que está sin sustituir o sustituido con CF<sub>3</sub>, NR<sub>2</sub>, OR, un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros o un grupo heteroarilo que contiene N, de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente en (iii); y (vi) un "grupo heteroarilo de 5 a 12 miembros que está sustituido" es un grupo heteroarilo de 5 a 12 miembros sustituido con un grupo  $R^{20}$  como se ha especificado anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que  $R^3$  no sea un grupo indol, o un grupo indazol, grupo que está sin sustituir o sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

### Descripción detallada de la invención

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



donde cada una de  $R^1$  a  $R^3$  y n es como se ha definido anteriormente y X es S u O.

En la fórmula (I), el grupo o grupos  $R^1$ , que son el mismo o diferentes en un compuesto dado cuando n es 2, puede enlazarse a cualquiera o a ambas de las dos posiciones en el anillo disponibles en el anillo A de tiofeno o furano. Haciendo referencia a las estructuras (Ia) y (Ib) anteriores, por lo tanto, cuando n es 1 el anillo furano o tiofeno está monosustituido con  $R^1$  en la posición 2 o la posición 3. Cuando n es 2, el anillo tiofeno o furano está disustituido con  $R^1$  en las posiciones 2 y 3.

Como se especifica en el presente documento, un grupo alquilo es un radical hidrocarburo, saturado de cadena lineal o ramificada que está sin sustituir o sustituido. Normalmente es alquilo  $C_1$ - $C_{20}$ , por ejemplo alquilo  $C_1$ - $C_{10}$ , tal como alquilo  $C_1$ - $C_6$  o alquilo  $C_1$ - $C_4$ , por ejemplo metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, t-butilo, s-butilo o n-butilo. También puede ser pentilo, hexilo, heptilo, octilo y los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos.

Cuando un grupo alquilo está sustituido normalmente soporta uno o más sustituyentes  $R^{20}$  seleccionados entre halógeno, alcoxi, carbociclilo, un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente, OH, SR, CN, nitro, NR<sub>2</sub>, -COOR, -C(O)R, S(O)<sub>m</sub>R y -CONR<sub>2</sub>, donde cada R es H, alquilo o cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$  sin sustituir y m es 1 o 2. Es, por ejemplo, un grupo haloalquilo o un grupo -alqu-N( $R^4$ )( $R^5$ ) donde alqu es una

- cadena alquileno y  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico que contiene N, saturado, de 5 o 6 miembros que incluye 0 o 1 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, S y O, que pueden fusionarse a un anillo de benceno y que está sin sustituir o sustituido. Normalmente  $R^{20}$  se selecciona entre halógeno, alcoxi, carbociclilo, un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente, OH, CN,  $NR_2$ , -COOR y -CONR<sub>2</sub>, donde cada R es H o alquilo sin sustituir como se ha definido anteriormente. Es, por ejemplo, un grupo haloalquilo o un grupo -alqu-N( $R^6$ )( $R^5$ ) donde alqu es una cadena alquileno y  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente.
- 10 Un grupo alquileno es un grupo hidrocarburo divalente, saturado, de cadena lineal o ramificado, sin sustituir o sustituido. Normalmente es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, por ejemplo alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Preferentemente es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo alquileno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, tal como metileno, etileno, i-propileno, n-propileno, *t*-butileno, s-butileno o n-butileno. También puede ser pentileno, hexileno, heptileno, octileno y los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos. Cuando el grupo alquileno está sustituido, está normalmente sustituido con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente.
- 15 Un grupo alquenilo es un radical de hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, sin sustituir o sustituidos que tiene uno o más dobles enlaces. Normalmente es alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, por ejemplo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, tal como alilo, butenilo, butadienilo, pentenilo o hexenilo. Cuando el grupo alquenilo está sustituido, está normalmente sustituido con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente.
- 20 Un grupo alquinilo es un radical de hidrocarburo, de cadena lineal o ramificado, sin sustituir o sustituido que tiene uno o más triples enlaces. Normalmente es alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, por ejemplo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, tal como etinilo, propinilo o butinilo. Cuando el grupo alquinilo está sustituido, está normalmente sustituido con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente.
- 25 Un grupo haloalquilo es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Puede ser un grupo perhaloalquilo, por ejemplo trifluorometilo o perfluorohexilo.
- 30 Un halógeno es cloro, flúor, bromo o yodo. Normalmente es bromo o yodo.
- 35 Un grupo alcoxi es normalmente alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tal como metoxi, etoxi, i-propoxi, n-propoxi, *t*-butoxi, n-butoxi o s-butoxi. Está sin sustituir o sustituido, por ejemplo con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente. Normalmente se sustituye con carbociclilo, morfolino, OH, CN,  $NR_2$ , -COOR o -CONR<sub>2</sub>, donde cada R es H o alquilo sin sustituir como se ha definido anteriormente.
- 40 Un grupo carbociclilo es un anillo hidrocarburo monocíclico, saturado o insaturado, no aromático, que normalmente tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Puede ser un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Alternativamente puede ser un grupo cicloalquenilo, normalmente cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, por ejemplo ciclopropenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, ciclooctenilo o ciclooctadienilo. Un grupo carbociclilo puede ser sin sustituir o sustituido, por ejemplo con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente. Normalmente se sustituye con alcoxi, morfolino, OH, CN,  $NR_2$ , -COOR y -CONR<sub>2</sub>, donde cada R es H o alquilo sin sustituir como se ha definido anteriormente.
- 45 Un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros que incluye 0 o 1 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, S y O, que puede fusionarse a un anillo de benceno y que está sin sustituir o sustituido, normalmente se selecciona entre morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, tiomorfolina, quinolina, isoquinolina, diazepano, oxazepano y tiazepano.
- 50 Cuando un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente se sustituye, se sustituye normalmente con uno o más sustituyentes, por ejemplo 1, 2 o 3sustituyentes, normalmente con 1 o 2 sustituyentes. Normalmente los sustituyentes se seleccionan entre alquilo que está sin sustituir o sustituido, alcoxi que está sin sustituir o sustituido, -NR<sub>2</sub>, -N(R''')-alqu-OR, -alqu-OR, -O-alqu-OR, -alqu-C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>2</sub>, -alqu-Het, -N(R)-Het, -O-Het, -N(R)-C(O)-alqu-OR, -C(O)-N(R)-alqu-OR, -alqu-S(O)<sub>2</sub>R, -N(R)-alqu-OR, -alqu-NR'R'', -N(R''')-S(O)<sub>2</sub>R, S(O)<sub>2</sub>R'', -alqu-N(R)-alqu-OR, -S(O)<sub>2</sub>-alqu-OR, un segundo grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente, un grupo heteroarilo que contiene N, de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido y que puede fusionarse a un anillo de benceno, -COOR, -CONR<sub>2</sub>, oxo (=O), -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alqu-NR<sub>2</sub> y -CO-alqu-OR, donde: alqu es una cadena alquileno como se ha definido anteriormente; Het es un grupo heteroarilo que contiene N de 5 o 6 miembros como se ha definido en el presente documento que está sin sustituir o sustituido; R es H o alquilo, o cuando dos grupos R se enlazan al N pueden formar, junto con el átomo de N, un grupo heterocíclico que contiene N, de 5 o 6 miembros, saturado como se ha definido en el presente documento que está sin sustituir o sustituido; cada uno de R' y R'' es independientemente H, alquilo o alcoxi; y R''' es alquilo que
- 55
- 60
- 65

5 está sin sustituir o sustituido, por ejemplo con  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NR}_2$ , OR, un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido en el presente documento o un grupo heteroarilo que contiene N de 5 o 6 miembros como se ha definido en el presente documento, estando dichos grupos heteroarilo y heterocíclicos sin sustituir o sustituidos. Puede sustituirse con un grupo  $\text{R}^{20}$  como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo  $\text{R}^{20}$  como se ha definido anteriormente.

10 Normalmente un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente se sustituye con un grupo seleccionado entre alquilo que está sin sustituir o sustituido, alcoxi que está sin sustituir o sustituido, un segundo grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente, un grupo heteroarilo que contiene N de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido y que puede fusionarse con un anillo de benceno,  $-\text{COOR}$ ,  $-\text{CONR}_2$ ,  $-\text{CONR}$ , oxo (=O), OH,  $-\text{NSO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_2$  o  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{OR}$  donde R es H o alquilo,  $-\text{NR}'\text{R}''$  donde cada uno de R' y R'' es independientemente H, alquilo o alcoxi, y  $-\text{SO}_2\text{R}'''$  donde R''' es alquilo que está sin sustituir o sustituido, por ejemplo con  $\text{NR}_2$  o un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente.

15 Más normalmente un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo como se ha definido anteriormente, que está sin sustituir o sustituido (por ejemplo con  $\text{R}^{20}$  como se ha definido anteriormente), haloalquilo como se ha definido anteriormente, alcoxi como se ha definido anteriormente, que está sin sustituir o sustituido, halógeno, hidroxilo, CN, nitro, amino, oxo (=O) y  $-\text{NR}'\text{R}''$  donde cada uno de R' y R'' es independientemente H o alquilo.

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

25 Cuando un grupo heterocíclico saturado, de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, S y O se sustituye, puede sustituirse como se ha especificado anteriormente para un grupo heterocíclico que contiene N, de 5 o 6 miembros.

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

40 Un grupo heteroarilo que contiene N, de 5 o 6 miembros que puede fusionarse a un anillo de benceno, se selecciona normalmente entre pirrol, pirazol, triazol, tetrazol, indazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isooxazol, indol, isoindol, 1,3-dihidro-indol-2-ona, piridin-2-ona, piridina, piridin-3-ol, imidazol, 1,3-dihidro-bencimidazolone, bencimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirazolopiridina, aminopirazolinona, imidazopiridina, pirimidina, piridazina y pirazina. Cuando tal grupo heteroarilo se sustituye, puede sustituirse con un grupo con un grupo  $\text{R}^{20}$  como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo  $\text{R}^{20}$  como se ha definido anteriormente.

50 En  $\text{R}^1$ , m es 0 o 1, normalmente 1.  $\text{R}^{30}$  es normalmente H.  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  normalmente forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico que contiene N, saturado, seleccionado entre morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, quinolina, isoquinolina, diazepano, oxazepano y tiazepano. El grupo heterocíclico formado por  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  está sin sustituir o sustituido, por ejemplo por los ejemplos de grupos de sustituyentes enumerados anteriormente, tal como un grupo  $\text{R}^{20}$  como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo  $\text{R}^{20}$  como se ha definido anteriormente.

55 En  $\text{R}^2$  el anillo formado por  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  normalmente es morfolina que está sin sustituir o sustituida, por ejemplo con un grupo  $\text{R}^{20}$  como se ha especificado anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo  $\text{R}^{20}$  como se ha definido anteriormente. Alternativamente puede seleccionarse un grupo entre tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, tetrahidrofurano y tetrahidrotiofurano, cada uno de los cuales que está sin sustituir o sustituido, por ejemplo con un grupo  $\text{R}^{20}$  como se ha especificado anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo  $\text{R}^{20}$  como se ha definido anteriormente. Cuando el anillo formado por  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  se sustituye, puede sustituirse en cualquier heteroátomo del anillo o un átomo de carbono del anillo, por ejemplo con un grupo  $\text{R}^{20}$  como se ha definido anteriormente.

65 En la definición (a) para  $\text{R}^3$  el anillo fenilo B está sin sustituir (aparte del grupo Z) o sustituido. Cuando está sin sustituir, el grupo Z es el único sustituyente. Cuando se sustituye, comprende, además del grupo Z, uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alquenilo, alquínilo, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}'$ ,  $\text{SR}'$ ,  $\text{NR}'_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $\text{SOR}'$ ,  $\text{SO}_2\text{R}'$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}'_2$ ,

NC(O)R' y CO<sub>2</sub> R', donde cada R' es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

El grupo Z se enlaza a cualquier posición del anillo disponible en el anillo B de fenilo B. Por lo tanto, puede situarse en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 del anillo de fenilo. Normalmente se enlaza en la posición 3 o 4. Z es más normalmente distinto de H, tal como el resto -BZ es un anillo de fenilo sustituido. Un ejemplo típico Z es un grupo OR como se ha definido anteriormente, en particular OH. Es esta realización el grupo OR, o grupo OH, se enlaza normalmente al anillo en la posición 3 o 4 del anillo B de fenilo. Normalmente -BZ es un grupo 3-hidroxifenilo o 4-hidroxifenilo o un isómero del mismo, distinto de un grupo indol o indazol que está sin sustituir o sustituido.

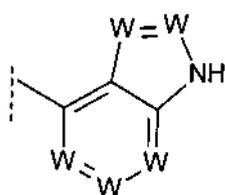
Un isómero como se usa en el presente documento es un grupo funcional que posee propiedades de unión que son las mismas o similares a, el grupo 3-hidroxifenilo o 4-hidroxifenilo en el contexto de la estructura de fórmula (I). Los isómeros de los grupos 3-hidroxifenilo y 4-hidroxifenilo se abarcan dentro de las definiciones (b) y (c) anteriores para R<sup>3</sup>.

En la definición (b) para R<sup>3</sup> el grupo heteroarilo está sin sustituir o sustituido. Si está sustituido, se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo Z, R<sup>20</sup> como se ha definido anteriormente, alquilo que está sin sustituir o sustituido con a R<sup>20</sup> como se ha definido anteriormente, cualquier grupo especificado anteriormente como un sustituyente adicional en el anillo B de fenilo y un grupo oxo (=O). Normalmente, si está sustituido, el grupo heteroarilo se sustituye con OH, NH<sub>2</sub> o un grupo oxo. En una realización el grupo heteroarilo está sin sustituir.

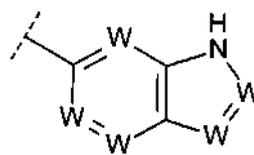
En la definición (c) para R<sup>3</sup> el anillo de benceno está sin sustituir o sustituido. Si está sustituido, se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo Z, R<sup>20</sup> como se ha definido anteriormente, alquilo que está sin sustituir o sustituido con R<sup>20</sup> como se ha definido anteriormente y cualquiera de los grupos especificados anteriormente como un sustituyente adicional en el anillo B de fenilo. El grupo heteroarilo al que el anillo de benceno se fusiona, es el mismo, sin sustituir o sustituido, por ejemplo con un grupo Z, R<sup>20</sup> o alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R<sup>20</sup> como se ha definido anteriormente; con cualquier grupo especificado anteriormente como una opción para un sustituyente adicional en el anillo B de fenilo; o con un grupo oxo (=O). En una realización tanto el anillo de benceno como el grupo heteroarilo están sin sustituir.

Los ejemplos de los grupos incluidos en las definiciones (b) y (c) para R<sup>3</sup> incluyen grupos pirrol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isooxazol, isoindol, 1,3-dihidro-indol-2-ona, piridin-2-ona, piridina, piridin-3-ol, imidazol, 1,3-dihidro-bencimidazolone, bencimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirazolopiridina, aminopirazolinona, imidazopiridina, pirimidina, piridazina, pirazina e isatina. Los ejemplos preferidos incluyen grupos pirazol y tetrazol. Estos grupos pueden estar sin sustituir o sustituidos, por ejemplo con un grupo Z, R<sup>20</sup> o alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R<sup>20</sup> como se ha definido anteriormente. Normalmente estos grupos son isómeros.

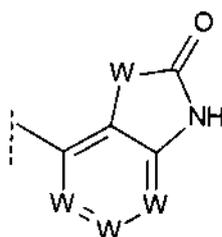
Más específicamente, los grupos incluidos en las definiciones (b) y (c) para R<sup>3</sup> como se ha definido anteriormente incluyen las siguientes estructuras, que normalmente son isómeros como se ha definido anteriormente:



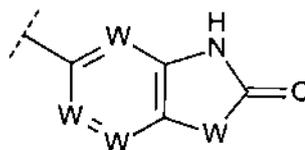
1 i



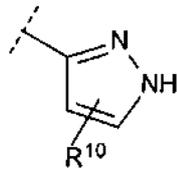
1 ii



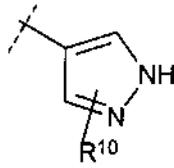
1 iii



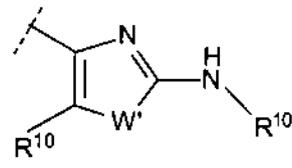
1 iv



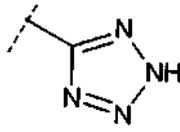
2 i



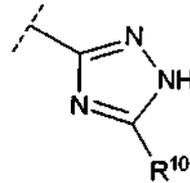
2 ii



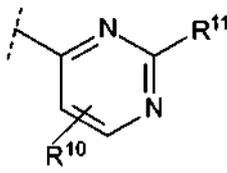
2 iii



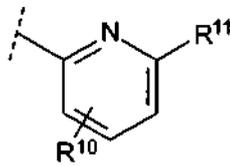
2 iv



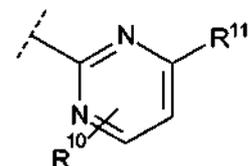
2 v



3 i

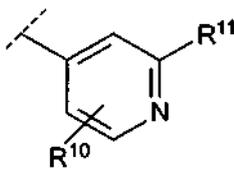


3 ii

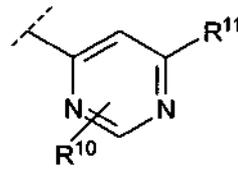


3 iii

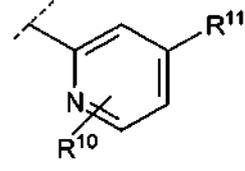
5



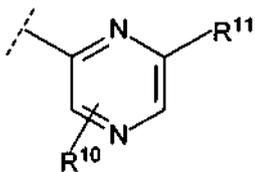
3 iv



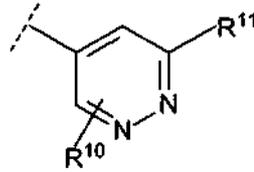
3 v



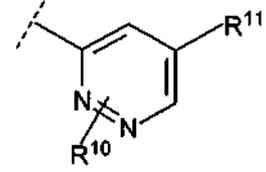
3 vi



3 vii

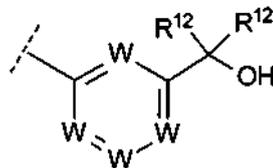


3 viii

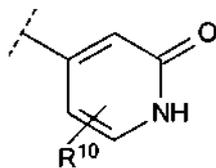


3 ix

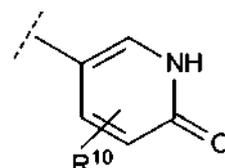
10



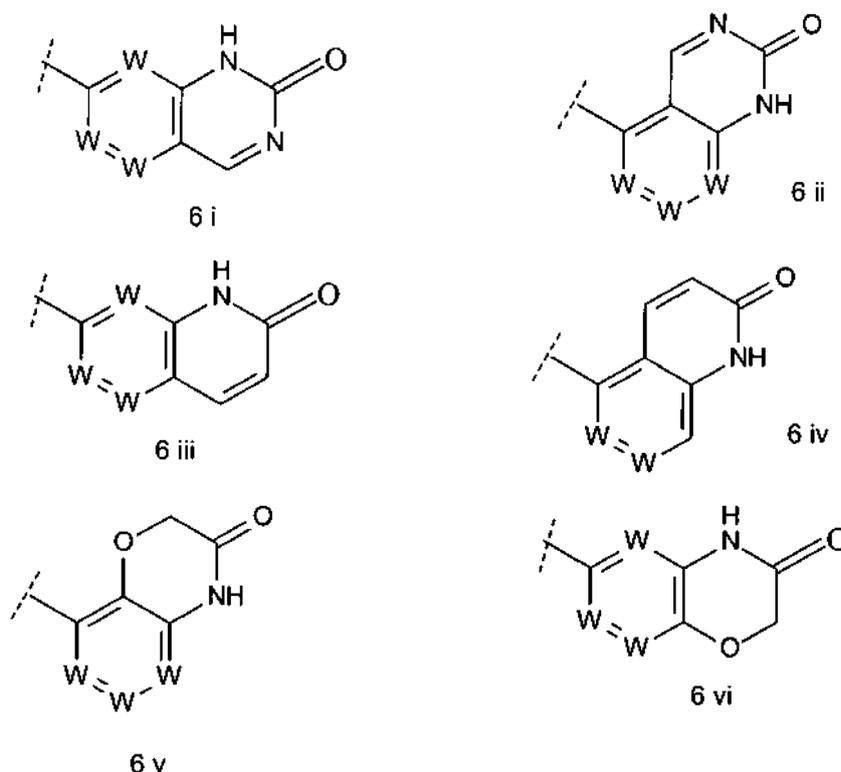
4 i



5 i



5 ii



5

donde cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)NR'R", -S(O)<sub>t</sub>NR'R", arilo, heteroarilo, sulfonilo y halógeno, donde R' y R" son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y t es 1 o 2; cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente entre -OR<sup>10</sup> y -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, donde R<sup>10</sup> es como se ha definido anteriormente;

10 cada R<sup>12</sup> es independientemente H, F o CF<sub>3</sub>;

cada W se selecciona independientemente entre CR<sup>10</sup> y N, donde R<sup>10</sup> es como se ha definido anteriormente; y W' se selecciona entre O, S y NR<sup>12</sup> donde R<sup>12</sup> es como se ha definido anteriormente.

con la condición de que las fórmulas (1i) y (1ii) sean distintas de indol and indazol.

15

Ejemplos específicos de compuestos de la invención incluyen:

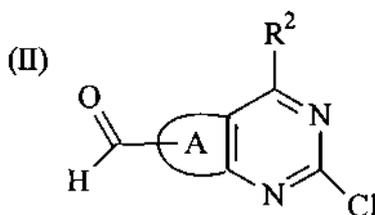
- 3-(4-Morfolin-4-il-6-morfolin-4-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol;
- 3-(4-Morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol;
- 20 3-[6-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;
- 3-[6-(6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;
- 3-(6-[1,4']Bipiperidinil-1'-ilmetil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol;
- 3-[4-Morfolin-4-il-6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;
- 25 3-[6-(4-Ciclohexilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;
- Éster *terc*-butílico del ácido
- 4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico;
- 3-(4-Morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol, sal del ácido trifluoroacético;
- 3-[6-[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;
- 3-[6-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;
- 30 Éster etílico del ácido {4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-acético;
- 1-[4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-etanona;
- 3-[6-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;
- 3-(4-Morfolin-4-il-6-tiomorfolin-4-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol;
- 3-[6-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;
- 35 3-[6-[[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-metil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;
- 3-[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;
- 4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-2-ona;
- 3-[6-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;
- {4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-acetonitrilo;
- 40 3-[4-Morfolin-4-il-6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;
- 3-[6-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;
- 3-[6-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;
- 1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-4-morfolin-4-ilmetil-piperidin-4-ol;

Etilamida del ácido 4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico;  
 N-{1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-metanosulfonamida;  
 1-{4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-2-metoxi-etanona;  
 N-{1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-acetamida;  
 5 Dimetilamida del ácido 4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico;  
 1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-ol;  
 3-[6-(1,1-Dioxo-1lambda\*6\*-tiomorfolin-4-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 Dimetilamida del ácido 4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-sulfónico;  
 3-(6-{4-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-piperidin-1-ilmetil}-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol;  
 10 1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-ol;  
 (R,S)-3-[6-(2-Dimetilaminometil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 (R,S)-3-(6-{[Metil-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-metil}-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol;  
 Amida del ácido 1-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;  
 2-{4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida;  
 15 3-(6-{[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-metil}-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol;  
 2-Dimetilamino-1-{4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etanona;  
 3-[6-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 3-[6-((3R,5S)-4-Metanosulfonil-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 1-{(2R,6S)-4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-2,6-dimetil-piperazin-1-il}-etanona;  
 20 3-[6-[4-(3-Dimetilamino-propan-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 3-[6-(4-Metoxi-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 3-[4-Morfolin-4-il-6-[4-(3-morfolin-4-il-propan-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 {4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-morfolin-4-il-metanona;  
 (2-Metoxi-etil)-metil-amida del ácido 4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin  
 25 -1-carboxílico;  
 1-{3-[6-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenil}-etanol; .  
 3-[6-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenil}-metanol;  
 2-Cloro-5-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 2,3-Difluoro-5-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 30 4-Fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 2-(1H-Indazol-6-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol; y  
 6-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-(1H-pirazol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

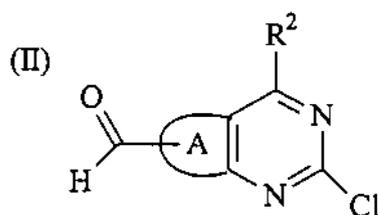
35 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en la forma de los isómeros o tautómeros dependiendo de la clase de los  
 grupos sustituyentes y estos isómeros en formas separadas o mezclas de los mismos pueden usarse en la presente  
 invención. Donde los compuestos tienen átomos de carbono asimétricos, pueden existir formas isómeras ópticas  
 basándose en tales átomos de carbono. Todas las mezclas y las formas aisladas de estos isómeros ópticos pueden  
 40 usarse en la presente invención.

Una estrategia sintética adecuada para producir compuestos de fórmula (I) en la que m es 1 emplea el precursor carboxaldehído de fórmula (II):

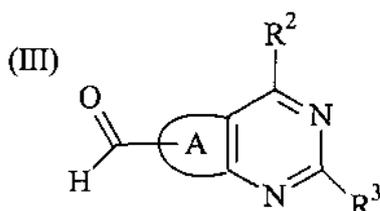


donde A y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente. Partiendo de este precursor la síntesis comprende la  
 realización, en cualquier orden, una reacción de acoplamiento cruzado (tipo Suzuki) mediada por paladio y una  
 aminación reductiva. Por lo tanto la presente invención proporciona además un proceso para producir un compuesto  
 50 de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el que m es 1, proceso que comprende:

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

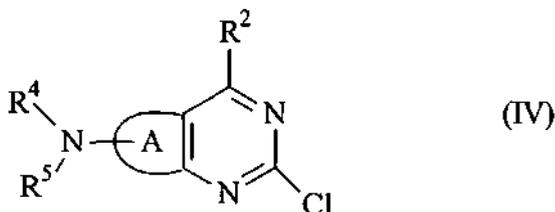


5 donde A y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente, con un ácido borónico o éster del mismo de fórmula R<sup>3</sup>B(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, en el que R<sup>3</sup> es como se ha definido anteriormente y cada R<sup>15</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o los dos grupos OR<sup>15</sup> forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un grupo éster pinacolato boronato, en presencia de un catalizador de Pd; y tratar el compuesto resultante de fórmula (III):



10 donde A, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente, con una amina de fórmula NHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente, en presencia de un agente de reducción adecuado; o  
 (b) tratar un compuesto de fórmula (II) como se ha definido anteriormente con una amina de fórmula NHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente, en presencia de un agente de reducción adecuado; y tratar el compuesto resultante de fórmula (IV):

15

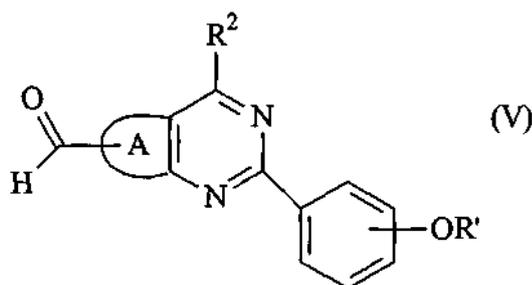


20 donde A, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente, con un ácido borónico o éster del mismo de fórmula R<sup>3</sup>B(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, en el que R<sup>3</sup> es como se ha definido anteriormente y cada R<sup>15</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o los dos grupos OR<sup>15</sup> forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un grupo éster pinacolato boronato, en presencia de un catalizador de Pd.

25 Tanto la etapa de animación como la etapa de acoplamiento cruzado mediado por Pd tienen lugar en condiciones convencionales. El catalizador de paladio puede ser cualquiera que se use normalmente para acoplamientos cruzados tipo Suzuki, tal como PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. El agente reductor es normalmente un borohidruro, por ejemplo NaBH(OAc)<sub>3</sub>, NaBH<sub>4</sub> o NaCNBH<sub>4</sub>, en particular NaBH(OAc)<sub>3</sub>.

30 La invención proporciona además un proceso para producir un compuesto de fórmula (I) en el que m es 1 y R<sup>3</sup> es un grupo 3- o 4-hidroxifenilo, proceso que comprende:

(a) tratar un compuesto de fórmula (V):



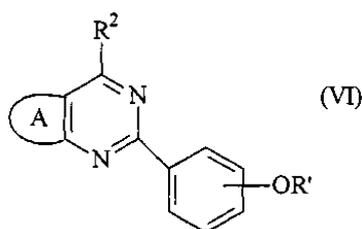
35 donde OR' se enlaza en la posición 3 o 4 del anillo de fenilo al que está unido, R' es un grupo protector hidroxilo y A y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente, con una amina de fórmula NHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente, en presencia de un agente de reducción adecuado; y (b) retirada del grupo protector

hidroxi.

El agente reductor normalmente es un borohidruro, por ejemplo como se ha especificado anteriormente.

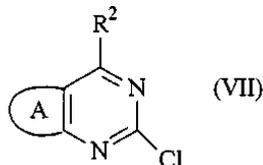
5 Los ejemplos de grupos protectores hidroxi se conocen en la técnica, por ejemplo como se describe en "Protective Groups for Organic Chemistry", Tercera Edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999. Por ejemplo, un grupo hidroxi puede protegerse como un acetal, un acetal sustituido, un éster, un xantato, un éter o un silil éter. El acetal es preferentemente tetrahidropirano. El silil éter preferentemente trimetilsilil éter, *t*-butildimetilsilil éter, triisopropilsilil éter o *t*-butildifenil-silil éter. Estos grupos protectores se retiran por técnicas convencionales.

10 Un compuesto de fórmula (V) como se ha definido anteriormente puede producirse mediante un proceso que comprende tratar un compuesto de fórmula (VI):

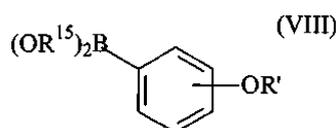


15 donde A, R² y R' son como se han definido anteriormente, con un agente litiante seguido de N,N'-dimetilformamida (DMF). La reacción se realiza normalmente añadiendo una solución del agente litiante en un disolvente orgánico no polar, por ejemplo un disolvente hidrocarburo, tal como hexano, a una suspensión del compuesto de fórmula (VI) en un disolvente orgánico, tal como tetrahidrofurano (THF). Si se usa THF la adición tiene lugar a una temperatura baja, de aproximadamente -78 °C. El agente litiante normalmente es un alquil-litio, por ejemplo n-butillitio.

20 Un compuesto de fórmula (VI) como se ha definido anteriormente puede producirse mediante un proceso que comprende tratar un compuesto de fórmula (VII):

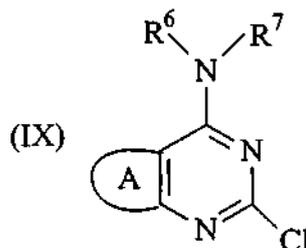


25 donde A y R² son como se han definido anteriormente, con un ácido borónico de fórmula (VIII)



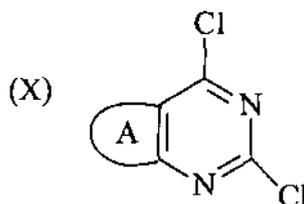
30 donde R' y R¹⁵ son como se han definido anteriormente, en presencia de un catalizador de paladio. La reacción se realiza en condiciones convencionales para una reacción de acoplamiento cruzado tipo Suzuki, por ejemplo como se ha descrito anteriormente.

35 Un compuesto de fórmula (II) como se ha definido anteriormente donde R² es -NR⁶R⁷ puede prepararse mediante un proceso que comprende tratar un compuesto de fórmula (IX):



40 donde A, R⁶ y R⁷ son como se han definido anteriormente, con un agente litiante seguido de N,N'-dimetilformamida (DMF). La reacción se lleva a cabo normalmente como se ha descrito anteriormente para la producción de un compuesto de fórmula (V).

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



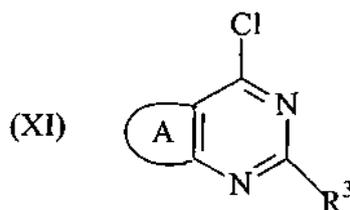
5 con una amina de fórmula  $\text{NHR}^6\text{R}^7$ , donde  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  son como se han definido anteriormente, en un disolvente orgánico. El disolvente normalmente es un alcohol, tal como metanol. La reacción generalmente se realiza a temperatura ambiente.

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

Un compuesto de fórmula (II) como se ha definido anteriormente donde  $\text{R}^2$  es de fórmula



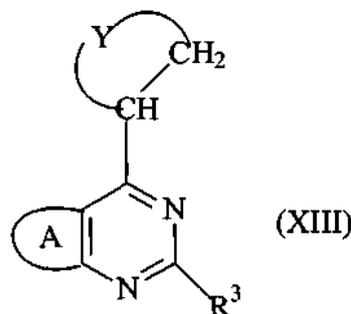
puede prepararse por el proceso que comprende someter un compuesto de fórmula (XI):



20 donde A y  $\text{R}^3$  son como se han definido anteriormente, a acoplamiento cruzado mediado con paladio con un compuesto de fórmula (XII):



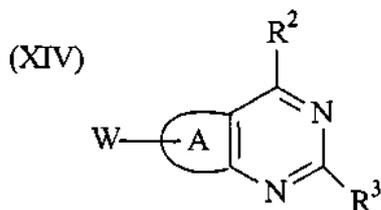
donde L es H o un grupo seleccionado entre halo,  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{B}(\text{OR})_2$ ,  $-\text{Sn}(\text{R})_3$  y  $-\text{Si}(\text{R})_3$  donde R es H o alquilo como se ha definido anteriormente, seguido de reducción, para producir un compuesto de la siguiente fórmula (XIII):



30 donde A,  $\text{R}^3$  e Y son como se han definido anteriormente.

35 El compuesto de fórmula (XIII) puede convertirse al correspondiente carboxaldehído por tratamiento con un agente litiante seguido de N,N'-dimetilformamida (DMF), por ejemplo en las condiciones descritas anteriormente para la conversión de un compuesto de fórmula (VI) a un compuesto de fórmula (V). El agente litiante normalmente es como se ha definido anteriormente. Después, el carboxaldehído resultante puede convertirse en un compuesto final deseado de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, en el que m es 1, por tratamiento con una amina de fórmula  $\text{NHR}^4\text{R}^5$  en el que  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son como se han definido anteriormente, en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo un borohidruro como se ha especificado anteriormente, en particular  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ .

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

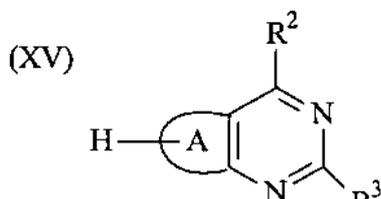


5

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

10

Un compuesto de fórmula (XIV) puede producirse por tratamiento de un compuesto de fórmula (XV):



15 donde A, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente, con un agente litiante y un halógeno seleccionado entre bromo y yodo. El agente litiante normalmente es un alquil litio, por ejemplo butillitio. El halógeno normalmente es yodo, que da lugar a un compuesto de fórmula (XIV) en el que W es I.

20 Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el que m es 0 también puede prepararse por una reacción de desplazamiento S<sub>N</sub>Ar, por ejemplo en las condiciones descritas por D. Prim y G. Kirsch en Tetrahedron 55 (21), 6511-6526, 1999. Tal proceso comprende tratar un compuesto de fórmula (XIV) como se ha definido anteriormente en el que W es Br con una amina de fórmula NHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente en H<sub>2</sub>O a reflujo durante 12 horas.

25 Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el que m es 0 puede alternativamente prepararse tratando un compuesto de fórmula (XIV) como se ha definido anteriormente en el que W es I con una amina de fórmula NHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente en 1,4-dioxano en presencia de CuI/En y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. La reacción se realiza a aproximadamente 110 °C durante 24 horas. Este procedimiento se describe por Kang S-K *et al.* en Synlett, (3), 427-430, 2002.

30

35 Una pirimidina fusionada de fórmula (I) puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable y unas sales pueden convertirse en el compuesto libre, por métodos convencionales. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos, tales como, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico. En el caso de compuestos de la invención que portan un sustituyente carboxi libre, las sales incluyen las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y de amonio, por ejemplo las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio. Las últimas se prepararon tratando la pirimidina fusionada libre de fórmula (I) o una sal de adición de ácido del mismo, con la correspondiente base de metal o amoniaco. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden existir como hidratos o solvatos.

40

45 Se ha descubierto en ensayos biológicos que los compuestos de la presente invención son inhibidores de la PI3 cinasa. Los compuestos son selectivos para las cinasas PI3 de la clase Ia sobre la clase Ib y típicamente muestran al menos una selectividad de 20 veces por las cinasas PI3K de la clase Ia sobre las de la clase Ib. En particular, los compuestos son selectivos para la isoforma p110 $\alpha$ .

45

50 Por lo tanto, un compuesto de la presente invención se puede utilizar como un inhibidor de una cinasa PI3, en particular de una cinasa PI3 de la clase Ia. En consecuencia, un compuesto de la presente invención se puede utilizar para tratar una enfermedad o trastorno que se produce por crecimiento celular, función o comportamiento anormal que se asocia con la cinasa PI3. Ejemplos de tales enfermedades y trastornos se tratan por Drees *et al.* en Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14(5):703 - 732. Estas incluyen el cáncer, trastornos inmunitarios, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos metabólicos/endocrinos y trastornos neurológicos. Los ejemplos de los

50

trastornos metabólicos/endocrinos incluyen la diabetes y la obesidad. Ejemplos de cánceres en los que se pueden utilizar los presentes compuestos para el tratamiento incluyen leucemia, tumores cerebrales, cáncer renal, cáncer gástrico y cáncer de la piel, vejiga, mama, útero, pulmón, colon, próstata, ovario y páncreas.

- 5 Por lo tanto, un ser humano o un animal que padece un trastorno inmunitario, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastorno metabólico/endocrino o trastornos neurológicos se pueden tratar con un método que comprende la administración al mismo de un compuesto de la presente invención como se define anteriormente. La afección del paciente puede mejorarse de esta manera.
- 10 Además de poseer potencia bioquímica, los compuestos de la invención muestran propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas que les hacen particularmente bien adaptados para su uso farmacológico. Esto se muestra por ejemplo en los resultados de los ensayos biológicos descritos en el Ejemplo 11, a continuación. En particular, los compuestos poseen una alta solubilidad acuosa a pH fisiológico; muchos tienen una solubilidad de al menos 40  $\mu\text{M}$  y un número significativo tiene una solubilidad mayor de 100  $\mu\text{M}$ . La alta solubilidad a pH fisiológico es deseable ya que promueve la biodisponibilidad. Los compuestos también poseen alta estabilidad metabólica, como se muestra en particular por el ensayo de aclaramiento del hepatocito descrito en el Ejemplo 11 en el que la mayoría de los compuestos ensayados demostraron tener un bajo aclaramiento en el hepatocito. El bajo aclaramiento en el hepatocito se correlaciona con una baja tasa de metabolismo hepático. Se puede apreciar por lo tanto que los compuestos de la presente invención poseen propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas mejoradas a la vez que mantienen la potencia bioquímica como inhibidores de la cinasa PI3.
- 15
- 20

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

25

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

30

35

Un compuesto que se formula para su uso como una composición farmacéutica o veterinaria también comprende un vehículo o diluyente farmacéutica o veterinariamente aceptable. Las composiciones se preparan típicamente siguiendo los métodos convencionales y se administran de una forma farmacéutica o veterinariamente adecuada. El compuesto se puede administrar de cualquier forma convencional, por ejemplo de la siguiente manera:

40

- A) Por vía oral, por ejemplo, como comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones líquidas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones que se pretenden para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que se seleccionan de entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente palatables y elegantes.
- 45

Los comprimidos contienen el principio activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como el carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz, almidón de patata, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, ácido algínico, alginatos o glicolato sódico de almidón; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; agentes lubricantes, por ejemplo, silicio, estearato magnésico o cálcico, ácido esteárico o talco; mezclas efervescentes; colorantes, edulcorantes, agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos o lauril sulfato. Los comprimidos pueden estar sin revestimiento o pueden recubrirse por técnicas conocidas para su desintegración retardada y la absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo, o diestearato de glicerilo. Tales preparaciones se pueden fabricar de una manera conocida, por ejemplo por medio de procesos de mezclado, granulado, compresión, revestimiento de azúcar o revestimiento con una película.

50

55

60

Las formulaciones para uso oral también se presentan como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo está presente como tal, o mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

65

Las suspensiones acuosas contienen los principios activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como el monooleato de polietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán.

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

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

Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los que se ha expuesto anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral palatable. Estas composiciones se pueden conservar por adición de un antioxidante tal como el ácido ascórbico. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporciona el principio activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ejemplifica por lo que ya se han mencionado anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina de legumbre de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo mono-oleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno de sorbitán. La emulsión puede contener también agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, sorbitol o sacarosa. En particular un jarabe para pacientes diabéticos puede contener como vehículos solo productos, por ejemplo sorbitol, que no se metabolizan en glucosa o que solo se metabolizan en cantidades de glucosa muy pequeñas.

Tales formulaciones pueden contener también un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes; B) Por vía parenteral, sea subcutánea, o intravenosa, o intramuscular, o intraesternal, o por técnicas de infusión, en forma de suspensiones acuosas u oleosas inyectables estériles. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida, utilizando los agentes dispersantes y humectantes adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butano diol.

Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como medio disolvente o suspensor. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además se utilizan ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de inyectables;

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

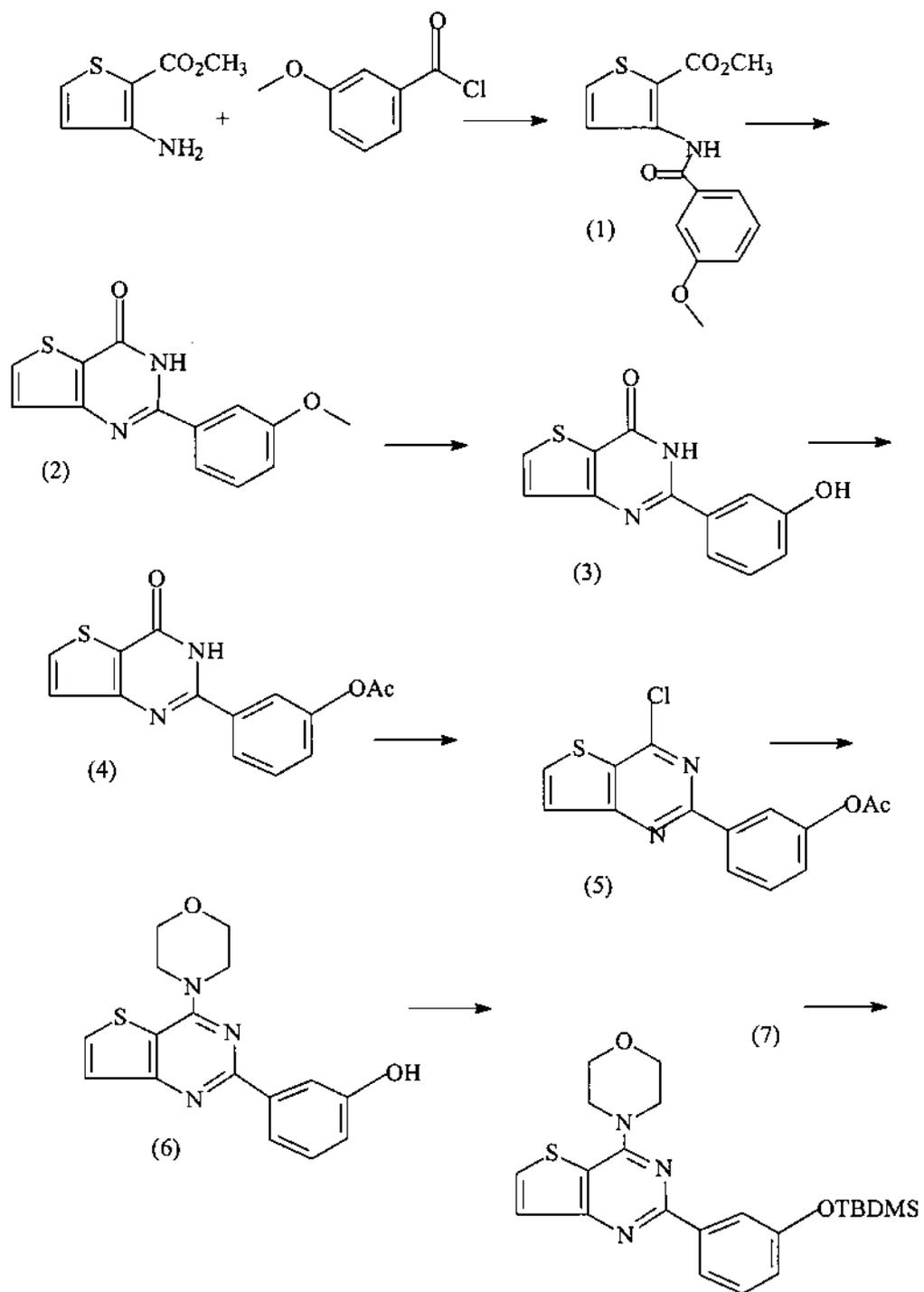
D) Por vía rectal, en forma de supositorios que se preparan mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ordinaria pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de coco y poli-etilenglicoles;

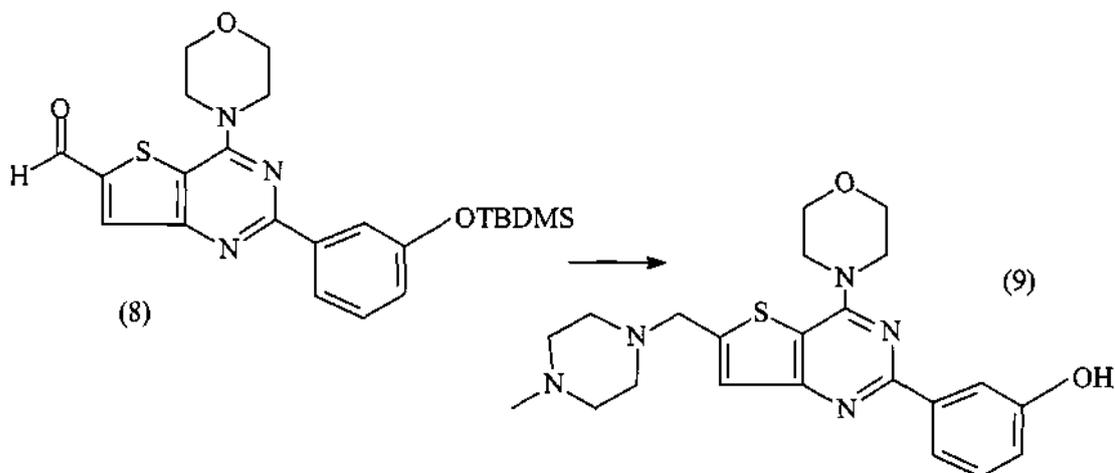
E) Por vía tópica, en forma de cremas, ungüentos, geles, colirios, soluciones o suspensiones.

La invención se describirá adicionalmente en los Ejemplos que siguen a continuación:

**Ejemplo 1: 3-[6-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno][3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol (9)**

La ruta sintética al compuesto 9 se muestra en el siguiente esquema.





Preparación del éster metílico del ácido 3-(3-metoxi-benzoilamino)-tiofen-2-carboxílico (1)

5 A una solución de metil-3-amino-2-tiofenecarboxilato (8,00 g, 50,9 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió carbonato potásico (1,1 equiv., 56,0 mmol, 7,73 g), seguido de cloruro de *m*-anisoilo (1,05 equiv., 53,4 mmol, 7,51 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Se formó un precipitado de color blanco. La mezcla se enfrió en agua enfriada con hielo, se diluyó con agua (100 ml) y el sólido de color blanco se recogió por filtración y se secó para producir el compuesto 1 (12,78 g). Tras el descanso se recogió de la misma manera una cantidad adicional del producto precipitado a partir de la solución de agua-acetonitrilo. (Rendimiento total: 14,08 g, 95 %).  
 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,89 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,12 (dd, 1H, *J*=2,2, 8,4), 7,42 (t, 1H, *J*=7,9), 7,54 (d, 1H, *J*=5,5), 7,58 (m, 1H), 8,29 (d, 1H, *J*=5,5), 11,17 (s a, 1H).

Preparación de 2-(3-Metoxi-fenil)-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona (2)

15 Se preparó metanol amoniacal por burbujeo de amoniaco (30-32 g) a través de metanol (190 ml) enfriado en agua enfriada con hielo. A la solución se le añadió éster metílico del ácido 3-(3-metoxi-benzoilamino)-tiofen-2-carboxílico (18,00 g, 61,8 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 44 horas en una bomba de acero a 0,34 MPa. Después se retiró el disolvente al vacío y se añadió isopropanol (300 ml) seguido de hidróxido sódico acuoso 2 M (4,0 equiv., 124 ml). La solución se calentó a reflujo durante 15 horas y después se enfrió en agua enfriada con hielo. La mezcla se acidificó a pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico 4 M y el precipitado se recogió por filtración, se lavó agua y se secó para dar el compuesto 2 (15,20 g, 95 %).  
 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 3,86 (s, 3H), 7,14 (dd, 1H, *J*=2,2, 8,2), 7,45 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, *J*=7,8), 8,22 (d, 1H, *J*=5,2), 12,70 (s a, 1H),

Preparación de 2-(3-Hidroxi-fenil)-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona (3)

25 A una suspensión de 2-(3-metoxi-fenil)-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona (30,31 g, 0,12 mol) en ácido acético (170 ml) se le añadió bromuro de hidrógeno acuoso al 48 % (170 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. Después, la mezcla se enfrió en agua enfriada con hielo y se diluyó con agua (200 ml). El sólido de color gris se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto 3 (28,58 g, 100 %).  
 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 6,87 (m, 1H), 7,23 (t, 1H, *J*=8,0), 7,36 (d, 1H, *J*=5,2), 7,45 (m, 2H), 8,13 (d, 1H, *J*=5,2), 9,67 (s a, 1H), 12,52 (s a, 1H).

Preparación de éster del ácido 3-(4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil acético (4)

35 Una mezcla de 2-(3-hidroxi-fenil)-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona (28,58 g, 0,12 mol) y acetato sódico (1,1 equiv., 0,13 mol, 10,56 g) en acético anhídrido (280 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después la mezcla se enfrió en agua enfriada con hielo y el sólido de color gris se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto 4 (27,69 g, 82 %).  
 40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 2,32 (s, 3H), 7,36 (dd, 1H, *J*=2,0, 8,0), 7,47 (d, 1H, *J*=5,2), 7,59 (d, 1H, *J*=8,0), 7,93 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, *J*=7,9), 8,22 (d, 1H, *J*=5,2), 12,75 (s a, 1H).

Preparación de 3-(4-cloro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol y éster del ácido 3-(4-cloro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenil acético (5)

45 A la pirimidona (26,65 g, 93,1 mmol) se le añadió oxiclورو de fósforo (130 ml, 15 equiv.) y la mezcla oscura se calentó a reflujo durante 3 horas. La mayoría del oxiclورو de fósforo se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se transfirió a un matraz cónico y se enfrió en agua enfriada con hielo. La mezcla se inactivó por la adición de agua enfriada con hielo y después se añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (600 ml). El sólido se  
 50

recogió por filtración y se volvió a suspender en hidrogenocarbonato sódico acuoso, tal que el pH era mayor de 7. El sólido se recogió por filtración, se lavó vigorosamente con agua y se secó para producir una mezcla de las cloropirimidinas 5 en una relación de 1,5 : 1 (24,0 g). 3-(4-Cloro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 6,94 (dd, 1H, J=1,6, 7,6), 7,35 (t, 1H, J=7,8), 7,76 (d, 1H, J=5,4), 7,87 (m, 2H), 8,58 (d, 1H, J=5,4), 9,67 (s a, 1H).

Éster del ácido 3-(4-cloro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenil acético: RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,35 (s, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,52(t, 1H, J=8,0), 7,61 (d, 1H, J=5,4), 8,04 (d, 1H, J=5,4), 8,28 (t, 1H, J=2,0), 8,43 (dd, 1H, J=1,7, 7,9).

#### Preparación de 3-(4-Morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol (6)

A una mezcla de las cloropirimidinas (24,0 g) en n-butanol, (220 ml) se le añadió morfolina (3,5 equiv., 0,33mol, 28,3 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío y se añadió agua al residuo. El sólido de color pardo pálido se recogió por filtración y se secó al vacío en un horno para dar el compuesto 6 en forma de un sólido de color pardo pálido (20,3 g, 70 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 3,81 (t, 4H, J=4,8), 4,01 (t, 4H, J=4,8), 6,86 (m, 1H), 7,27 (t, 1H, J=8,0), 7,51 (d, 1H, J=5,6), 7,86 (m, 2H), 8,25 (d, 1H, J=5,6), 9,46 (s a, 1H).

#### Preparación de 2-[3-(*terc*-Butil-dimetil-silanvloxy)-fenyl-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (7)

Una mezcla de 3-(4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol (17,28 g, 55,1 mmol), imidazol (1,7 equiv., 93,7 mmol, 6,38 g) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (1,5 equiv., 82,7 mmol, 12,47 g) en DMF (45 ml) se calentó a 50 °C durante 5 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre agua (400 ml) y éter (3 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (300 ml), salmuera (300 ml), se separaron y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se evaporó sobre sílice y se purificó por cromatografía (acetato de etilo al 5 % → 20 % -gasolina) para producir el compuesto 7 en forma de un sólido de color blanco (19,60 g, 83 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,15 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 3,80 (t, 4H, J=4,8), 3,98 (t, 4H, J=4,8), 6,83 (td, 1H, J=1,5, 8,3), 7,22 (t, 1H, J=7,9), 7,41 (d, 1H, J=5,5), 7,64 (d, 1H, J=5,5), 7,84 (t, 1H, J=2,0), 7,95 (d, 1H, J=7,8).

#### Preparación de 4-Morfolin-4-il-2-[3-(1,1,2,2-tetrametil-propilsilaniloxi)-fenil]-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (8)

A una solución de 4-morfolin-4-il-2-[3-(1,1,2,2-tetrametil-propilsilaniloxi)-fenil]-tieno[3,2-d]pirimidina (2,26 g, 5,29 mmol) en THF (40 ml) enfriada a -78 °C se le añadió nBuLi (solución 2,5 M en hexanos, 2,75 ml, 1,3 equiv.). Después de agitarse durante 20 minutos, se añadió N,N-dimetilformamida seca (617 µl, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a -78 °C y después se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 30 minutos más a temperatura ambiente la mezcla de reacción se inactivó con hielo/salmuera y después se extrajo exhaustivamente con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto 8 en forma de un sólido de color amarillo (2,38 g, 99 %).

#### Preparación de 3-[6-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il-1-fenol (9)

Una mezcla de 4-morfolin-4-il-2-[3-(1,1,2,2-tetrametil-propilsilaniloxi)-fenil]-tieno[3,2-d]pirimidin-6- carbaldehído (6,67 g, 14,66 mmol), N-metilpiperazina (2,11 ml, 1,3 equivalentes) y ácido acético (838 µl, 1,0 equiv.) se agitó en 1,2-dicloroetano (70 ml) a temperatura ambiente. A esta se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,42 g, 1,1 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días. Después la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato sódico, se extrajo exhaustivamente con cloroformo, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir un aceite de color amarillo. Este se purificó usando cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo a acetato de etilo/metanol) para producir 6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-[3-(1,1,2,2-tetrametil-propilsilaniloxi)-fenil]-tieno[3,2-d]pirimidina (6,95 g, 88 %).

A una solución de 6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-[3-(1,1,2,2-tetrametil-propilsilaniloxi)-fenil]-tieno [3,2-d]pirimidina (6,95 g, 12,89 mmol) en THF (100 ml) enfriada a 0 °C se le añadió una solución a 1,0 M de fluoruro de tetrabutil amonio en THF (14,2 ml, 1,1 equiv.). Después de 30 minutos el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida (sílice, metanol al 8 % en diclorometano) y después se trituró usando acetato de etilo/metanol para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,62 g, 85 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,49 (s a, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>), 3,79 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,82-3,84 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,0-4,03 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 6,88-6,91 (m, H, ArH), 7,24-7,28 (m, 2H, 2 x ArH parte en CDCl<sub>3</sub>), 7,69-7,70 (m, H, ArH), 7,81 (d, H, ArH, J=7,8 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) 426(MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 2 Compuestos adicionales de la invención

Los siguientes compuestos de la invención se prepararon de manera análoga con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, usando la amina apropiada. Las aminas son compuestos disponibles en el mercado a menos que se indique otra cosa. También se dan los datos característicos para los compuestos de la invención.

- 10: **3-(4-Morfolin-4-il-6-morfolin-4-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol** se preparó usando morfolina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,55 (m, 4H), 3,75-3,79 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,93-3,96 (m, 4H), 4,04-4,00 (m, 4H), 6,95 (d, 2H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,99-7,91 (m, 2H); EM (ESI<sup>+</sup>) 413 (MH<sup>+</sup>).
- 5 11: **3-(4-Morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol** se preparó usando pirrolidina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,87-1,90 (m, 4H), 2,65-2,70 (m, 4H), 3,82-3,88 (m, 4H), 3,99-4,03 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,99 (d, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 397 (MH<sup>+</sup>).
- 10 12: **3-[6-(6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol** se preparó usando 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,86-2,88 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,85-3,89 (m, 7H), 3,97-4,02 (m, 6H), 5,11 (s a, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,01 (d, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 519 (MH<sup>+</sup>).
- 15 13: **3-(6-[1,4']Bipiperidinil-1'-ilmetil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol** se preparó usando 4-piperidinopiperidina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,42-1,48 (m, 2H), 1,54-1,68 (m, 6H), 1,82-1,84 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,28-2,30 (m, 1H), 2,48-2,52 (m, 4H), 2,97-2,99 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,85-3,89 (m, 4H), 3,99-4,02 (m, 4H), 6,90 (d, 1H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,99 (d, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 494 (MH<sup>+</sup>).
- 20 14: **3-[4-Morfolin-4-il-6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol** se preparó usando 1-(2-pirimidil)piperazina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,58-2,62 (m, 4H), 3,85-3,89 (m, 10H), 3,99-4,02 (m, 4H), 5,90 (s a, 1H), 6,48 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,30 (d, 2H); EM (ESI<sup>+</sup>) 490 (MH<sup>+</sup>).
- 25 15: **3-[6-(4-Ciclohexilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol** se preparó usando 1-(ciclohexilmetil)piperazina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,83-0,95 (2H, m), 1,17-1,26 (3H, m), 1,42-1,50 (1H, m), 1,68-1,77 (5H, m), 2,14 (2H, d, J=7,1 Hz), 2,40-2,50 (4H, m a), 2,52-2,64 (4H, amplio), 3,81 (2H, s), 3,87 (4H, t, J=4,6 Hz), 4,03 (4H, t, J=4,6 Hz), 5,23-5,28 (1H, amplio, OH), 6,92-6,94 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,33 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,91 (1H, s), 8,00 (1H, d, J=7,8); EM (ESI<sup>+</sup>) 508,2 (MH<sup>+</sup>).
- 30 16: **3-[6-(4-Isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol** se preparó usando 1-isopropilpiperazina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 0,99 (d, 6H), 2,65 (septete, 1H), 3,82-3,88 (m, 6H), 3,94-3,99 (m, 4H), 6,90 (d, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 9,55 (1H, s), 8H oculto en pico DMSO a 2,52; EM (ESI<sup>+</sup>) 454 (MH<sup>+</sup>).
- 35 17: **Éster-terc-butílico del ácido 4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico** se preparó usando 1-BOC-piperazina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (s, 9H), 2,48-2,52 (m, 4H), 3,48-3,51 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,85-3,89 (m, 4H), 3,99-4,02 (m, 4H), 6,90 (d, 1H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,76-7,99 (m, 2H); EM (ESI<sup>+</sup>) 512 (MH<sup>+</sup>).
- 40 19: **3-[6-[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol** se preparó usando 1-(2-metoxietil)piperazina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,58-2,68 (m, 10H), 3,35 (s, 3H), 3,52 (t, 2H, J=5,6 Hz), 3,82 (s, 2H), 3,87 (t, 4H, J=4,6 Hz), 4,03 (t, 4H, J=4,6 Hz), 5,60-5,68 (s a, 1H), 6,92-6,94 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,33 (t, 1H, J=7,9), 7,91 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=7,8 Hz). EM (ESI<sup>+</sup>) 470,1 (MH<sup>+</sup>).
- 45 20: **3-[6-(4-Metil-[1.4]diazepan-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol** se preparó usando 1-metilhomopiperazina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,85-1,89 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,65-2,74 (m, 4H), 2,82-2,86 (m, 4H), 3,88 (t, 4H, J=4,6 Hz), 3,95 (s, 2H), 4,04 (t, 4H, J=4,6 Hz), 5,90-5,98 (s a, 1H), 6,92-6,94 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,33 (t, 1H, J=7,9 Hz), 7,91 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=7,8 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) 440,1 (MH<sup>+</sup>).
- 50 21: **Éster etílico del ácido {4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-acético** se preparó a partir de 1-etoxicarbonilmetilpiperazina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,27 (t, 3H, J=7,1 Hz), 2,60-2,69 (a, 8H), 3,23 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,89 (t, 4H, J=4,6 Hz), 4,03 (t, 4H, J=4,6 Hz), 4,20 (c, 2H, J=4,6 Hz), 5,12 (s a, 1H), 6,92-6,94 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,33 (t, 1H, J=7,9), 7,91 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=7,8 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) 498,1 (MH<sup>+</sup>).
- 55 22: **1-{4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etanona** se preparó a partir de 1-acetilpiperazina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,52-2,55 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,49-3,51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,66-3,68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,86-3,90 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,03-4,06 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,88 (s a, H, OH), 6,94 (d, H, ArH, J=7,66 Hz), 7,31-7,35 (m, 2H, 2 x ArH), 7,93 (s, H, ArH), 7,98 (d, H, ArH, J=7,77 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) 454,0 (MH<sup>+</sup>).
- 60 65

- 23: **3-[6-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol** se preparó a partir de N-(2-hidroxi-etil)piperazina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,63 (m a, 10H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,87-3,90 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,04-4,06 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 6,93 (d, H, ArH, J=10,0 Hz), 7,32-7,36 (m, 2H, 2 x ArH), 7,91 (s, H, ArH), 8,01 (d, H, ArH, J=7,74 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) 456,1 (MH<sup>+</sup>).
- 5
- 24: **3-[4-Morfolin-4-il-6-tiomorfolin-4-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol** se preparó a partir de tiomorfolina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,70-2,72 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,80-2,82 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,87-3,90 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,77 (s a, H, OH), 6,93 (d, H, ArH, J=7,84 Hz), 7,30-7,35 (m, 2H, 2 x ArH), 7,93 (s, H, ArH), 7,98 (d, H, ArH, J=7,84 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) 429,2 (MH<sup>+</sup>).
- 10
- 25: **3-[6-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol** se preparó a partir de 1-etilpiperazina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,11 (t, 3H, J=7,1 Hz), 2,45-2,49 (m a, 2H), 2,49-2,72 (a, 8H), 3,83 (s, 2H), 3,88 (t, 4H, J=4,6 Hz), 4,03 (t, 4H, J=4,6 Hz), 6,24-6,32 (a, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,33 (t, 1H, J=7,9 Hz), 7,94 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=7,8 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) 440,2 (MH<sup>+</sup>).
- 15
- 26: **3-(6-[[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-metil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol** se preparó a partir de 1-metil-4-(metilamino)piperidina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,80-1,88 (3H, m a), 1,97-2,08 (1H, m a), 2,17 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,33-2,39 (2H, m a), 2,48-2,56 (1H, m a), 2,99-3,10 (2H, m a), 3,83 (2H, s), 3,86-3,89 (4H, m), 4,02-4,04 (4H, m), 6,93 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,32 (1H, t, J=7,9), 7,93 (1H, s), 8,00 (1H, d, J=7,8); EM (ESI<sup>+</sup>) 454,1 (MH<sup>+</sup>).
- 20
- 27: **3-[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol** se preparó a partir de 4-dimetilaminopiperidina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,58-1,68 (m a, 2H), 1,87-1,95 (m a, 2H), 2,10 (t a, 2H, J=10,7 Hz), 2,34 (m a, 1H), 2,37 (s a, 6H), 3,02 (m a, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,87 (t, 4H, J=4,7 Hz), 4,03 (t, 4H, J=4,9 Hz), 6,92-6,94 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,33 (t, 1H, J=7,9 Hz), 7,91 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=7,8 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) 454,1 (MH<sup>+</sup>).
- 25
- 30
- 28: **4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-2-ona** se preparó a partir de piperazin-2-ona.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,77 (t, 2H, J=5,3 Hz), 3,39 (2H, s), 3,42 (t a, 2H), 3,89 (t, 4H, J=5,0 Hz), 3,92 (s, 2H), 4,05 (t, 4H, J=5,0 Hz), 5,48 (s a, 1H), 5,86 (bs, 1H), 6,92-6,94 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,33 (t, 1H, J=7,9 Hz), 7,91 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=7,8 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) 426,1 (MH<sup>+</sup>).
- 35
- 29: **3-[6-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol** se preparó a partir de clorhidrato de 1-metanosulfonilpiperazina. Esta a su vez se preparó por reacción de N-BOC-piperazina con cloruro de metanosulfonilo en diclorometano, seguido de la escisión del grupo protector BOC usando HCl (2 M) en diclorometano.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,59 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,20 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,80 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 3,94-3,97 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 6,87 (d, H, ArH, J=7,76 Hz), 7,19-7,27 (m, 2H, 2 x ArH), 7,88 (m, 2H, 2 x ArH); EM (ESI<sup>+</sup>) 490,0 (MH<sup>+</sup>).
- 40
- 45
- 30: **{4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-acetoniitrilo** se preparó a partir de clorhidrato de piperazin-1-il-acetonitrilo. Este a su vez se preparó a partir de la reacción de N-BOC-piperazina con bromoacetoniitrilo en MeCN, seguido de la escisión del grupo protector BOC usando HCl (2 M) en diclorometano.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,64-2,68 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>), 3,56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,90-3,92 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,05-4,08 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 6,93-6,95 (m, H, ArH), 7,32-7,36 (m, 2H, 2 x ArH), 7,94 (s, H, ArH), 8,0 (d, H, ArH, J=7,8 Hz). EM (ESI<sup>+</sup>) 451,1 (MH<sup>+</sup>).
- 50
- 31: **3-[4-Morfolin-4-il-6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol** se preparó a partir de 4-morfolinopiperidina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,56-1,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,83-1,86 (m, 2H, CH<sub>3</sub>), 2,08-2,14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,19-2,24 (m, H, CH), 2,55 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,02-3,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,72-3,74 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,79 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,85-3,88 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,0-4,03 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 6,52 (s a, H, OH), 6,91 (m, H, ArH), 7,29-7,34 (m, 2H, 2 x ArH), 7,91 (s, H, ArH), 7,98 (d, H, ArH, J=7,8 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) 496,2 (MH<sup>+</sup>).
- 55
- 60
- 33: **3-[6-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol** se preparó a partir de 3-(dimetilamino)pirrolidina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 9,52 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (t, 1H, J=7,6 Hz), 6,87 (d, 1H), 3,96 (m, 6H), 3,82 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 1,95 (m, 1H), 1,74 (m, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 440,1 (MH<sup>+</sup>).
- 65
- 34: **1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-4-morfolin-4-ilmetil-piperidin-4-ol** se

preparó a partir de diclorhidrato de 4-morfolin-4-ilmetil-piperidin-4-ol. Este se preparó como sigue a continuación: se agitaron yoduro de trimetilsulfoxonio (1,0 g, 5,4 mmol, 1,03 equiv.) e hidruro sódico (190 mg, 4,75 mmol, 1,08 equiv.) en DMSO seco (5 ml) en nitrógeno. Después de 30 min, se añadió una solución de 4-oxo-1-piperidincarboxilato de *t*-butilo (875 mg, 4,39 mmol, 1 equiv.) en DMSO y el resultante se calentó a 60 °C en argón durante 4 horas. Después, la mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 20 %/Hexanos) para dar éster *terc*-butilico del ácido 1-oxa-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxílico en forma de un sólido blanquecino (661,6 mg, 71 %).

Se agitaron éster *terc*-butilico del ácido 1-oxa-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxílico (100 mg, 0,47 mmol) y morfolina (42 µl, 0,48 mmol, 1,03 equiv.) en EtOH a TA durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 4 %/DCM) para dar éster *terc*-butilico del ácido 4-hidroxi-4-morfolin-4-ilmetil-piperidin-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (91,4 mg, 67 %).

A una solución de éster *terc*-butilico del ácido 4-hidroxi-4-morfolin-4-ilmetil-piperidin-1-carboxílico (91,4 mg, 0,32 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió HCl 2 M en éter (480 µl, 0,96 mmol, 3 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 4 días, después se concentró al vacío para dar una goma que se usó sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,56-1,62 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>, parte HOD), 2,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,61-2,64 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,12 (s a, H, OH), 3,69-3,71 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,87-3,89 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,02-4,05 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,2 (s a, H, OH), 6,94 (d, H, ArH, J=7,55 Hz), 7,31 (s, H, ArH), 7,35 (t, H, ArH, J=7,9 Hz), 7,9 (s, H, ArH), 8,02 (d, H, ArH, J=7,75 Hz); EM (ES<sup>+</sup>) 526,2 (MH<sup>+</sup>+OMe)

**35: Etilamida del ácido 4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico** se preparó a partir de etilamida del ácido piperazin-1-carboxílico. Este a su vez se preparó por reacción de N-BOC-piperazina con isocianato de etilo en diclorometano, seguido de la escisión del grupo protector BOC usando HCl (solución 2 M en éter) en diclorometano.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,14 (t, 3H, J=7,3 Hz), 2,55 (t, 4H, J=5,0 Hz), 3,25-3,32 (m, 2H), 3,41 (t, 4H, J=5,0 Hz), 3,84 (s, 2H), 3,89 (t, 4H, J=4, Hz), 4,05 (t, 4H, J=4,8 Hz), 4,35 (t, 1H), 5,22-5,28 (m a, 1H), 6,92-6,94 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,33 (t, 1H, J=7,9 Hz), 7,91 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=7,8 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) 483,1 (MH<sup>+</sup>).

**39: Dimetilamida del ácido 4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico** se preparó a partir de demetilamida del ácido piperazin-1-carboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 9,50 (1H, s a), 7,85-7,80 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,30-7,27 (1H, m), 6,85 (1H, d), 3,99-3,96 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,81-3,78 (4H, m), 3,17-3,15 (4H, m), 2,72 (6H, s), 2,55-2,52 (4H, m); EM (ESI<sup>+</sup>) 483 (MH<sup>+</sup>).

**40: 1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-ol** se preparó a partir de 4-hidroxipiperidina.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1,40-1,47 (m, 2H), 1,72-1,75 (m, 2H), 2,16-2,21 (m, 2H), 2,75-2,78 (m, 2H), 3,48-3,50 (m, 1H), 3,79-3,82 (m, 6H), 3,96-3,98 (m, 4H), 4,57 (d, 1H, J=4,1 Hz), 6,85 (dd, 1H), 7,26 (t, 1H, J=8,1 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H), 9,48 (s, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 427,1 (MH<sup>+</sup>).

**41: 3-[6-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol** se preparó a partir de 1,1-dióxido de tiomorfolina, que a su vez se preparó de acuerdo con la bibliografía (Journal of Medicinal Chemistry, 1994, 37, 913-923).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 9,50 (s a, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,40 (1H,s), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,00-3,95 (m, 4H), 3,81-3,78 (m, 4H), 3,23-3,20 (m, 4H), 3,02-2,98 (m, 4H); EM (ESI<sup>+</sup>) 461 (MH<sup>+</sup>).

**42: Dimetilamida del ácido 4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-sulfónico** se preparó usando dimetilamida del ácido piperazin-1-sulfónico.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 9,50 (1H, s a), 7,85-7,80 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,30-7,27 (1H, m), 6,85 (1H,d), 4,02-3,98 (4H, m), 3,95 (2H, s), 3,81-3,78 (4H, m), 3,23-3,20 (4H, m), 2,75 (6H, s), 2,55-2,52 (4H, m); EM (ESI<sup>+</sup>) 519,4 (MH<sup>+</sup>).

**43: 3-(6-{4-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-piperidin-1-ilmetil}-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol** se preparó a partir de (2-metoxi-etil)-metil-piperidin-4-il-amida. Esta a su vez se preparó a partir de *terc*-butil-4-oxo-1-piperidincarboxilato y N-(2-metoxietilo)metilamina mediante aminación reductora, seguido de la escisión del grupo protector BOC usando HCl (solución 2 M éter) en diclorometano.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1,40-1,49 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 2H), 2,02-2,07 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,29-2,35 (m, 1H), 2,56 (t, 2H, J=6,2 Hz), 2,93-2,96 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,36 (t, 2H, J=6,2 Hz), 3,79-3,82 (m, 6H), 3,96-3,98 (m, 4H), 6,85 (dd, 1H), 7,26 (t, 1H, J=8,1 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H), 9,48 (s, 1H); EM (ES<sup>+</sup>) 498,2 (MH<sup>+</sup>)

**44: 1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-ol** se preparó a partir de 3-pirrolidinol.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1,59 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,96 (m, 6H), 4,24 (s, 1H), 4,74 (s a, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,26 (t, 1H, J=7,9 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,83 (s a, 2H), 9,45 (s, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 413,1 (MH<sup>+</sup>).

45: **(R,S)-3-[6-(2-Dimetilammometil-pirrolidm-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol** se preparó a partir de (R, S)-Dimetil-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-amina, que se preparó mediante métodos convencionales (J. Med. Chem. 2002, 45, 721).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,64-1,78 (m, 3H), 2,01 (m, 1H), 2,28 (s, 6H, & m, 1H), 2,34 (dd, 1H, J=12,3 Hz, 7,3 Hz), 2,53(dd, 1H, J=12,3 Hz, 4,7 Hz), 3,10 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,71 (d, 1H, J=14,6 Hz), 3,88 (t, 4H, J=4,8 Hz), 4,03 (t, 4H, J=4,8 Hz), 4,42 (d, 1H, J=14,7), 6,92 (dd, 1H, J=7,7 Hz, 2,3 Hz), 7,26 (s, 1H), 7,33 (t, 1H, J=7,9 Hz), 7,91 (t, 1H, J=1,9 Hz), 8,00 (d, 1H, J=7,8 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) 454,4 (MH<sup>+</sup>).

46:

10 **(R,S)-3-(6-[[Metil-(1-metil-pirrolidm-2-ilmetil)-ammo]-metil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol** se preparó a partir de (R,S)-metil-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-amina preparada a su vez como sigue a continuación: se añadió 1-metil-2-pirrolecarboxaldehído (1,0 g, 9,16 mmol) a una solución de metilamina en metanol (2,31 g en 10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La solución se enfrió en agua enfriada con hielo y se añadió borohidruro sódico (2,0 equiv., 18,3 mmol, 693 mg) y después se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (30 ml) y diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se separaron y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). La hidrogenación sobre óxido de platino (Chem. Pharm. Bull., 1990, 38, 930-935) suministró el compuesto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,59-1,76 (m, 3H), 1,97 (m, 1H), 2,17 (dd, 1H, J=17,4 Hz, 9,5 Hz), 2,23 (s, 3H), 2,34-2,40 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,65 (dd, 1H, J=11,5 Hz, 4,1 Hz), 3,05 (t, 1H, J=7,5 Hz), 7,85 (d, 1H, J=7,9 Hz), 3,72-3,77 (m, 6H), 3,89 (t, 4H, J=4,8 Hz), 6,79 (dt, 1H, J=6,2 Hz, 1,2 Hz), 7,22 (m, 2H), 7,79 (t, 1H, J=1,9 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) 454,4 (MH<sup>+</sup>).

47: **Amida del ácido**  
 25 **1-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico** se preparó a partir de isonipecotamida. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1,55-1,71 (m, 4H), 2,03-2,10 (m, 3H), 2,91-2,94 (m, 2H), 3,79-3,83 (m, 6H), 3,96-3,99 (m, 4H), 6,73 (s a, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H), 9,48 (s, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 454,1 (MH<sup>+</sup>).

48:

30 **2-[4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfoMn-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-N,N-dimetilacetamida** se preparó a partir de diclorhidrato de N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-acetamida. Esta a su vez se preparó por reacción de N-BOC-piperazina en 2-cloro-N,N-dimetilacetamida en diclorometano, seguido de la escisión del grupo protector BOC usando HCl (2 M) en diclorometano.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,61 (s a, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>), 2,94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,86-3,88 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,02-4,04 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,61 (s a, H, OH), 6,92 (d, H, ArH, J=7,56 Hz), 7,28 (s, H, ArH), 7,31 (t, H, ArH, J=6,9 Hz), 7,9 (s, H, ArH), 7,98 (d, H, ArH, J=7,82 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) 497,1 (MH<sup>+</sup>).

49: **3-(6-[[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-metil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol** se preparó a partir de N,N'-dimetil-3-aminopirrolidina.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1,72 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,96 (m, 4H), 6,85 (dd, 1H, J=6,9 Hz), 7,26 (t, 1H, J=7,7 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 9,46 (s, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 440,1 (MH<sup>+</sup>).

50: **2-Dimetilamino-1-[4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-etanona** se preparó a partir de 2-dimetilamino-1-piperazin-1-il-etanona. Esta a su vez se preparó a partir de 1-BOC-piperazina y bromuro de bromoacetilo en diclorometano, seguido de la reacción con clorhidrato de dimetilamina y la desprotección posterior del grupo BOC usando HCl (solución 2 M en éter) en diclorometano.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,28 (s, 6H), 2,53-2,55 (m, 4H), 3,12 (s, 2H), 3,65-3,67 (4H, m a), 3,83 (2H, s), 3,87-3,90 (4H, m), 4,04-4,06 (4H, m), 6,92 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,33 (t, 1H, J=7,9 Hz), 7,93 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=7,8 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) 497,1 (MH<sup>+</sup>).

51: **3-[6-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol** se preparó a partir de 2,6-dimetilpiperazina.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 0,97 (s, 6H), 1,74 (m a, 2H), 2,80-2,82 (m a, 2H), 2,90 (m a, 2H), 3,79-3,81 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,95-3,97 (m, 4H), 6,84-6,88 (m, 1H), 7,26 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,82-7,85 (m, 2H), 9,46 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 440,1 (MH<sup>+</sup>).

54: **3-[6-[4-(3-Dimetilamino-propan-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol** se preparó a partir de dimetil-[3-(piperazin-1-sulfonil)-propil]-amina. Esta se preparó como sigue a continuación: a una solución de N-BOC-piperazina (1,55 g, 8,32 mmol) en DCM seco, se le añadió trietilamina (1,28 ml, 9,18 mmol, 1,1 equiv.) después cloruro de 3-cloropropano sulfonilo (1,1 ml, 9,05 mmol, 1,09 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante una noche, después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se extrajeron los lavados con agua (3 x 40 ml). El CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) después se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 4 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir éster *terc*-butilico del ácido 4-(3-cloro-propan-1-sulfonil)-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (2,68 g, 98 %).

Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-cloro-propan-1-sulfonyl)-piperazin-1-carboxílico (152,6 mg, 0,47 mmol), clorhidrato de dimetiamina (403,5 mg, 4,95 mmol, 10,6 equiv.), carbonato potásico (72,7 mg, 0,53 mmol, 1,13 equiv.) y trietilamina (690 µl, 4,95 mmol, 10,6 equiv.) en acetonitrilo (10 ml) más una cantidad catalítica de yoduro potásico se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante una noche. Después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). Las fracciones combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) para producir éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-dimetilamino-propan-1-sulfonyl)-piperazin-1-carboxílico en forma de un sólido de color naranja (176 mg).

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-dimetilamino-propan-1-sulfonyl)-piperazin-1-carboxílico (167 mg, 0,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (8 ml) se le añadió HCl 2 M en éter (8 ml, 16 mmol, 32 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante una noche. Después el disolvente se retiró al vacío y el residuo se usó directamente (163,5 mg, 100 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,96-2,02 (m, 2H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,26 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 2,43 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=6,8 Hz), 2,54-2,56 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,95-2,99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,26-3,28 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,74 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,80-88 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,01-4,03 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 6,88 (d, H, ArH, J=7,74 Hz), 7,24 (s, H, ArH), 7,30 (t, H, ArH, J=7,88 Hz), 7,92 (m, H, ArH), 7,96 (d, H, ArH, J=7,82 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) 561,1 (MH<sup>+</sup>).

55: **3-[6-(4-Metoxi-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol** se preparó a partir de 4-metoxipiperidina. Esta a su vez se preparó por reacción de *terc*-butil-4-hidroxi-1-piperidincarboxilato con yoduro de metilo, seguido de la escisión del grupo BOC usando condiciones convencionales;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1,47 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,81 (m, 6H), 3,97 (m, 4H), 6,85 (m, 1 H), 7,26 (t, 1H, J=8,1 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 9,46 (s, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 441,1 (MH<sup>+</sup>).

58:

**3-[4-Morfolin-4-il-6-[4-(3-morfolin-4-il-propan-1-sulfonyl)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol** se preparó a partir de 4-[3-(piperazin-1-sulfonyl)-propil]-morfolina. Esta se preparó de una manera análoga a dimetil-[3-(piperazin-1-sulfonyl)-propil]-amina usando morfolina como la amina.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,98-2,04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,44-2,47 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 2,63-2,65 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,98-3,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,33-3,35 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,68-3,71 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,87-3,90 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,03-4,06 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,29 (s a, H, OH), 6,91-6,93 (m, H, ArH), 7,31-7,35 (m, 2H, 2 x ArH), 7,91-7,92 (m, H, ArH), 7,99-8,01 (m, H, ArH); EM (ESI<sup>+</sup>) 603,2 (MH<sup>+</sup>).

57:

**4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-morfolin-4-il-metanona** se preparó a partir de morfolin-4-il-piperazin-1-il-metanona. Esta a su vez se preparó por reacción de N-BOC-piperazina con cloruro de 4-morfolincarbonilo en acetonitrilo, seguido de la escisión del grupo protector BOC usando HCl (2 M) en diclorometano.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,54-2,56 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,25-3,27 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,32-3,34 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,66-3,68 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,87-3,89 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,03-4,05 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,33 (s a, H, OH), 6,91-6,93 (m, H, ArH), 7,30-7,34 (m, 2H, 2 x ArH), 7,91-7,92 (m, H, ArH), 7,99 (d, H, ArH, J=7,82 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) 525,1 (MH<sup>+</sup>).

56: **(2-Metoxi-etil)-metil-amida del ácido 4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico** se preparó a partir de (2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido piperazin-1-carboxílico. Este se preparó como sigue a continuación:

A 1-BOC-piperazina (500 mg, 2,68 mmol) en diclorometano (5 ml) y trietilamina (1,1 equiv., 410 µl) se le añadió 4-nitrofenilclorofornato (1 equiv., 541 mg). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío para dar 4-nitro-feniléster del éster-*terc*-butílico del ácido piperazin-1,4-dicarboxílico en forma de un sólido de color amarillo claro (940 mg, 100 %). A 4-nitro-feniléster del éster-*terc*-butílico del ácido piperazin-1,4-dicarboxílico (500 mg, 1,42 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió N-(2-metoxi-etil)metilamina (2 equiv., 254 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, después se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía para dar éster *terc*-butílico del ácido 4-[(2-metoxietil)-metil-carbamoyl]piperazin-1-carboxílico en forma de un aceite transparente (304 mg, 71 %). A éster *terc*-butílico del ácido 4-[(2-metoxietil)-metil-carbamoyl]piperazin-1-carboxílico (304 mg, 1,01 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió HCl (solución 2 M en éter), la mezcla de reacción se agitó a durante una noche y después se evaporó al vacío para dar (2-metoxi-etil)-metil-amida del ácido piperazin-1-carboxílico en forma de sal HCl (330 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,55-2,57 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 3,29-3,31 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,38 (t, 2H, J=5,5 Hz), 3,54 (t, 2H, J=5,5 Hz), 3,83 (s, 2H), 3,88-3,90 (m, 4H), 4,04-4,06 (m, 4H), 5,37 (s a, 1H), 6,93 (dd, 1H, J=7,8 Hz, 2,8 Hz), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J=7,8 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) 527,3 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 3: 3-[4-Morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol, sal del ácido trifluoroacético (18)

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico (95 mg) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml). Después de 3

horas la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió éter al residuo y la mezcla se redujo al vacío de nuevo para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 2,70-2,75 (m, 4H), 3,10-3,15 (m, 4H), 3,82-3,86 (m, 4H), 3,98-4,02 (m, 6H), 6,91 (d, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,79- 7,81 (m, 2H), 8,75 (s a, 2H), 9,60 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 412 (MH<sup>+</sup>).

5 **Ejemplo 4: 1-[4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-2-metoxi-etanona (37)**

10 Una mezcla de 3-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol, sal del ácido trifluoroacético (50 mg, 0,08 mmol), diclorometano (1 ml), trietilamina (45 µl) y cloruro de metoxiacetilo (19 µl, 2,5 equiv.) se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir un sólido de color pálido. Este se agitó en una mezcla de metanol y carbonato sódico durante una noche. Después, esta mezcla se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir una goma que se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir el compuesto del título deseado (13 mg).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,99 (1H, d), 7,90 (1H, s), 7,38-7,29 (2H, m), 6,90 (1H, d), 5,20 (1H, s a), 4,10 (2H, s), 4,02-3,99 (4H, m), 3,89-3,85 (4H, m), 3,79 (2H, s), 3,75-3,73 (2H, m), 3,51-3,49 (2H, s), 3,40 (3H, s), 2,52-2,48 (4H, m); EM (ESI<sup>+</sup>) 484 (MH<sup>+</sup>).

20 **Ejemplo 5: 1-[(2R,6S)-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-2,6-dimetil-piperazin-1-il]-etanona (53)**

25 A una solución de 2-[3-(terc-butil-dimetil-silanyloxi)-fenil]-6-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (80 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió trietilamina (40 µl, 2,0 equivalentes), seguido de cloruro de acetilo (15 µl, 1,5 equiv.). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir 1-((2R,6S)-4-{2-[3-(terc-butil-dimetil-silanyloxi)-fenil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil}-2,6-dimetil-piperazin-1-il)-etanona (80 mg) en forma de un sólido de color blanco. La retirada del grupo protector *terc*-butildimetilsililo se realizó como se ha descrito anteriormente para producir el compuesto del título.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO; 373K) 1,29 (d, 6H), 1,99 (s, 3H), 2,28 (dd, 2H), 2,80 (d, 2H), 3,82-3,85 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 3,99-4,01 (m, 4H), 4,19-4,21 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 9,10 (s a, 1H). EM (ESI<sup>+</sup>) 482,1 (MH<sup>+</sup>)

35 **Ejemplo 6: 3-[6-((3R,5S)-4-Metanosulfonil-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol (52)**

El compuesto del título 52 se preparó por analogía con el proceso del Ejemplo 5, usando cloruro de metanosulfonilo.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/MeOD): 1,48 (s, 6H), 2,30 (m a, 2H), 2,76 (m a, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,87 (m a, 4H), 4,04 (m a, 6H), 6,94 (m a, 1H), 7,26-7,29 (m a, 2H), 7,74 (s a, 1H), 7,86 (m a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 518,2 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 7: 3-[6-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol (32)**

45 Una mezcla de (510 mg, 1,12 mmol), 4-(N-BOC-amino)piperidina (1,3 equiv., 292 mg), ácido acético (1 equiv., 65 µl) y triacetoxiborohidruro sódico (1,5 equiv., 357 mg) en 1,2-dicloroetano (7 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, salmuera, se separó y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía para dar éster *terc*-butílico del ácido (1-[2-[3-(terc-butil-dimetil-silanyloxi)-fenil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il)-carbámico (570 mg, 89 %).

50 Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido (1-[2-[3-(terc-butil-dimetil-silanyloxi)-fenil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il)-carbámico (250 mg, 0,39 mmol) en THF (4 ml), a esto se añadió TBAF (1,4 equiv., 0,55 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con sílice, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía para dar éster *terc*-butílico del ácido {1-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-carbámico en forma de un sólido de color blanco (179 mg, 88 %).

60 Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido {1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-carbámico (179 mg, 0,34 mmol) en diclorometano (3 ml), a esto se añadió HCl (solución 2 M en éter, 1 ml, exceso). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se evaporó al vacío para dar el compuesto del título en forma de sal di-HCl (197 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1,98-2,04 (m a, 2H), 2,11-2,18 (m a, 2H), 3,04-3,13 (m a, 2H), 3,25-3,28 (m a, 1H), 3,50-3,54 (m a, 2H), 3,83-3,87 (m a, 4H), 4,05-4,07 (m a, 4H), 4,70 (s a, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,34 (t, 1H, J=7,8 Hz), 7,86 (1H, s), 7,88 (d, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,30 (s a, 3H), 9,70 (s a, 1H), 11,65 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 426,1 (MH<sup>+</sup>).

65

**Ejemplo 8: N-{1-[2-(3-Hidroxi-fenil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}metano-sulfonamida (36)**

5 A una sal diclorhidrato de 3-[6-(4-amino-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol (60 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió trietilamina (3 equiv., 50  $\mu$ l) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Seguido, se añadió benzotriazol-1-iléster del ácido metanosulfónico (1,1 equiv., 28 mg) y la mezcla se agitó a Ta durante 3 horas. Se preparó el benzotriazol-1-iléster del ácido metanosulfónico de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron Lett., 1999, 40, 117-120.

10 **[0093]**La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se separó y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se evaporó al vacío, se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (39 mg, 80 %).

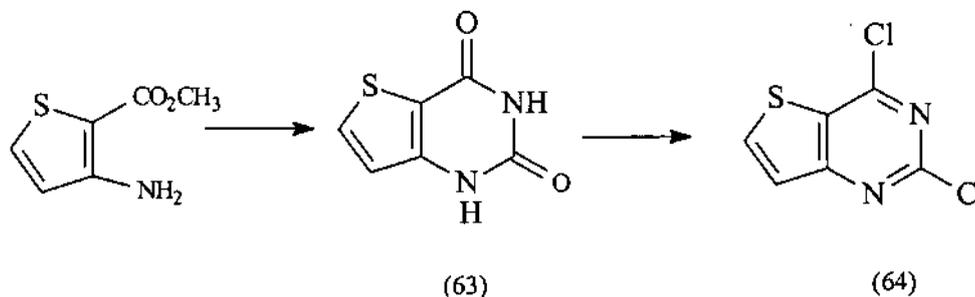
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1,47-1,51 (m, 2H), 1,81-1,85 (m, 2H), 2,12-2,20 (m, 2H), 2,83-2,87 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 3,12-3,15 (m, 1H), 3,79-3,83 (m, 6H), 4,04-4,06 (m, 4H), 6,85 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,26 (t, 1H, J=8,1 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,82-7,84 (m, 2H), 9,48 (s, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 504,1 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 9 N-{1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4--morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-acetamida (38)**

20 A una sal diclorhidrato de 3-[6-(4-amino-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol (80 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (1,5 ml) y trietilamina (5 equiv., 110  $\mu$ l) se le añadió cloruro de acetilo (2,5 equiv., 29  $\mu$ l). Después de agitar a ta durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se separó y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se evaporó al vacío, se volvió a disolver en metanol (2 ml), a esto se añadió carbonato sódico. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, se evaporó al vacío, se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se separó y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (55 mg).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,45-1,54 (m, 2H), 1,94-1,97 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 2,22-2,27 (m, 2H), 2,90-2,93 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,80-3,83 (m, 1H), 3,85-3,90 (m, 4H), 4,04-4,06 (m, 4H), 5,31 (d, 1H), 6,92-6,94 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,33 (t, 1H, J=7,9 Hz), 7,91 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J=7,8 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) 468,1 (MH<sup>+</sup>).

30 **Ejemplo de Referencia 1: 2,4-Dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina (64)**



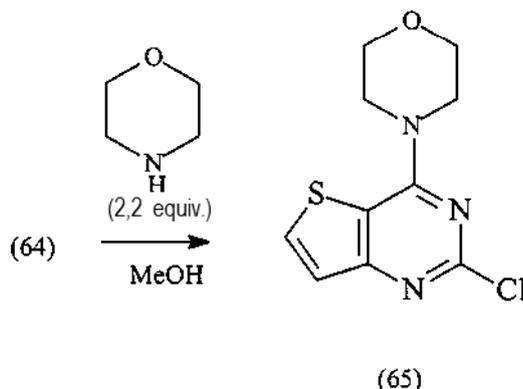
35 Una mezcla de 3-amino-2-tiofenecarboxilato de metilo (13,48 g, 85,85 mmol) y urea (29,75 g, 5 equiv.) se calentó a 190 °C durante 2 horas. Después, se vertió la mezcla de reacción caliente sobre una solución de hidróxido sódico y se retiró cualquier material insoluble por filtración. Después, la mezcla se acidificó (HCl, 2 N) para producir 1H-tieno [3,2-d]pirimidin-2,4-diona (63) en forma de un precipitado de color blanco, que se recogió por filtración y se secó al aire (9,49 g, 66 %).

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 6,90 (1H, d, J=5,2 Hz), 8,10 (1H, d, J=5,2 Hz), 11,60-11,10 (2H, a, s).

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

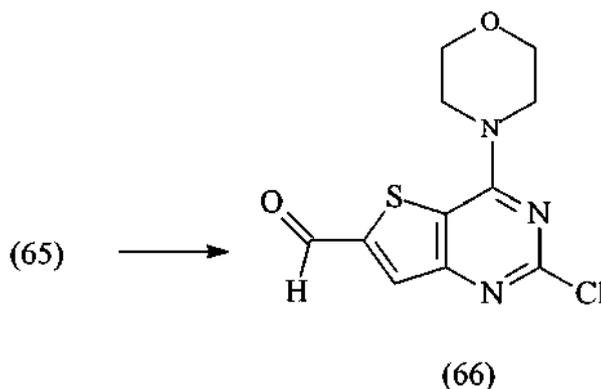
45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,56 (1H, d, J=5,5 Hz), 8,13 (1H, d, J=5,5 Hz).

**Ejemplo de Referencia 2: 2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (65)**



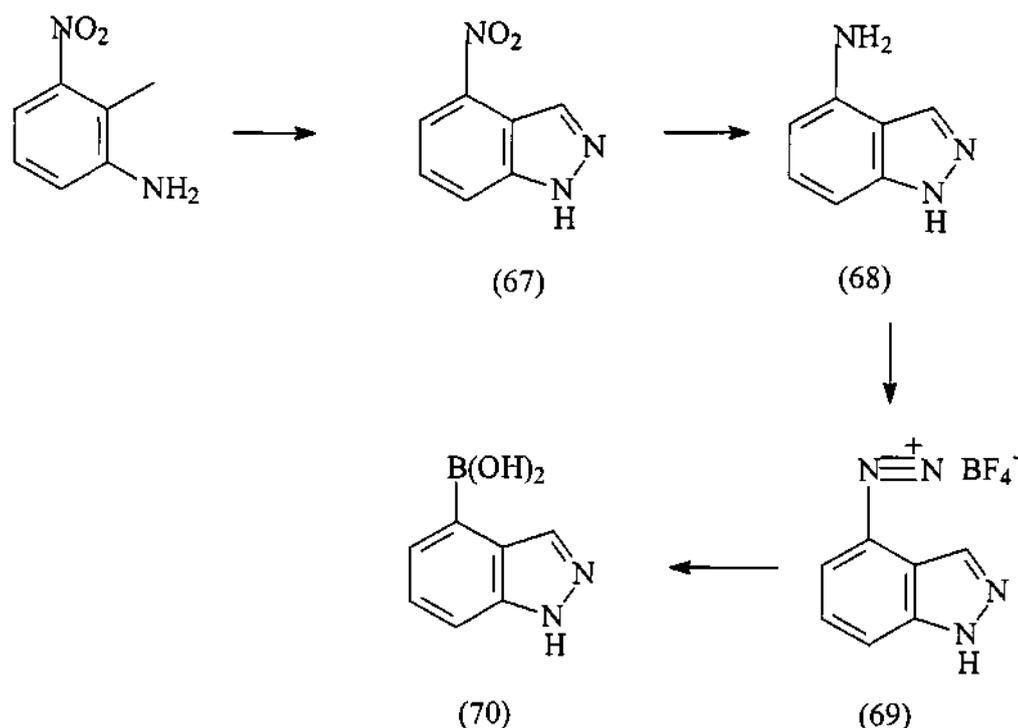
5 Una mezcla de 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina (64), (8,68 g, 42,34 mmol), morfolina(8,11 ml, 2,2 equiv.) y metanol (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua y metanol, para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11,04 g, 100 %).  
 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) 3,74 (4H, t,  $J=4,9$  Hz), 3,90 (4H, t,  $J=4,9$  Hz), 7,40 (1H, d,  $J=5,6$  Hz), 8,30 (1H, d,  $J=5,6$  Hz).

10 Ejemplo de Referencia 3: 2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (66)



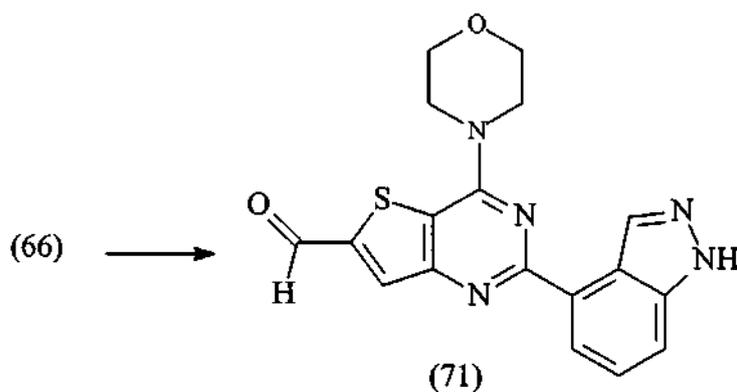
15 A una suspensión de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (65) (1,75 g, 6,85 mmol) en THF seco (40 ml) a  $-78$  °C se le añadió una solución 2,5 M de nBuLi en hexano (3,3 ml, 1,2 equiv.). Después de agitar durante 1 hora, se añadió *N,N*-dimetilformamida seca (796  $\mu\text{l}$ , 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a  $-78$  °C y después se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 2 horas más a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió sobre hielo/agua produciendo un precipitado de color amarillo. Este se recogió por filtración y se secó al aire para producir el compuesto del título (1,50 g, 77 %).  
 20 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) 3,76 (4H, t,  $J=4,9$  Hz), 3,95 (4H, t,  $J=4,9$  Hz), 8,28 (1H, s), 10,20 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 4: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-M,3,21dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (70)



- 5 A una solución de 2-metil-3-nitroanilina (2,27 g, 14,91 mmol) en ácido acético (60 ml) se le añadió una solución de nitrito sódico (1,13 g, 1,1 equiv.) en agua (5 ml). Después de 2 horas, la solución de color rojo oscuro se vertió sobre hielo/agua y el precipitado se recogió por filtración para producir 4-nitro-1H-indazol (67) (1,98 g, 81 %).
- Una mezcla de 4-nitro-1H-indazol (760 mg, 4,68 mmol), paladio sobre carbón vegetal (10 %, cat.) y etanol (30 ml) se agitó en un globo de hidrógeno durante 4 horas. Después la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se retiró al vacío para producir 1H-indazol-4-ilamina (68) (631 mg, 100 %).
- 10 Una solución acuosa de nitrito sódico (337 mg, 4,89 mmol) en agua (2 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de 1H-indazol-4-ilamina (631 mg, 4,74 mmol) en ácido clorhídrico 6 M (7,2 ml) por debajo de 0 °C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió tetrafluoroborato sódico (724 mg). La mezcla de reacción se hizo muy espesa y se filtró y se lavó brevemente con agua para producir 1H-indazol-4-diazonium, sal tetrafluoroborato (69) (218 mg, 20 %) en forma de un sólido de color rojo oscuro.
- 15 Se purgó metanol seco (4 ml) con argón durante 5 minutos. A esto se añadió 1H-indazol-4-diazonio, sal tetrafluoroborato (218 mg, 0,94 mmol), bis-pinacolato de diboro (239 mg, 1,0 equiv.) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (20 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas y después se filtró a través de celite. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir el compuesto del título deseado (70), (117 mg).

20 Ejemplo de Referencia 5: Preparación de 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (71)



- 25 Una mezcla de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (66) (100 mg, 0,35 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (70) (95 mg, 0,39 mmol) y carbonato sódico (112 mg) se suspendió en tolueno (2,5 ml), etanol (1,5 ml) y agua (0,7 ml). A esta se le añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (13,5 mg) y el recipiente de reacción se enjuagó con argón. La mezcla de reacción se sometió a microondas a

120 °C durante 1 hora y después se repartió entre diclorometano y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir el compuesto del título 71 (97 mg).

5 Ejemplo de Referencia 6 Preparación de 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (59)

10 A una mezcla de 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (91 mg, 0,26 mmol), 1-metilpiperazina (34 mg, 0,36 mmol) y ácido acético (15ul) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (60 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se basificó (NaHCO<sub>3</sub>, saturado), se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (33 mg).

15 Los siguientes compuestos se prepararon por analogía con el procedimiento descrito anteriormente.

**2-{4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etanol** usando 1-(2-hidroxietil)piperazina.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 2,40 (m a, 2H), 2,42-2,52 (b, 8H, en pico DMSO), 3,48 (c, 2H, J=6,0 Hz), 3,82-3,86 (m, 6H), 3,98-4,01 (m, 4H), 4,34 (s a, 1H), 7,44-7,48 (m, 2H), 7,65 (d, 1H, J=8,3 Hz), 8,21 (d, 1H, J=6,8 Hz), 8,87 (s, 1H), 13,15 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 480,1 (MH<sup>+</sup>).

**Dimetilamida del ácido 4-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-sulfónico** usando dimetilamida del ácido piperazin-1-sulfónico.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,63-2,66 (m, 4H), 2,84 (s, 6H), 3,31-3,34 (m, 4H), 3,89 (s 2H), 3,92-3,94 (m, 4H), 4,08-4,11 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,51 (t, 1H, J=8,1 Hz), 7,60 (d, 1H, J=8,1 Hz), 8,28 (d, 1H, J=6,7 Hz), 9,02 (s, 1 H), 10,12 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 543,1 (MH<sup>+</sup>).

30 Ejemplo 6: Compuestos adicionales de la invención

Los siguientes compuestos se prepararon por analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 6:

35 176: **1-{3-[6-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenil}-etanol.**

Como para el 59, excepto el tratamiento de 3-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-benzaldehído en bromuro de metilmagnesio en THF/éter produjo el compuesto del título.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,49 (d, J=6,5, 3H), 2,10 (d, J=1,7 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,46 (s a, 4H), 2,54 (s, a, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,82 (t, J=4,8 Hz, 4H), 3,98 (t, J=4,8, 4H), 4,94 (c, J=6,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,35-7,42 (m, 2H), 8,27 (m, 1H), 8,35 (s, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 454,27 (MH<sup>+</sup>).

177: **3-[6-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenil}-metanol.**

45 Como para el 59, excepto el tratamiento de 3-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-benzaldehído con borohidruro sódico en etanol a temperatura ambiente produjo el compuesto del título.

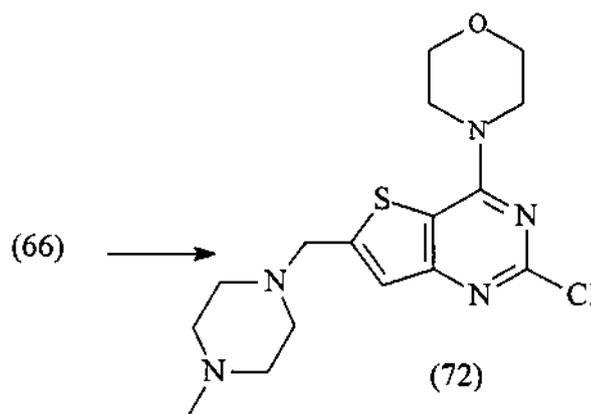
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,25 (s, 3H), 2,47 (s, 4H), 2,54 (s, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,80 (t, J=4,8 Hz, 4H), 3,98 (t, J=4,8 Hz, 4H), 4,71 (s, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 8,28 (m, 1H), 8,34 (s, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 440,23 (MH<sup>+</sup>).

50 178: **6-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-(1H-pirazol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina.**

Como para el compuesto 59.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 2,15 (s, 3H), 2,41 (m, 8H), 3,77 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,92 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 8,31 (s a, 1H), 13,05 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 400,21 (MH<sup>+</sup>).

55 Ejemplo de Referencia 7 2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilometil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (72)



A una mezcla de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (66) (147 mg, 0,52 mmol), 1-metil-piperazina (1,5 equiv., 87  $\mu$ l) y ácido acético (1,05 equiv., 32  $\mu$ l) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,1 equiv., 121 mg) y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, salmuera, se separó y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). El producto en bruto se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título 72 en forma de un sólido cristalino blanquecino (51 mg, 45 %).

#### 10 Ejemplo 11. Ensayos biológicos

Los compuestos de la invención, que se preparan como se ha descrito en los Ejemplos precedentes, se sometieron a las siguientes series de ensayos biológicos:

##### 15 (i) Exploración bioquímica de PI3K

El compuesto de inhibición de la PI3K se determinó en un ensayo radiométrico utilizando una enzima recombinante purificada y ATP a una concentración de 1  $\mu\text{M}$ . Todos los compuestos se diluyeron en serie en DMSO al 100%. La reacción de cinasa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente, y se terminó la reacción con adición de PBS. Los valores de la  $\text{CI}_{50}$  se determinaron posteriormente utilizando un ajuste a la curva sigmoideal de respuesta a la dosis (pendiente variable). Todos los compuestos ejemplificados tenían una  $\text{CI}_{50}$  contra PI3K de 50  $\mu\text{M}$  o menos.

##### 20 (ii) Inhibición de la proliferación celular

Se sembraron las células a densidad óptima en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante 4 días en presencia del compuesto de ensayo. Se añadió posteriormente Alamar Blue™ al medio de ensayo, y se incubaron las células durante 6 horas antes de la lectura a 544 nm de excitación, y 590 nm de emisión. Se calcularon los valores de la  $\text{CE}_{50}$  utilizando un ajuste a la curva sigmoideal de respuesta a la dosis. Todos los compuestos ensayados tenían una  $\text{CE}_{50}$  de 50  $\mu\text{M}$  o menos en la variedad de líneas celulares utilizadas.

##### 30 (iii) Permeabilidad en Caco-2

Las células caco-2 se sembraron en placas Millipore Multiscreen a  $1 \times 10^5$  células/ $\text{cm}^2$ , y se cultivaron durante 20 días. Se llevó a cabo posteriormente la evaluación de la permeabilidad del compuesto. Los compuestos se aplicaron en la superficie apical (A) de las monocapas celulares y se midió la permeabilidad del compuesto en el compartimento basolateral (B). Esto se llevó a cabo en dirección inversa (B-A) para investigar el transporte activo. Se calculó el valor del coeficiente de permeabilidad,  $P_{\text{app}}$ , para cada compuesto, una medida de la tasa de permeabilidad del compuesto a través de la membrana. Los compuestos se agruparon en bajo ( $P_{\text{app}} \leq 1,0 \times 10^6$  cm/s) o alto ( $P_{\text{app}} \geq 1,0 \times 10^6$  cm/s) potencial de absorción en base a la comparación con los compuestos control con absorción establecida en seres humanos.

Para la evaluación de la capacidad del compuesto para someterse a flujo activo, se determinó la proporción de transporte basolateral (B) a apical (A) en comparación con A a B. Los valores de B-A/A-B  $\geq 1,0$  indicaban que había flujo celular activo. Todos los compuestos ensayados por medio de exploración de permeabilidad en caco-2 tenían valores  $P_{\text{app}} \geq 1,0 \times 10^6$  cm/s. Un compuesto explorado por medio del ensayo bidireccional, PI540, tenía un índice de asimetría B-A/A-B menor de 1,0, indicando que el compuesto no experimentaba flujo celular activo.

##### 45 (iv) Aclaramiento en el hepatocito

Se utilizaron suspensiones de hepatocitos humanos crioconservados. Se llevaron a cabo incubaciones a una concentración del compuesto de 1 mM o 3  $\mu\text{M}$  a una densidad celular de  $0,5 \times 10^6$  de células viables/ml. La concentración de DMSO final en la incubación era del 0,25%. Las incubaciones de control se llevaron a cabo también

en ausencia de células para revelar cualquier degradación no enzimática. Se retiraron muestras por duplicado (50  $\mu$ l) de la mezcla de incubación a 0, 5, 10, 20, 40 y 60 minutos (muestra de control solo a 60 minutos) y se añadieron a metanol - que contenía una referencia interna (100  $\mu$ l) - para terminar la reacción. Se utilizaron tolbutamida, 7-hidroxycumarina, y testosterona como compuestos de control. Se centrifugaron las muestras y los sobrenadantes se agruparon en cada punto de tiempo para el análisis por LC-MSMS. Se calculó el aclaramiento intrínseco ( $CL_{int}$ ) a partir del área del pico de un gráfico de la relación  $\ln$  (área del pico del compuesto parental/ área del pico de la referencia interna) frente al tiempo, de la siguiente manera:  $CL_{int}$  ( $\mu$ l/min/millón de células)  $V \times k$ , donde  $k$  es la constante de tasa de eliminación, que se obtiene del gradiente del  $\ln$  de la concentración representado contra el tiempo,  $V$  es un término de volumen derivado de volumen de incubación y se expresa como  $10^6$  células<sup>-1</sup>.

Los compuestos se clasificaron con aclaramiento bajo ( $CL \leq 4,6 \mu$ l/min/ $10^6$  células), medio ( $CL > 4,6; \leq 25,2 \mu$ l/min/ $10^6$  células) y alto ( $> 25,2 \mu$ l/min/ $10^6$  células). La mayoría de los compuestos ensayados de la invención se determinó que tenían un aclaramiento bajo en el hepatocito.

#### (v) Inhibición del citocromo P450

Los compuestos de la invención se exploraron contra cinco dianas CYP450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) a 10 concentraciones por duplicado, utilizándose una concentración superior de 100  $\mu$ M. Se utilizaron inhibidores de referencia (furaflina, sulfafenazol, tranilcipromina, quinidina, ketoconazol) como controles. Se leyeron las placas utilizando un BMG LabTechnologies PolarStar en modo de fluorescencia. La mayoría de los compuestos ensayados que se evaluaron en este ensayo presentaban una actividad débil ( $CI_{50} > 5 \mu$ M) contra todas las isoformas de CYP450.

#### (vi) Inducción del citocromo P450

Se cultivaron los hepatocitos humanos recién preparados de un único donante durante 48 horas antes de la adición del compuesto de ensayo a tres concentraciones y se cultivaron durante 72 horas. Se añadieron los sustratos de sonda para CYP3A4 y CYP1A2 durante 30 minutos y 1 hora antes del final de la incubación. A las 72 horas, se retiraron las células y el medio y se cuantificó el alcance del metabolismo de cada sustrato sonda por LC-MS/MS. El experimento se controló utilizando inductores de los P450 que se incubaban a una concentración por triplicado. Los compuestos de la invención evaluados en este ensayo mostraban efectos insignificantes de inducción sobre las enzimas del citocromo P450.

#### (vii) Unión a las proteínas plasmáticas

Se prepararon soluciones del compuesto de ensayo (5  $\mu$ M, concentración final en DMSO del 0,5%) en un tampón y un 10% de plasma (v/v en tampón). Se unió una placa de diálisis HT de 96 pocillos de forma que cada pocillo se dividía en dos por una membrana de celulosa semi-permeable. Se añadió solución tampón en un lado de la membrana y la solución de plasma en el otro lado; se llevaron a cabo entonces las incubaciones a 37 °C durante dos horas por triplicado. Se vaciaron las células posteriormente, y las soluciones de cada lote de compuestos se combinaron en dos grupos (libre de plasma y que contenían plasma) que se analizaron después por LC-MSMS utilizando dos grupos de referencias de calibración para las soluciones libres de plasma (6 puntos) y las que contenían plasma (7 puntos). El valor de la fracción no unida para cada compuesto se calculó: los compuestos unidos altamente a proteínas ( $> 90\%$  de unión) tenían una  $F_u \leq 0,1$ . Los compuestos de la invención evaluados en este ensayo tenían valores de  $F_u > 0,1$ .

#### (viii) Bloqueo del canal hERG

Los compuestos de la invención se evaluaron en cuanto a su capacidad para modular el flujo de rubidio a partir de células HEK-294 que expresaban establemente canales de potasio hERG utilizando una metodología de flujo establecida. Se prepararon las células en un medio que contenía RbCl y se colocaron en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante una noche para que formaran monocapas. El experimento de flujo se inició aspirando el medio y lavando cada pocillo con 3 x 100  $\mu$ l de tampón de pre-incubación (que contenía bajo  $[K^+]$ ) a temperatura ambiente. Tras la aspiración final, se añadieron 50  $\mu$ l de compuesto de trabajo de reserva (2x) a cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron entonces 50  $\mu$ l de tampón de estimulación (que contenían alto  $[K^+]$ ) a cada pocillo que da las concentraciones finales del compuesto de ensayo. Las placas celulares se incubaron entonces a temperatura ambiente durante 10 minutos más. Entonces se transfirieron 80  $\mu$ l de sobrenadante de cada pocillo de cada pocillo a pocillos equivalentes de una placa de 96 pocillos y se analizaron por medio de espectroscopia de emisión atómica. Los complejos se exploraron como curvas de  $CI_{50}$  de 10 pt por duplicado,  $n=2$ , desde una concentración superior de 100  $\mu$ M.

#### Ejemplo 12. Composición de comprimidos

Los comprimidos, que pesaban 0,15 g cada uno, que contenían 25 mg de un compuesto de la invención se fabricaron de la siguiente manera:

Composición para 10.000 comprimidos

- Principio activo (250 g)
- Lactosa (800 g)
- Almidón de maíz (415 g)
- 5 Polvo de talco (30 g)
- Estearato magnésico (5 g)

10 El principio activo, la lactosa y la mitad del almidón de maíz se mezclaron. La mezcla se forzaba entonces a través de un matiz con un tamaño de malla de 0,5 mm. Se suspendió el almidón de maíz (10 g) en agua tibia (90 ml). La pasta resultante se utilizó para granular el polvo. El granulado se secó y se rompió en pequeños fragmentos en un matiz con un tamaño de malla de 1,4 mm. La restante cantidad de almidón, talco y magnesio se añadió, se mezcló cuidadosamente y se procesó en comprimidos.

Ejemplo 13. Formulación inyectable

15

| <u>Formulación A</u>                                |           |
|---|-----------|
| Principio activo                                    | 200 mg    |
| Solución de ácido clorhídrico 0,1 M o               |           |
| solución de hidróxido sódico 0,1 M q.s. hasta un pH | 4,0 a 7,0 |
| Agua estéril q.s. hasta                             | 10 ml     |

20 El compuesto de la invención se disolvió en la mayoría del agua (35 ° 40 °C) y se ajustó el pH entre 4,0 y 7,0 con el ácido clorhídrico o el hidróxido sódico según fuera apropiado. El lote se llevó a un volumen con agua y se filtró a través de un filtro micropore estéril en un vial de cristal ámbar estéril de 10 ml (tipo 1) y se selló con un cierre estéril y se volvió a sellar.

| <u>Formulación B</u>                          |         |
|---|---------|
| Principio activo                              | 125 mg  |
| Tampón fosfato estéril libre de pirógenos, pH |         |
| 7, q.s. hasta                                 | 25 ml   |
| Principio activo                              | 200 mg  |
| Alcohol bencílico                             | 0,10 g  |
| Glucofurool 75                                | 1,45 g  |
| Agua para inyección q.s hasta                 | 3,00 ml |

25 El principio activo se disuelve en el glucofurool. Se añade entonces el alcohol bencílico y se disolvió, y se añadió el agua hasta los 3 ml. La mezcla se filtró entonces a través de un filtro micropore estéril y se selló en viales de cristal estériles de 3 ml (tipo 1).

Ejemplo 17. Formulación de jarabe

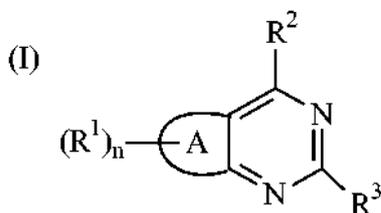
30

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| Principio activo           | 250 mg    |
| Solución de sorbitol       | 1,50 g    |
| Glicerol                   | 2,00 g    |
| Benzoato sódico            | 0,005 g   |
| Saborizante                | 0,0125 ml |
| Agua purificada q.s. hasta | 5,00 ml   |

35 El compuesto de la invención se disolvió en una mezcla del glicerol y la mayoría del agua purificada. Se añadió entonces una solución acuosa del benzoato sódico a la solución, seguida por la adición de la solución de sorbitol y finalmente el saborizante. El volumen se alcanzó con agua purificada y se mezcló bien.

REIVINDICACIONES

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



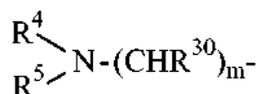
5

donde

A representa un anillo tiofeno o furano

n es 1 o 2;

10 R<sup>1</sup> es un grupo of fórmula:



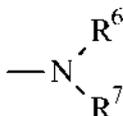
donde m es 0 o 1;

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

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros que incluyen 0 o 1 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, S y O, que pueden fusionarse a un anillo de benceno y que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo que está sin sustituir o sustituido, alcoxi que está sin sustituir o sustituido, -NR<sub>2</sub>, -N(R''')-alqu-OR, -alqu-OR, -O-alqu-OR, -alqu-C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>2</sub>, -alqu-Het, -N(R)-Het, -O-Het, -N(R)-C(O)-alqu-OR, C(O)-N(R)-alqu-OR, -alqu-S(O)<sub>2</sub>R, -N(R)-alqu-OR, -alqu-NR'R'', - N(R''')-S(O)<sub>2</sub>R, S(O)<sub>2</sub>R'', -alqu-N(R)-alqu-OR, -S(O)<sub>2</sub>-alqu-OR, un segundo grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente, un grupo heteroarilo que contiene N de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido y que puede fusionarse a un anillo de benceno, -COOR, -CONR<sub>2</sub>, oxo (=O), -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alqu-NR<sub>2</sub> y -CO-alqu-OR, donde alqu es una cadena alquileo C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> de cadena lineal o ramificada, sin sustituir o sustituido; Het es un grupo heteroarilo que contiene N de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido; R es H o alquilo, o cuando dos grupos R se enlazan a N pueden formar, junto con el átomo de N, un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido; cada uno de R' y R'' es independientemente H, alquilo o alcoxi; y R''' es alquilo que está sin sustituir o sustituido con CF<sub>3</sub>, NR<sub>2</sub>, OR, un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros o un grupo heteroarilo que contiene N de 5 o 6 miembros, estando dichos grupos heteroarilo y heterocíclicos sin sustituir o sustituidos; o uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es alquilo y el otro es un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente o un grupo alquilo que está sustituido con un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente;

35

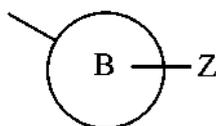
R<sup>2</sup> es



donde R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo morfolina, tiomorfolina, piperidina, piperazina, oxazepano o tiazepano que está sin sustituir o sustituido; y R<sup>3</sup> se selecciona entre:

40

(a) un grupo de la siguiente fórmula:



45

donde B es un anillo de fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alqueno, alquino, CN, NO<sub>2</sub>, OR', SR', NR'<sub>2</sub>, C(O)R', SOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NR'<sub>2</sub>, NC(O)R' y CO<sub>2</sub> R', donde cada R' es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y Z se selecciona entre H, -OR, -SR, CH<sub>2</sub>OR, -CO<sub>2</sub>R,

CF<sub>2</sub>OH, CH(CF<sub>3</sub>)OH, C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>2</sub>, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -S(O)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>, -OC(O)R, OC(O)N(R)<sub>2</sub>, -NRS(O)<sub>m</sub>R, -NRC(O)N(R)<sub>2</sub>, CN, halógeno y -NO<sub>2</sub>, donde cada R se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>, arilo de 5 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros que está sin sustituir o sustituido, m es 1 o 2 y q es 0, 1 o 2;

5 (b) un grupo heteroarilo que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno en el anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O y S, grupo que es monocíclico o bicíclico y que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo Z como se ha definido anteriormente, un grupo R<sup>20</sup>, alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R<sup>20</sup>, uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alqueno, alquinilo, CN, NO<sub>2</sub>, OR', SR', NR'<sub>2</sub>, C(O)R', SOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NR'<sub>2</sub>, NC(O)R' y CO<sub>2</sub>R', donde cada R' es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y un grupo oxo (=O) ; y

10 (c) un grupo que comprende n anillo de benceno que está sin sustituir o sustituido como se ha especificado para el grupo heteroarilo en el apartado (b) anterior y que se fusiona a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente;

15 y donde, en las definiciones anteriores,

(i) R<sup>20</sup> se selecciona entre halógeno, alcoxi, carbociclilo, un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente, OH, SR, CN, nitro, NR<sub>2</sub>, -COOR, -C(O)R, S(O)<sub>m</sub>R y -CONR<sub>2</sub>, donde cada R es H, alquilo sin sustituir o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y m es 1 o 2;

20 (ii)"alquilo que está sustituido" es un grupo alquilo que porta uno o más sustituyentes R<sup>20</sup> como se ha definido anteriormente;

(iii)"alcoxi que está sustituido" es un grupo alcoxi que está sustituido con un grupo R<sup>20</sup> como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R<sup>20</sup> como se ha definido anteriormente;

25 (iv) un "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está sustituido" es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido con un grupo R<sup>20</sup> como se ha especificado anteriormente que está sin sustituir o sustituido con un grupo R<sup>20</sup> como se ha definido anteriormente;

(v) un "grupo heterocíclico que contiene N, de 5 o 6 miembros, saturado que está sustituido" es un grupo heterocíclico que contiene N, de 5 o 6 miembros, saturado sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo que está sin sustituir o sustituido como se ha definido en el (ii) anterior, alcoxi que está sin sustituir o sustituido como se ha definido en el (iii) anterior, -NR<sub>2</sub>, -N(R''')-alqu-OR, -alqu-OR, -O-alqu-OR, -alqu-C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>2</sub>, -alqu-Het, -N(R)-Het, -O-Het, -N(R)-C(O)-alqu-OR, -C(O)-N(R)-alqu-OR, -alqu-S(O)<sub>2</sub>R, -N(R)-alqu-OR, -alqu-NR'R'' , -N(R''')-S(O)<sub>2</sub>R, S(O)<sub>2</sub>R''', -alqu- N(R)-alqu-OR, -S(O)<sub>2</sub>-alqu-OR, un segundo grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente, y un grupo heteroarilo que contiene N

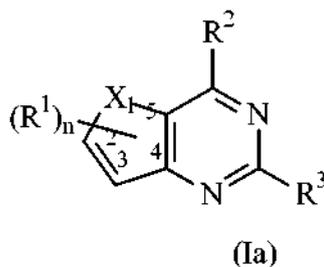
30 de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido como se ha definido en el (iv) anterior y que puede fusionarse a un anillo de benceno, -COOR, -CONR<sub>2</sub>, oxo (=O), -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alqu-NR<sub>2</sub> y -CO-alqu-OR, donde alqu es una cadena alquileo; Het es un grupo heteroarilo que contiene N de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido como se ha definido en el (iii) anterior; R es H o alquilo, o cuando dos grupos R se enlazan a N pueden formar, junto con el átomo de N, un grupo heterocíclico que contiene N, de 5 o 6 miembros, saturado; cada uno de R' y R'' es independientemente H, alquilo o alcoxi; y R''' es alquilo que está sin sustituir o sustituido con CF<sub>3</sub>, NR<sub>2</sub>, OR, un

35 grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 o 6 miembros o un grupo heterocíclico que contiene N, de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido como se ha definido en el (iii) anterior; y

(vi) un "grupo heteroarilo de 5 a 12 miembros que está sustituido" es un grupo heteroarilo de 5 a 12 miembros sustituido con un grupo R<sup>20</sup> como se ha especificado anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo R<sup>20</sup> como se ha definido anteriormente;

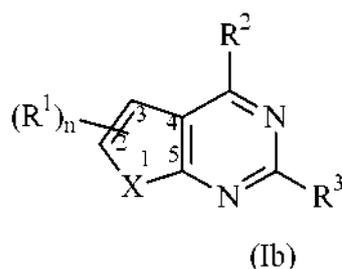
40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con la condición de que R<sup>3</sup> no sea un grupo indol o un grupo indazol, grupo que está sin sustituir o sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde la pirimidina fusionada es de fórmula (Ia):



55 donde X es O o S y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y n son como se han definido en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde la pirimidina fusionada es de fórmula (Ib):



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

5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre:

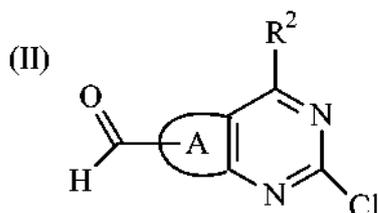
- 3-(4-Morfolin-4-il-6-morfolin-4-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol;  
 3-(4-Morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol;  
 3-[6-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 10 3-[6-(6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol ;  
 3-(6-[1,4']Bipiperidinil-1'-ilmetil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol;  
 3-[4-Morfolin-4-il-6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 3-[6-(4-Ciclohexilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 Éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin  
 15 -1-carboxílico;  
 3-(4-Morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol , sal del ácido trifluoroacético;  
 3-[6-[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 3-[6-(4-etil-[1.4]diazepan-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 Éster etílico del ácido {4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-acético;  
 20 1-[4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-etanona;  
 3-[6-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 3-(4-Morfolin-4-il-6-tiomorfolin-4-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol;  
 3-[6-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 3-(6-[[Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-metil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol;  
 25 3-[6-(4-Dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-2-ona;  
 3-[6-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 {4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-acetonitrilo;  
 3-[4-Morfolin-4-il-6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 30 3-[6-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 3-[6-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-4-morfolin-4-ilmetil-piperidin-4-ol;  
 Etilamida del ácido 4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico;  
 N-[1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il]-metanosulfonamida;  
 35 1-[4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-2-metoxi-etanona;  
 N-[1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il]-acetamida;  
 Dimetilamida del ácido 4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico;  
 1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-ol;  
 3-[6-(1,1-Dioxo-1lambda\*6\*-tiomorfolin-4-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 40 Dimetilamida del ácido 4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-sulfónico;  
 3-(6-[4-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol;  
 1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-ol;  
 (R,S)-3-[6-(2-Dimetilaminometil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 (R,S)-3-(6-[[Metil-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-metil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol;  
 45 1-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílicoacid amida;  
 2-[4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-N,N-dimetilacetamida;  
 3-(6-[[Metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-metil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol;  
 2-Dimetilamino-1-[4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-etanona;  
 3-[6-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 50 3-[6-((3R,5S)-4-Metanosulfonil-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 1-[(2R,6S)-4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-2,6-dimetil-piper-  
 azin-1-il]-etanona;  
 3-[6-[4-(3-Dimetilamino-propan-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 3-[6-(4-Metoxi-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 3-[4-Morfolin-4-il-6-[4-(3-morfolin-4-il-propan-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 55 {4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-morfolin-4-il-metanona;  
 (2-Metoxi-etil)-metil-amida del ácido 4-[2-(3-hidroxi-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin  
 -1-carboxílico;

1-{3-[6-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenil}-etanol; .  
 3-[6-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenil}-metanol;  
 2-Cloro-5-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 2,3-Difluoro-5-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 4-Fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol;  
 2-(1H-Indazol-6-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d] pirimidin-2-il]-fenol; y  
 6-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-(1 H-pirazol-4-il)-tieno [3,2-d]pirimidina;

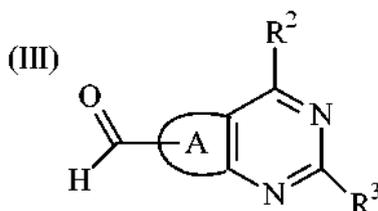
y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos libres anteriormente mencionados.

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

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

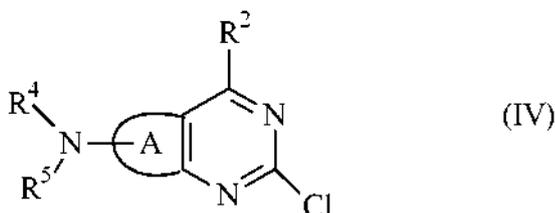


donde A y R<sup>2</sup> son como se han definido en la reivindicación 1, con un ácido borónico o éster del mismo de fórmula R<sup>3</sup>B(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, en el que R<sup>3</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1 y cada R<sup>15</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o los dos grupos OR<sup>15</sup> forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un éster pinacolato boronato, en presencia de un catalizador de Pd; y tratar el compuesto resultante de fórmula (III):



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

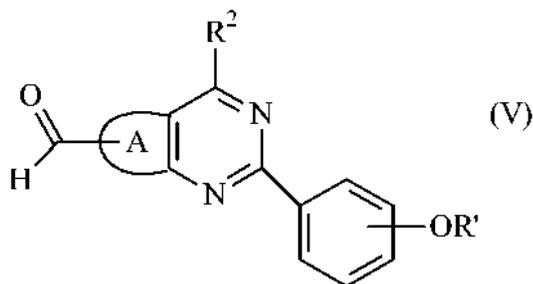
(b) tratar un compuesto de fórmula (II) como se ha definido anteriormente con una amina de fórmula NHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente, en presencia de un agente reductor adecuado; y tratar el compuesto resultante de fórmula (IV):



donde A, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente, con un ácido borónico o éster del mismo de fórmula R<sup>3</sup>B(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, en el que R<sup>3</sup> es como se ha definido anteriormente y cada R<sup>15</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o los dos grupos OR<sup>15</sup> forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un grupo éster pinacolato boronato, en presencia de un catalizador de Pd.

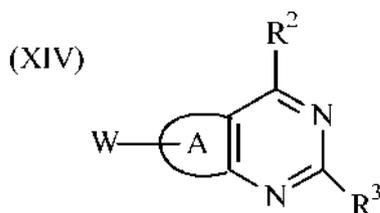
6. Un proceso para producir un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1, en el que m es 1 y R<sup>3</sup> es un grupo 3- o 4-hidroxifenilo, proceso que comprende:

(a) tratar un compuesto de fórmula (V):



5 donde OR' está enlazada en la posición 3 o 4 del anillo de fenilo al que están unidos, R' es un grupo protector hidroxilo y R<sup>2</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1, con una amina de fórmula NHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido en la reivindicación 1, en presencia de un agente reductor adecuado; y (b) retirada del grupo protector hidroxilo.

10 7. Un proceso para producir un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1 donde m es 0, proceso que comprende tratar un compuesto de fórmula (XIV):



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

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, 6 o 7 que comprende adicionalmente el compuesto resultante de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 9. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

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

25 11. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que se selecciona de entre cáncer, trastornos inmunitarios, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos metabólicos/endocrinos y trastornos neurológicos.