

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 867**

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 05797514 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015** **EP 1812445**

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:

**09.02.2016**

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 2 558 867 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 sus usos como inhibidores de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K).

10 **Antecedentes de la invención**

15 Fosfatidilinositol (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como "PI") es uno de una serie de fosfolípidos encontrados en membranas celulares. En los últimos años se ha hecho evidente que PI juega un papel importante en la transducción de la señal intracelular. A finales de los 80, una PI3 cinasa (PI3K) se encontró que era una enzima que fosforiló en la posición 3 del anillo de inositol del fosfatidilinositol (D. Whitman *et al*, 1988, Nature, 332, 664).

20 PI3K se consideró originalmente para ser una sola enzima, pero ahora, ha sido clarificado que están presentes una pluralidad de subtipos en PI3K. Cada subtipo tiene su propio mecanismo para regular la actividad. Se han identificado tres clases principales de PI3K sobre la base de su especificidad de sustrato *in vitro* (B. Vanhaesebroeck, 1997, Trend in Biol. Sci, 22, 267). Sustratos para la clase I de PI3K son PI, PI 4-fosfato (PI4P) y PI 4,5-bifosfato (PI (4,5)P2). La clase I de PI3K se divide adicionalmente en dos grupos, clase Ia y clase Ib, en términos de su mecanismo de activación. La clase Ia de PI3K incluye los subtipos de PI3K p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  y p110 $\delta$ , que transmiten señales a partir de receptores acoplados a tirosina cinasa. La clase Ib de PI3K incluye un subtipo p110 $\gamma$  activado por un receptor acoplado a proteína G. PI y PI(4)P se conocen como sustratos para clase II de PI3K. La clase II de PI3K incluye los subtipos de 25 PI3K C2 $\alpha$ , C2 $\beta$  y C2 $\gamma$ , que se caracterizan por contener dominios C2 en la terminal C. El sustrato para la clase III de PI3K solo es PI.

30 En los subtipos PI3K, el subtipo de clase Ia ha sido ampliamente investigado hasta la fecha. Los tres subtipos de clase Ia son heterodímeros de una subunidad catalítica de 110 kDa y subunidades reguladoras de 85 kDa o 55 kDa. Las subunidades reguladoras contienen dominios SH2 y se unen a residuos de tirosina fosforilada por receptores de factor de crecimiento con una actividad tirosina cinasa o productos oncogénicos, que induce de ese modo la actividad PI3K de la subunidad catalítica p110 que fosforila su sustrato lipídico. Por lo tanto, el subtipo de clase Ia se considera asociado con la proliferación celular y la carcinogénesis.

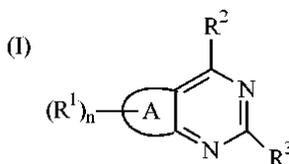
35 El documento WO 01/083456 describe una serie de derivados de heteroarilo condensados que tienen actividad como inhibidores de la PI3 K y que suprimen el crecimiento celular del cáncer.

40 El documento de Estados Unidos 6 187 777 B1 divulga un amplio intervalo de derivados de heteroarilo condensados, que se centra en pirrolpirimidinas, que son útiles en la modulación del comportamiento de alimentación y el tratamiento de una diversidad de condiciones que incluye cáncer.

**Sumario de la invención**

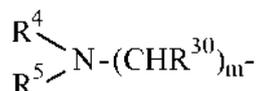
45 Ahora se ha encontrado que una nueva clase de compuestos de pirimidina condensados son inhibidores eficaces de PI3K con propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas similares a fármaco. Los compuestos exhiben selectividad para la clase Ia de PI3K sobre la clase Ib, en particular para el subtipo P110 $\alpha$ .

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



donde

55 A representa un anillo de tefeno o furano;  
n es 1 o 2;  
R<sup>1</sup> es un grupo de fórmula:



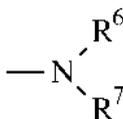
donde

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 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, S y O, que puede condensarse 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''')-alq-OR, -alq-OR, -O-alq-OR, -alq-C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>2</sub>, -alq-Het, -N(R)-Het, -O-Het, -N(R)-C(O)-alq-OR, -C(O)-N(R)-alq-OR, -alq-S(O)<sub>2</sub>R, -N(R)-alq-OR, -alq-NR'R'', -N(R''')-S(O)<sub>2</sub>R, S(O)<sub>2</sub>R'', -alq-N(R)-alq-OR, -S(O)<sub>2</sub>-alq-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 condensarse a un anillo de benceno, -COOR, -CONR<sub>2</sub>, oxo (=O), -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alq-NR<sub>2</sub> y -CO-alq-OR, donde alq es una cadena de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</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 al N pueden formar, junto con el átomo de N, un grupo heterocíclico que contiene N, de 5 o 6 miembros, saturado 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 heterocíclico y heteroarilo 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;

R<sup>2</sup> es



25

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 y R<sup>3</sup> es un grupo indazol que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo Z, donde Z se selecciona entre OR, 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 y -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>2</sub> donde cada R es independientemente H o alquilo y q es 0, 1 o 2; o 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; y un grupo oxo (=O); y donde, en las definiciones anteriores,

30

35 (i) "alquilo que está sustituido" es un grupo alquilo que porta uno o más sustituyentes R<sup>20</sup> seleccionado entre halógeno, alcoxi, carbocíclico, un grupo heterocíclico que contiene N, saturado, de 5 o 6 miembros, OH, SR, CN, nitro, NR<sub>2</sub>, -COOR, -C(O)R, -CH<sub>2</sub>OR, S(O)<sub>m</sub>R, -NRC(O)R, -S(O)<sub>m</sub>NR<sub>2</sub>, -OC(O)R, -OC(O)NR<sub>2</sub>, -NRS(O)<sub>m</sub>R, -NRC(O)NR<sub>2</sub> 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;

40 (ii) "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;

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

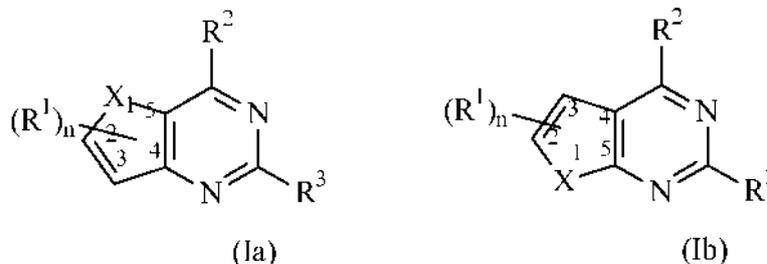
45 (iv) un "grupo heterocíclico que contiene N, de 5 o 6 miembros, saturado que está sustituido" es un grupo heterocíclico que contiene N, de 5 o 6 miembros, saturado sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo que está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente en (i), alcoxi que está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente en (ii), -NR<sub>2</sub>, -N(R''')-alq-OR, -alq-OR, -O-alq-OR, -alq-C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>2</sub>, -alq-Het, -N(R)-Het, -O-Het, -N(R)-C(O)-alq-OR, -C(O)-N(R)-alq-OR, -alq-S(O)<sub>2</sub>R, -N(R)-alq-OR, -alq-NR'R'', -N(R''')-S(O)<sub>2</sub>R, S(O)<sub>2</sub>R'', -alq-N(R)-alq-OR, -S(O)<sub>2</sub>-alq-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 (iii) y que puede condensarse a un anillo de benceno, -COOR, -CONR<sub>2</sub>, oxo (=O), -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alq-NR<sub>2</sub> y -CO-alq-OR, donde alq 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 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);

60

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

### Descripción detallada de la invención

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



- 10 donde cada uno 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 ambos de las dos posiciones en el anillo disponibles en el anillo A de tiofeno o furano. En referencia a las estructuras (Ia) y (Ib) anteriores, a este efecto, cuando  $n$  es 1, el anillo de furano o tiofeno está monosustituido con  $R^1$  en la posición 2 o en la posición 3. Cuando  $n$  es 2, el anillo de tiofeno o furano está disustituido con  $R^1$  en las posiciones 2 y 3.

- 20 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 pueden ser pentilo, hexilo, heptilo, octilo y los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos.

- 25 Cuando un grupo alquilo está sustituido, normalmente porta 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,  $NR_2$ ,  $-COOR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CH_2OR$ ,  $S(O)_mR$ ,  $-NRC(O)R$ ,  $-S(O)_mNR_2$ ,  $-OC(O)R$ ,  $-OC(O)NR_2$ ,  $-NRS(O)_mR$ ,  $-NRC(O)NR_2$  y  $-CONR_2$ , donde cada R es H, alquilo sin sustituir o cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$  y  $m$  es 1 o 2.

- 30 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  $-CONR_2$ , donde cada R es H o alquilo sin sustituir como se ha definido anteriormente.

- 35 El alquilo sustituido puede ser, por ejemplo, un grupo haloalquilo o un grupo  $-alq-N(R^4)(R^5)$  donde alq 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 puede condensarse a un anillo de benceno y que está sin sustituir o sustituido. Más normalmente es un grupo haloalquilo o un grupo  $-alq-N(R^4)(R^5)$  donde alq 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.

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

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

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

anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente.

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

5

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

Un grupo alcoxi es de cadena lineal o ramificada. Normalmente es alcoxi  $C_1-C_6$ , por ejemplo alcoxi  $C_1-C_4$ , 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. Normalmente está sustituido con carbociclilo, morfolino, OH, CN,  $NR_2$ ,  $-COOR$  o  $-CONR_2$ , donde cada R es H o alquilo sin sustituir como se ha definido anteriormente.

10

Un grupo carbociclilo es un anillo de hidrocarburo monocíclico, saturado o insaturado, no aromático, que tiene normalmente de 3 a 10 átomos de carbono. Puede ser un grupo cicloalquilo  $C_3-C_8$  o un grupo cicloalquilo  $C_5-C_{10}$ , por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Como alternativa puede ser un grupo cicloalqueno, normalmente cicloalqueno  $C_4-C_8$ , por ejemplo ciclopropeno, ciclohexeno, ciclohexadieno, ciclohepteno, cicloheptadieno, cicloocteno o ciclooctadieno. Un grupo carbociclilo puede estar sin sustituir o sustituido, por ejemplo con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente. Normalmente está sustituido con alcoxi, morfolino, OH, CN,  $NR_2$ ,  $-COOR$  o  $-CONR_2$ , donde cada R es H o alquilo sin sustituir como se ha definido anteriormente.

15

20

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 condensarse a un anillo de benceno y que está sin sustituir o sustituido, se selecciona normalmente entre morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, tiomorfolina, quinolina, isoquinolina, diazepano, oxazepano y tiazepano.

25

Cuando un grupo heterocíclico que contiene N, saturado, de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente está sustituido, normalmente está sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo 1, 2 o 3 sustituyentes, 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,  $-NR_2$ ,  $-N(R''')$ -alq-OR, -alq-OR, -O-alq-OR, -alq-C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>2</sub>, -alq-Het, -N(R)-Het, -O-Het, -N(R)-C(O)-alq-OR, -C(O)-N(R)-alq-OR, -alq-S(O)<sub>2</sub>R, -N(R)-alq-OR, -alq-NR'R'', -N(R''')-S(O)<sub>2</sub>R, S(O)<sub>2</sub>R'', -alq-N(R)-alq-OR, -S(O)<sub>2</sub>-alq-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 está sin sustituir o sustituido y que puede condensarse a un anillo de benceno,  $-COOR$ ,  $-CONR_2$ , oxo (=O),  $-SO_2NR_2$ ,  $-SO_2$ -alq-NR<sub>2</sub> y  $-CO$ -alq-OR, donde: alq es una cadena alquilo como se ha definido anteriormente; Het es un grupo heteroarilo que contiene N, de 5 o 6 miembros como se define en el presente documento 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 define 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 está sin sustituir o sustituido, por ejemplo con  $CF_3$ ,  $NR_2$ , OR, un grupo heterocíclico que contiene N, saturado, de 5 o 6 miembros como se define en el presente documento o un grupo heteroarilo que contiene N, de 5 o 6 miembros como se define en el presente documento, estando dichos grupos heterocíclico y heteroarilo sin sustituir o sustituidos.

30

35

40

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 entre tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, tetrahidrofurano y tetrahidrotiofurano.

45

Cuando un grupo heterocíclico saturado, de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, S y O está sustituido, puede estar sustituido con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente. Normalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo como se ha definido anteriormente que está sin sustituir o sustituido, por ejemplo con  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente, 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  $-NR'R''$  donde cada uno de R' y R'' es independientemente H o alquilo.

50

55

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 adicionales 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. Ejemplos de un grupo heteroarilo incluyen grupos pirrol, pirazol, triazol, tetrazol, indazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isooxazol, indol, isoindol, 1,3-dihidro-indol-2-ona, piridina-2-ona, piridina, piridin-3-ol, imidazol, 1,3-dihidro-benzoimidazolona, benzoimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirazolopiridina, aminopirazolinona, imidazopiridina, pirimidina, piridazina, pirazina y isatina. Los ejemplos preferidos incluyen grupos indazol, indol, pirazol y tetrazol. Estos grupos pueden estar sin sustituir o sustituidos, por ejemplo con un grupo  $R^{20}$  como se ha especificado anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente.

60

65

Un grupo heteroarilo que contiene N, de 5 o 6 miembros que puede condensarse 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, piridina-2-ona, piridina, piridin-3-ol, imidazol, 1,3-dihidrobenzoimidazolona, benzoimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirazolopiridina, aminopirazolinona, imidazopiridina, pirimidina, piridazina y pirazina. Cuando dicho grupo heteroarilo está sustituido, puede sustituirse con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo  $R^{20}$  como se ha definido anteriormente.

En  $R^1$ , m es 0 o 1, normalmente 1.  $R^{30}$  normalmente es H.  $R^4$  y  $R^5$  forman normalmente, 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  $R^4$  y  $R^5$  está sin sustituir o sustituido, por ejemplo con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo que está sin sustituir o sustituido, alcoxi que está sin sustituir o sustituido,  $-N(R''')$ -alq-OR, -alq-OR, -O-alq-OR, -alq-C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>2</sub>, -alq-Het, -N(R)-Het, -O-Het, -N(R)-C(O)-alq-OR, -NR-S(O)<sub>2</sub>R, -N(R)-alq-S(O)<sub>2</sub>R, -N(R)-alq-OR, -alq-NR'R'', -N(R''')-S(O)<sub>2</sub>R, S(O)<sub>2</sub>R'', -alq-N(R)-alq-OR, -S(O)<sub>2</sub>-alq-OR y un grupo heteroarilo que contiene N, de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido y que puede condensarse a un anillo de benceno, -COOR, -CONR<sub>2</sub>, oxo (=O), -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alq-NR<sub>2</sub> y -CO-alq-OR, donde: alq es una cadena alquileo como se ha definido anteriormente; Het es un grupo heteroarilo que contiene N, de 5 o 6 miembros como se define 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 define en el presente documento que está sin sustituir o sustituido; cada uno de  $R^1$  y  $R''$  es independientemente H, alquilo o alcoxi; y  $R'''$  es alquilo que está sin sustituir o sustituido, por ejemplo con CF<sub>3</sub>, NR<sub>2</sub>, OR, un grupo heterocíclico que contiene N, saturado, de 5 o 6 miembros como se define en el presente documento o un grupo heteroarilo que contiene N, de 5 o 6 miembros como se define en el presente documento, estando dichos grupos heterocíclico y heteroarilo sin sustituir o sustituidos.

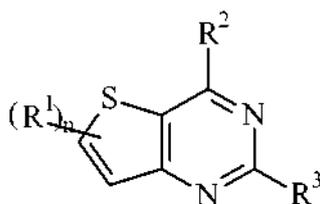
En esta definición de  $R^1$ , Het se selecciona normalmente entre piridina (por ejemplo piridin-1-ilo, piridin-2-ilo o piridin-3-ilo), pirimidina, imidazol, furano, oxazol, isoxazol y tiazol, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido. El resto "alq" normalmente es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de cadena lineal, más normalmente alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, tal como -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

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

El grupo indazol en la definición de  $R^3$  está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo Z, donde Z se selecciona entre OR, 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 y -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>2</sub> donde cada R es independientemente H o alquilo y q es 0, 1 o 2; 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; y un grupo oxo (=O). Normalmente, si está sustituido, el grupo indazol está sustituido con OH, NH<sub>2</sub> o un grupo oxo. En una realización el grupo indazol está sin sustituir.

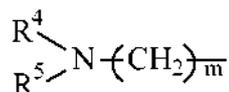
El grupo indazol  $R^3$  es un isómero de un grupo 3-hidroxifenilo o 4-hidroxifenilo. Un isómero como se usa en el presente documento, es un grupo funcional que posee propiedades de unión que son las mismas que, o similares a, el grupo 3-hidroxifenilo o 4-hidroxifenilo en el contexto de la estructura de fórmula (I).

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



donde

- $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido anteriormente;  
n es 1; y  
 $R^1$  es un grupo de fórmula:



donde

m es 0 o 1;

- 5  $R^4$  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, 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,  $-\text{NR}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}'')$ -alq-OR, -alq-OR, -O-alq-OR, -alq-C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>2</sub>, -alq-Het, -N(R)-Het, -O-Het, -N(R)-C(O)-alq-OR, -C(O)-NR-alq-OR, -alq-S(O)<sub>2</sub>R, -N(R)-alq-OR, -alq-NR'R'', -N(R'')-S(O)<sub>2</sub>R, S(O)<sub>2</sub>R'', -alq-N(R)-alq-OR, -S(O)<sub>2</sub>-alq-OR, y un grupo heteroarilo que contiene N, de 5 o 6 miembros que está sin sustituir o sustituido y que puede condensarse a un anillo de benceno, donde alq es una cadena alquileo como se ha definido anteriormente, Het es un grupo heteroarilo que contiene N, de 5 o 6 miembros como se define 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 define 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 está sin sustituir o sustituido, 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, que está sin sustituir o sustituido 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;
- 15
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- En la fórmula (Ic) el resto "alq" es normalmente un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de cadena lineal, más normalmente alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, tal como -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. El grupo heterocíclico formado por R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona normalmente entre morfolina, piperidina y piperazina, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente. R<sup>2</sup> normalmente es morfolina. R<sup>3</sup> normalmente es un grupo indazol que está sin sustituir.
- 25

Los ejemplos específicos de compuestos de la invención incluyen:

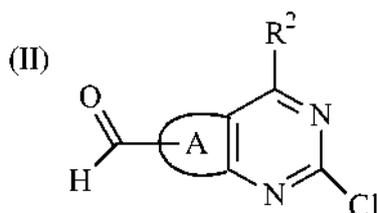
- 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 30 Dimetilamida del ácido 4-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-sulfónico; 4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-morfolin-4-il-metanona; (2-Metoxi-etil)-metilamida del ácido 4-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico;
- 35 4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-acetamida; Dimetilamida del ácido 4-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico; 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-morfolin-4-il-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina; {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il)-(2-metoxi-etil)-metilamina; (3-{4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-sulfonil}-propil)-dimetilamina;
- 40 2-[4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-2-metil-propan-1-ol; 1'-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-[1,4']bipiperidinilo; 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina; 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina; 1-(2-Hidroxi-etil)-4-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-2-ona;
- 45 6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina; 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina; 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina; 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina; 2-(6-Fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina; 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 50 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-tiazol-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina; 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(5-metil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina; Amida del ácido 1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico; 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina; 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[3(R,5S)-4-(2-metoxi-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 55 (2-Metoxi-etil)-metilamida del ácido 1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico; Dimetilamida del ácido 1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico; 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 60 Metilamida del ácido 1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico; 2-[4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-N-metil-isobutiramida; 2-[4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-2-metil-1-pirrolidin-1-il-propano

- 1-ona;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 1-[4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-2-metil-propan-2-ol;  
 5 Ciclopropilmetil-{1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-amina;  
 6-[4-(1-Etil-1-metoximetil-propil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(1-metoximetil-ciclopropil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 10 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-metanol;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 15 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-piridin-2-il-amina;  
 N-[1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il]-2-metoxi-N-metil-acetamida;  
 N-[1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il]-N-metil-metanosulfonamida;  
 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(3-metoxi-propil)-metilamina;  
 20 6-((3S,5R)-3,5-Dimetil-4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(4-metoximetil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-tiazol-2-ilmetilamina;  
 25 1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-4-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-ol;  
 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-isopropil-(2-metoxi-etil)-amina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(piridin-2-iloxi)-piperidin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 N-[1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il]-N-(2-metoxi-etil)-metanosulfonamida;  
 30 2-{1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-propan-2-ol;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(1-oxi-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-morfolin-4-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-ilmetil}-(2-metoxi-etil)-metilamina;  
 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-ilmetil}-dimetilamina;  
 35 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-il}-(2-metoxi-etil)-metilamina;  
 Metilamida del ácido 1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-carboxílico;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(3-metoximetil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etoxi)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 40 6-((3R,5S)-3,5-Dimetil-4-tiazol-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(1-oxi-piridin-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 45 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(3-metanosulfonil-propil)-metilamina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(3-metoxi-propano-1-sulfonil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.  
 Metilamida del ácido (R)-1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-carboxílico;  
 Metilamida del ácido (S)-1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-carboxílico;  
 50 6-(4-Imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-morfolin-4-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(3-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-il}-metanol;  
 2-{1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-etanol;  
 55 1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-4-tiazol-2-il-piperidin-4-ol;  
 2-(1-Metil-1H-indazol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(2-Metil-2H-indazol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-tiazol-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 1-{4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-3-fenoxi-propan-2-ol;  
 60 6-[4-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 6-[4-(3H-Imidazol-4-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-((2S,6R)-2,4,6-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 {4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-1-metanosulfonil-piperazin-2-il}-metanol; y  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(4-metanosulfonil-3-metoximetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

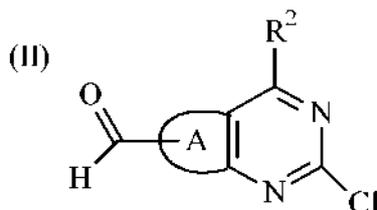
Los compuestos de fórmula (I) puede existir en forma de isómeros geométricos o tautómeros dependiendo de las clases de grupos sustituyentes y pueden usarse estos isómeros en formas separadas o mezclas de los mismos en la presente invención. Donde los compuestos tienen átomos de carbono asimétricos, pueden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

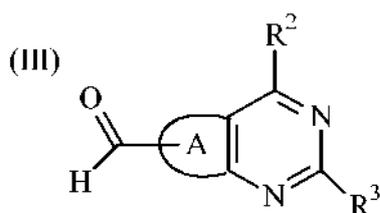


donde A y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente. Comenzando a partir de este precursor, la síntesis comprende realizar, en cualquier orden, una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio (tipo Suzuki) y una aminación reductora. La presente invención, a este efecto, también proporciona un proceso para producir un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el que m es 1, proceso que comprende:

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

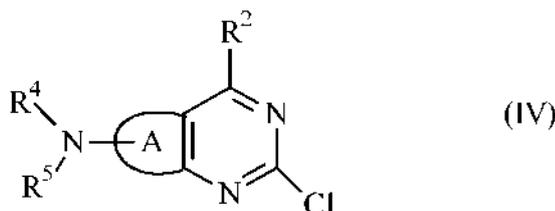


donde A y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente, con un ácido o éster borónico del mismo de fórmula R<sup>3</sup>B(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, en el que R<sup>3</sup> es como se ha definido anteriormente y cada R<sup>15</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o los dos grupos 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):



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 la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente, 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):

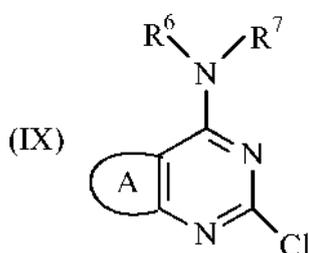


donde A, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente, con un ácido o éster borónico del mismo de fórmula R<sup>3</sup>B(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, en el que R<sup>3</sup> es como se ha definido anteriormente y cada R<sup>15</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<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

5 Tanto la etapa de aminación y 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 los acoplamientos cruzados tipo Suzuki, tales como PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. El agente reductor normalmente es 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>.

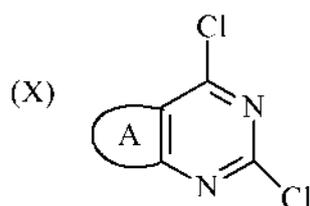
10 El éster pinacolato boronato puede, por ejemplo, prepararse como se describe en cualquiera de los Ejemplos de Referencia 5 y 6 que siguen a continuación.

15 Un compuesto de fórmula (II) como se ha definido anteriormente, donde R<sup>2</sup> es -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, puede prepararse por un proceso que comprende tratar un compuesto de fórmula (IX):



20 donde A, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido anteriormente, con un agente litiante seguido de N,N'-dimetilformamida (DMF). La reacción normalmente se realiza mediante la adición de 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 (IX) en un disolvente orgánico, tal como tetrahidrofurano (THF). Si se usa THF, la adición tiene lugar a baja temperatura, de aproximadamente -78 °C. El agente litiante es, normalmente un alquil litio, por ejemplo n-butillitio.

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

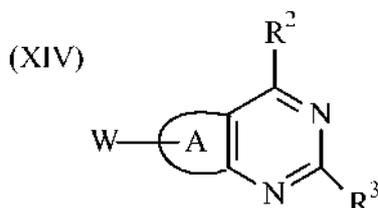


30 con una amina de fórmula NHR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, donde R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido anteriormente, en un disolvente orgánico. El disolvente es normalmente un alcohol, tal como metanol. La reacción se realiza generalmente a temperatura ambiente.

35 Un compuesto de fórmula (X) puede prepararse mediante 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.

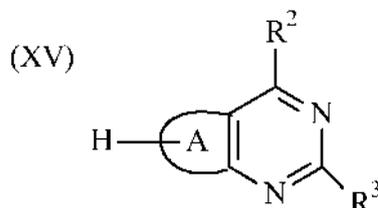
Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el que m es 0 puede prepararse mediante una reacción de inserción de nitrógeno mediada por paladio, tipo Buchwald. Tal proceso puede comprender, tratar un

40



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 como se han definido anteriormente, en presencia de un catalizador de paladio.

- 5 Un compuesto de fórmula (XIV) puede producirse tratando un compuesto de fórmula (XV):



- 10 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 la que W es I.

- 15 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* 1999, 55 (21), 6511-6526. 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 la 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 h.

- 20 Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el que m es 0 puede prepararse como alternativa por tratamiento de 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 la 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 aproximadamente a 110 °C durante 24 h. Este procedimiento se describe por Kang S-K *et al.* en *Synlett*, (3), 427-430, 2002.

- 25 Una pirimidina condensada de fórmula (I) puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable, y unas sales pueden convertirse en el compuesto libre, por métodos convencionales. Los 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 metales alcalinos y alcalinotérreos y amonio, por ejemplo las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio. Las últimas se preparan por tratamiento de la pirimidina condensada libre de fórmula (I), o una sal de adición de ácido de los mismos, con la correspondiente base metálica o amoniaco. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden existir como hidratos o solvatos.

- 40 El compuesto de la presente invención ha sido encontrado en pruebas biológicas que son inhibidores de PI3 cinasa. Los compuestos son selectivos para la clase Ia de PI3 cinasa más que para la clase Ib y normalmente exhiben al menos una selectividad 20 veces mayor para la clase Ia que para la clase Ib de PI3 cinasas. En particular, los compuestos son selectivos para el isoformo p110α.

- 45 Por lo tanto, un compuesto de la presente invención puede usarse como un inhibidor de PI3 cinasa, en particular de una clase Ia de PI3 cinasa. Por consiguiente, un compuesto de la presente invención puede usarse para tratar una enfermedad o trastorno derivados del anormal crecimiento celular, función o comportamiento asociado con PI3 cinasa. Ejemplos de tales enfermedades y trastornos se discuten por Drees *et al* en *Expert Opin. Ther. Patents* (2004) 14(5):703 - 732. Estos incluyen cáncer, trastorno inmunitario, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastorno del metabolismo/endocrino y trastornos neurológicos. Ejemplos de trastornos de metabolismo/endocrino incluyen diabetes y obesidad. Ejemplos de los presentes compuestos que pueden usarse para tratar cánceres incluyen leucemia, tumores cerebrales, cáncer renal, cáncer gástrico y cáncer de piel, vejiga, mama, útero, pulmón, colon, próstata, ovario y páncreas. Un paciente humano o animal que sufre de un trastorno inmunitario, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, un trastorno del metabolismo/endocrino o un trastorno neurológico, puede tratarse por lo tanto mediante un método que comprende la administración al mismo de un compuesto de la presente invención como se ha definido anteriormente. La afección del paciente puede, por lo tanto, incrementarse o mejorarse.

- 55 Además de poseer potencia bioquímica los compuestos de la invención exhiben propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas que las hacen adaptarse particularmente bien para el uso de fármacos. Esto se muestra por ejemplo en los resultados de los ensayos biológicos descritos en el Ejemplo 3, que sigue a continuación. En particular los compuestos poseen una alta solubilidad acuosa a pH fisiológico; muchos tienen una solubilidad de al menos 40 μM y

un número significativo tienen una solubilidad mayor de 100  $\mu\text{M}$ . Es deseable la alta solubilidad a pH fisiológico ya que promueve la biodisponibilidad. Los compuestos también poseen alta estabilidad metabólica, como se muestra en particular por el ensayo de aclaramiento de hepatocitos descrito en el Ejemplo 3, en el que la mayor parte de los compuestos probados se muestra que tienen bajo aclaramiento de hepatocitos. El bajo aclaramiento de hepatocitos se correlaciona con una tasa baja de metabolismo hepático. Por lo tanto, puede verse que los compuestos de la presente invención poseen propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas mejoradas conservando al mismo tiempo la potencia bioquímica como inhibidores de PI3 cinasa.

Un compuesto de la presente invención puede administrarse en una diversidad de formas de dosificación, por ejemplo oralmente, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar o película, soluciones o suspensiones líquidas o parenteralmente, por ejemplo intramuscularmente, intravenosamente o subcutáneamente. El compuesto, por lo tanto, puede administrarse mediante inyección o infusión.

La dosis depende de una diversidad de factores que incluye la edad, peso y del estado del paciente y la ruta de administración. Las dosis diarias pueden variar dentro de límites amplios y se ajustarán a los requerimientos en cada caso particular. Normalmente, sin embargo, la dosis adoptada para cada ruta de administración cuando un compuesto se administra 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 dosis puede administrarse, por ejemplo, de 1 a 5 veces diaria. 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 dosis diaria puede administrarse como una dosis única o de acuerdo con un programa de dosis divididas.

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

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

Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de cereal, almidón de patata, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, ácido alginico, alginatos o almidón glicolato sódico; agentes de unión, por ejemplo almidón, gelatina o acacia; agentes de lubricación, por ejemplo estearato de sílice, de magnesio o cálcico, ácido esteárico o talco; mezclas efervescentes; colorantes, edulcorantes, agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbatos o lauril sulfato. Los comprimidos pueden estar sin cubrir o pueden cubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Tales preparaciones pueden fabricarse de una manera conocida, por ejemplo por medio de procesos de mezcla, granulación, formación de comprimidos, recubrimiento con azúcar o recubrimiento película.

Las formulaciones para su uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato cálcico o caolina, o como cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se presenta como tal, o mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, goma tragacanto y goma arábica; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfatidos de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de sorbitol de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y hexitol anhídridos, por ejemplo monooleato de sorbitan de polioxietileno.

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

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

5 Los agentes edulcorantes, tales como los mostrados anteriormente, y los agentes aromatizantes pueden añadirse para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse mediante esta adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes en suspensión se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. Los ejemplos adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

15 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 aceites de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitan, y productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitan.

20 La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. 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 portadores solamente productos, por ejemplo sorbitol, que no se metabolizan en glucosa o que sólo se metabolizan en una cantidad muy pequeña en glucosa.

25 Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes;

B) Parenteralmente, ya sea subcutáneamente, o intravenosamente, o intramuscularmente, o intracisternalmente, o por técnicas de infusión, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes adecuados que han sido mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico patencialmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butano diol.

30

Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo blando que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Además los ácidos grasos, tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables;

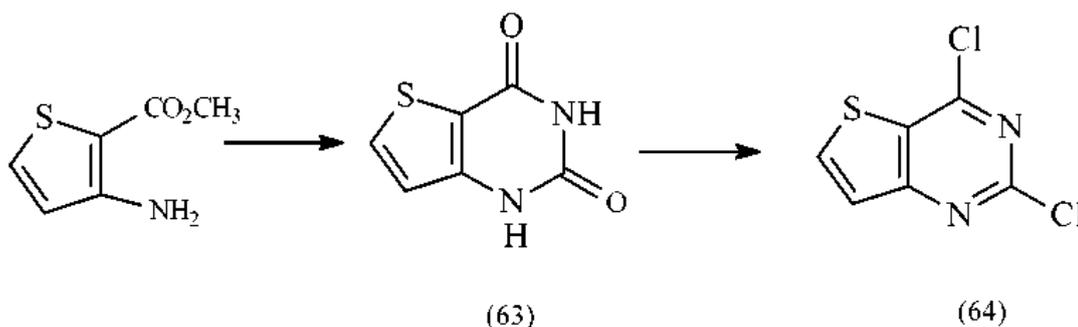
40 C) Mediante inhalación, en forma de aerosoles o soluciones para nebulizadores;

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

45 E) Tópicamente, en forma de cremas, pomadas, jaleas, colirios, soluciones o suspensiones.

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

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



Una mezcla de 3-amino-2-tiofenocarboxilato de metilo (13,48 g, 85,85 mmol) y urea (29,75 g, 5 equiv.) se calentó a 190 °C durante 2 h. Después se vertió la mezcla de reacción caliente en una solución de hidróxido sódico y se retiró

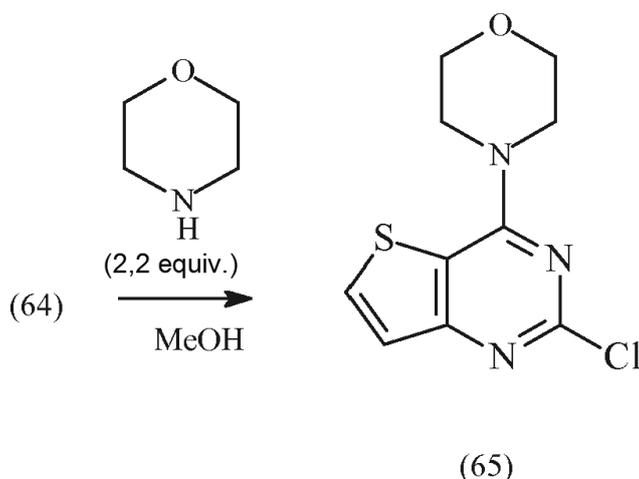
por filtración cualquier material insoluble. Después se acidificó la mezcla (HCl, 2 N) para producir 1H-tieno [3,2-d]pirimidina-2,4-diona (63) en forma de un precipitado de color blanco, que se recogió por filtración y se secó al aire (9,49 g, 66 %).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) 6,90 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,10 (1H, d, J = 5,2 Hz), 11,60-11,10 (2H, s a).

5 Una mezcla de 1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (9,49 g, 56,49 mmol) y oxiclورو de fósforo (150 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. Después se enfrió la mezcla de reacción y se vertió en hielo/agua con agitación vigorosa que produjo 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 %)

10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,56 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,13 (1H, d, J = 5,5 Hz).

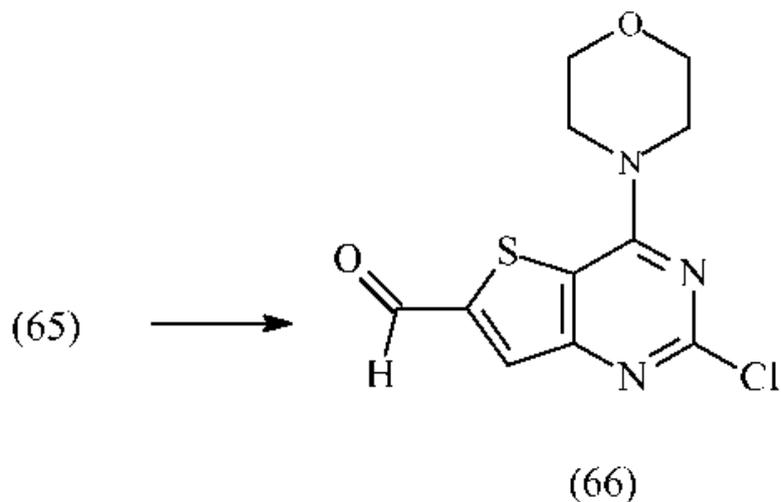
Ejemplo de Referencia 2: 2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (65)



15 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 MeOH (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se filtró la mezcla de reacción, se lavó con agua y MeOH, para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11,04 g, 100 %).

20 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).

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

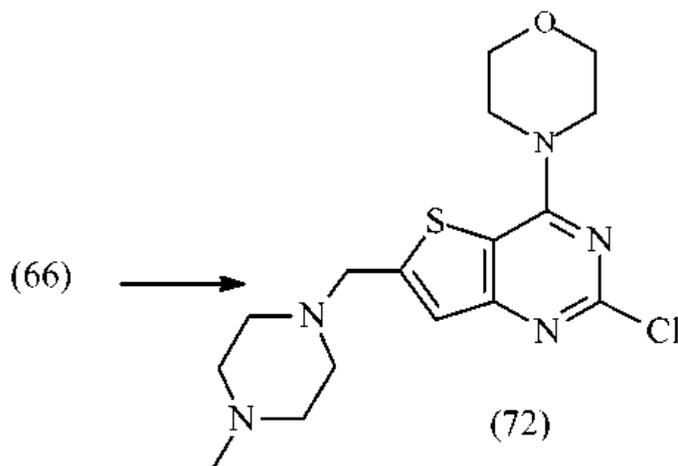


25 A una suspensión de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (65) (1,75 g, 6,85 mmol) en THF seco (40 ml) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se le añadió una solución 2,5 M de nBuLi en hexano (3,3 ml, 1,2 equiv.). Después de agitar durante 1 h, se añadió DMF seca (796  $\mu\text{l}$ , 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y después se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 2 h más a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió en

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 %)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 3,76 (4H, t, J = 4,9), 3,95 (4H, t, J = 4,9), 8,28 (1H, s), 10,20 (1H, s),

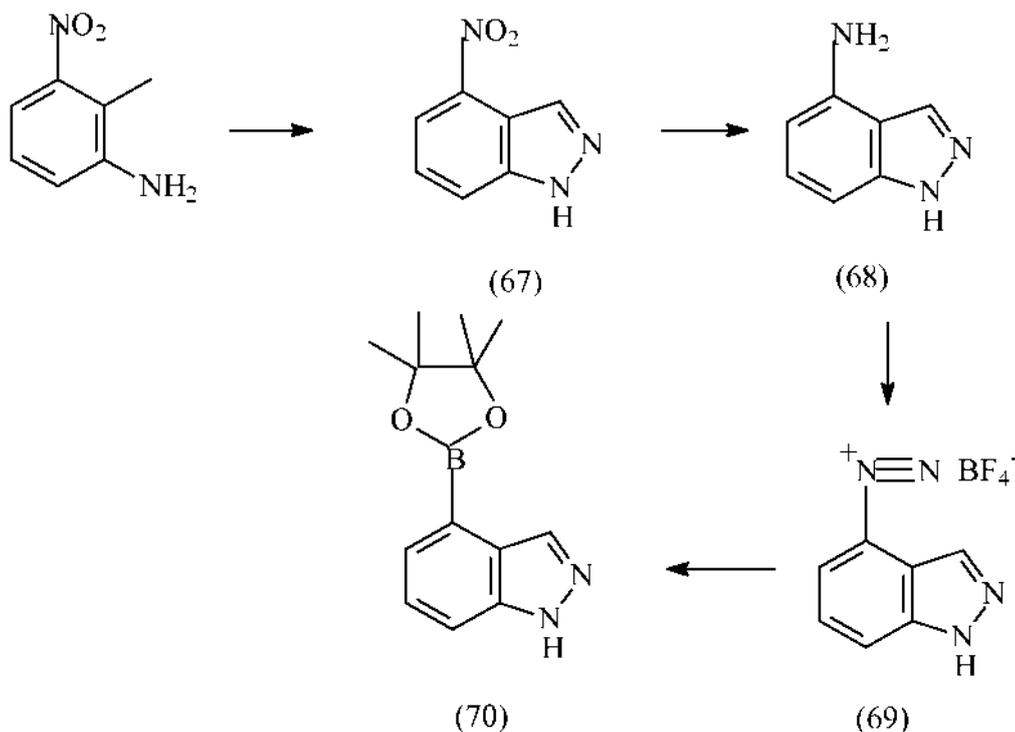
5 Ejemplo de Referencia 4 2-Cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (72)



10 A una mezcla de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-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 DCM, se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y 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 el compuesto del título 72 en forma de un sólido cristalino de color blanquecino (51 mg, 45 %).

15

Ejemplo de Referencia 5: Éster indazol-4-boronato (70): Ruta 1



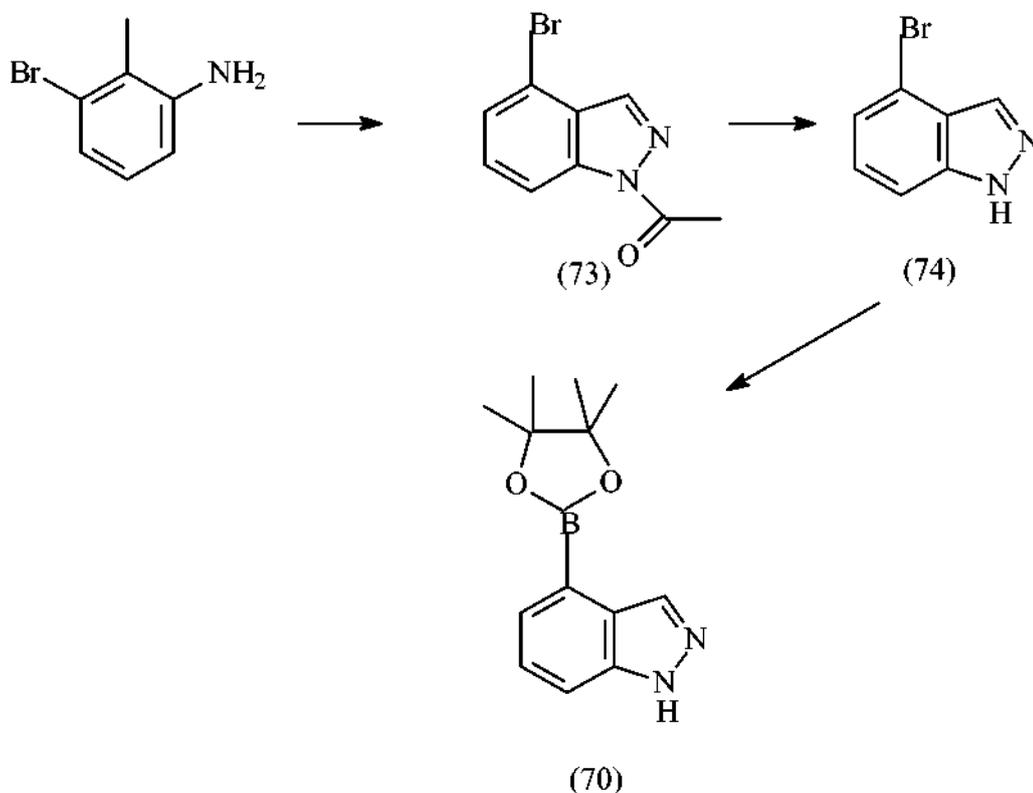
20 A una solución de 2-metil-3-nitroanilina (2,27 g, 14,91 mmol) en ácido acético (60ml) se le añadió una solución de nitrito sódico (1,13 g, 1,1equiv.) en agua (5 ml). Después de 2 h, la solución de color rojo oscuro se vertió en hielo/agua y el precipitado resultante se recogió por filtración para producir 4-nitro-1H-indazol (67) (1,98 g, 81 %).

Una mezcla de 4-nitro-1H-indazol (760 mg, 4,68 mmol), paladio sobre carbono (10 %, cat.) y etanol (30 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h. Después se filtró la mezcla de reacción a través de celite y el disolvente se retiró al vacío para producir 1H-indazol-4-ilamina (68) (631 mg, 100 %).

- 5 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) a la mezcla de reacción. Dio como resultado una solución viscosa, que se filtró y se lavó brevemente con agua para producir sal tetrafluoroborato de 1H-indazol-4-diazonio (69) (218 mg, 20 %) en forma de un sólido de color rojo oscuro.

- 10 MeOH seco (4 ml) se purgó con argón durante 5 minutos. A este se le añadió sal tetrafluoroborato de 1H-indazol-4-diazonio (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 h y después se filtró a través de celite. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir el compuesto del título (70) deseado, (117 mg).

Ejemplo de Referencia 6: Éster indazol-4-boronato (70): Ruta 2



- 20 A una solución de 3-bromo-2-metil anilina (5,0 g, 26,9 mmol) en cloroformo (50 ml) se le añadió acetato potásico (1,05 equiv., 28,2 mmol, 2,77 g). Se añadió acético anhídrido (2,0 equiv., 53,7 mmol, 5,07 ml) con enfriamiento simultáneo en agua con hielo. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos tiempo después del cual se formó un sólido gelatinoso de color blanco. Después se añadió 18-corona-6 (0,2 equiv., 5,37 mmol, 1,42 g) seguido de nitrito de *iso*-amilo (2,2 equiv., 59,1 mmol, 7,94 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se repartió entre cloroformo (3 x 100 ml) y hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se separaron y se secaron (MgSO<sub>4</sub>).

- 30 El producto en bruto se evaporó sobre sílice y se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc-petróleo al 20 %→40 % para dar el N-acetil indazol (73) (3,14 g, 49 %) en forma de un sólido de color naranja seguido de el indazol (74) (2,13 g, 40 %) en forma de un sólido de color naranja pálido.

73: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,80 (3H, s), 7,41 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,15 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 7,8 Hz).

- 35 74: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,25 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,11 (1H, s), 10,20 (1H, s a),

A una solución del N-acetil indazol (3,09 g, 12,9 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió HCl acuoso 6 N (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. El MeOH se evaporó y la mezcla se repartió entre EtOAc (2 x 50 ml) y agua (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se separaron y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para dar un sólido de color naranja (2,36 g, 93 %).

A una solución del 4-bromoindazol (500 mg, 2,54 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,5 equiv., 3,81 mmol) en DMSO (20 ml) se le añadió acetato potásico (3,0 equiv., 7,61 mmol, 747 mg; secado en pistola de secado) y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (3 mol%, 0,076 mmol, 62 mg). La mezcla se desgasificó con argón y se calentó a 80 °C durante 40 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se repartió entre agua (50 ml) y éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se separaron y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). El material en bruto se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc-petróleo al 30 %→40 % para dar una mezcla 3:1 mezcla inseparable del boronato éster (369 mg, 60 %) e indazol (60 mg, 20 %); esta se aisló en forma de una goma amarilla que solidificó después de un periodo de reposo para formar (70) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) (70) 1,41 (12H, s), 7,40 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 6,9 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, d, J = 6,9 Hz), 10,00 (1H, s), 8,45 (1H, s), e indazol: 7,40 (1H, t), 7,18 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,50 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,77 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,09 (1H, s). Impureza a 1,25.

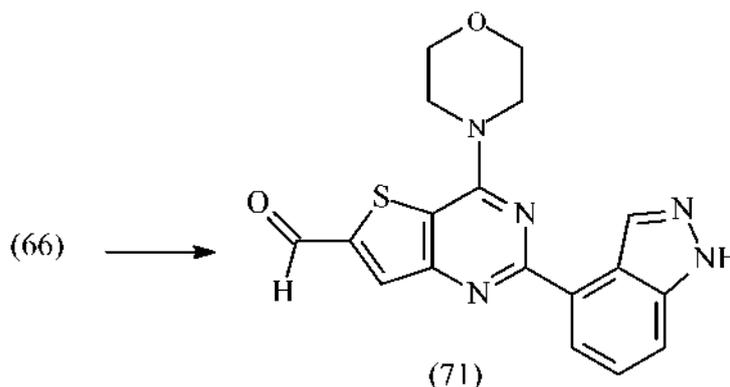
#### Ejemplo de Referencia 7: Éster 6-fluoroindazol-4-boronato (75)

A una solución de 4-fluoro-2-nitrotolueno (3,44 g) en ácido trifluoroacético (13 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (4 ml) seguido de N-bromosuccinimida (5,92 g). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y después se inactivó con salmuera, se extrajo en acetato de etilo y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se retiró al vacío para formar 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitro-benceno en bruto (5,96 g).

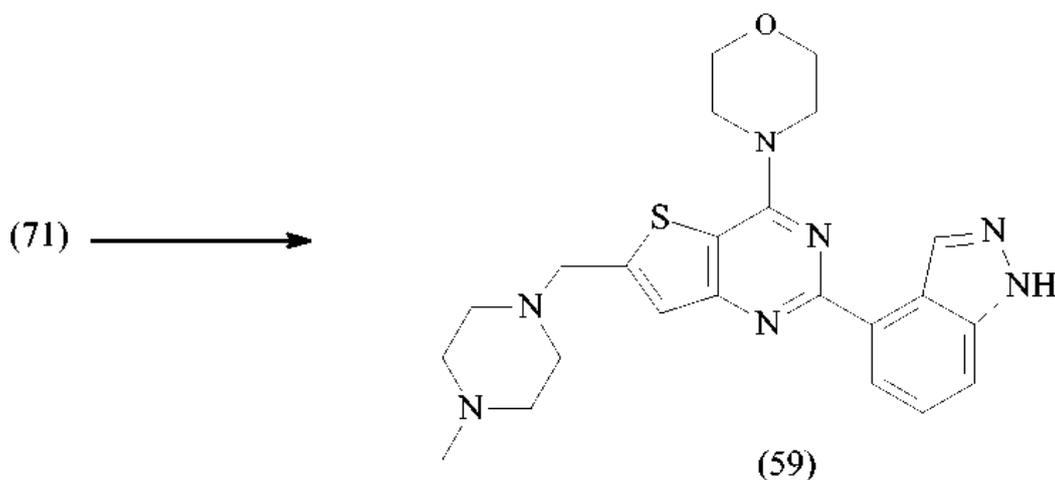
A una solución de 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitro-benceno en bruto (5,96 g) en MeOH (90 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (11,7 ml) y hierro (6,1 g) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 16 h, la mezcla se enfrió, se diluyó con DCM, se lavó con una solución de carbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir 3-bromo-5-fluoro-2-metil-fenilamina (1,46 g).

A una solución de 3-bromo-5-fluoro-2-metil-fenilamina (470 mg) en dioxano (6 ml) se le añadió trietilamina (1,28 ml), acetato de paladio (25 mg), bifenil 2-diciclohexilfosfina (161 mg) y pinacol borano (1,001 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir el compuesto del título deseado (466 mg).

Ejemplo de Referencia 8: Preparación de 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tienof[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (71)



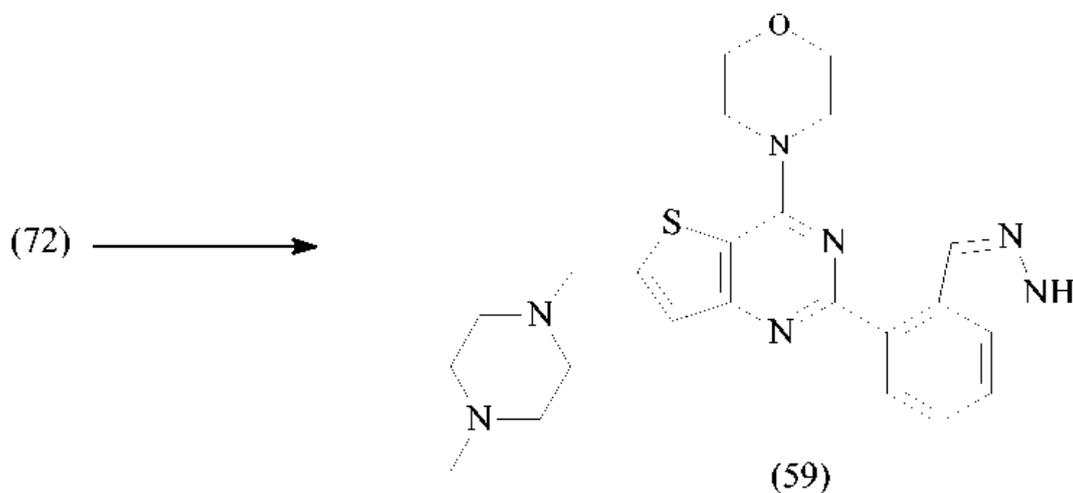
Una mezcla de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (66) (100 mg, 0,35 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (70) (95 mg, 0,39 mmol) y carbonato sódico (112 mg) se suspendieron en tolueno (2,5 ml), etanol (1,5 ml) y agua (0,7 ml). A esta se le añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (13,5 mg) y el recipiente de reacción se lavó abundantemente con argón. La mezcla de reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 1 h y después se repartió entre DCM 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).

**Ejemplo 1 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (59) por Ruta 1**

- 5 A una mezcla de 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (91 mg, 0,26 mmol), 1-metilpiperazina (34 mg, 0,36 mmol) y ácido acético (15 ul) 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 DCM y 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).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 2,18 (s, 3H), 2,30-2,45 (m a, 4H), 2,48-2,55 (m a, 4H), 3,82-3,84 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,98-4,00 (m, 4H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,65 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,87 (s, 1H), 13,16 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 450,1 (MH<sup>+</sup>).

15 **Ejemplo 2: 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (59) por Ruta 2**



- 20 Se combinaron indazol-4-boronato éster (2,0 equiv., 0,82 mmol), 2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (compuesto 72 preparado en el Ejemplo de Referencia 4: 150 mg, 0,41 mmol) y carbonato sódico (3,0 equiv., 130 mg) en una mezcla de tolueno (2 ml), etanol (1 ml) y agua (0,5 ml). Se añadió PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,1 equiv.) y la mezcla de reacción se lavó abundantemente con Argón y después se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 2 h. Después de la extracción (DCM/salmuera) y de la cromatografía en columna ultrarrápida, el producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (149 mg, 81 %)

25 **Ejemplo 2A: Compuestos adicionales de la invención**

- 30 Los siguientes compuestos de la invención se prepararon por analogía con el proceso del Ejemplo 2. El compuesto 72 se recolocó en cada caso por el compuesto de cloro precursor apropiado, preparado por el método del Ejemplo de Referencia 4 usando la amina pertinente en lugar de 1-metil piperazina. La preparación de la amina se describe a continuación donde sea necesario. Los datos de RMN se dan por cada uno de los compuestos del título de la

invención.

2-[4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-etanol (60)

- 5 Preparado a través de 2-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-etanol.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 2,40 (m a, 2H), 2,42-2,52 (a, 8H, en pico DMSO), 3,48 (q, 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>).

10 Dimetilamida del ácido 4-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-sulfónico (62).

Preparado a través de la dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-sulfónico.

- 15 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, 1H), 10,12 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 543,1 (MH<sup>+</sup>).

[4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-morfolin-4-il-metanona (76).

- 20 Preparada a través de [4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-morfolin-4-il-metanona, preparada a partir de morfolin-4-il-piperazin-1-il-metanona.

Preparación amina: una mezcla de cloruro de 4-morfolinocarbonilo (0,38 ml). 1-BOC-piperazina (552 mg) y carbonato potásico (439 mg) en MeCN (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir *terc*-butil éster del ácido 4-(morfolina-4-carbonil)-piperazin-1-carboxílico (865 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo el compuesto deseado, que se aisló como la sal clorhidrato.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,55-2,58 (4H, m), 3,28-3,32 (4H, m), 3,35-3,39 (4H, m), 3,67-3,71 (4H, m), 3,88 (2H, s), 3,92-3,96 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,39 (1H, s), 7,52 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,60 (1H, d, J=6,3 Hz), 8,30 (1H, d, J=7,0 Hz), 9,02 (1H, s), 10,10 (1H, a); EM (ESI<sup>+</sup>) 549 (MH<sup>+</sup>).

(2-Metoxi-etil)-metilamida del ácido 4-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico (77).

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

Preparación amina: a N-BOC-piperazina (500 mg) en DCM (5 ml) y trietilamina (0,41 ml) se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (541 mg). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir 4-nitro-fenil éster del *terc*-butil éster del ácido piperazin-1,4-dicarboxílico (940 mg).

- 45 A 4-nitro-fenil éster del *terc*-butil éster del ácido piperazin-1,4-dicarboxílico (500 mg) en THF (5 ml) se le añadió N-(2-metoxietil)metilamina (254 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida para producir *terc*-butil éster del ácido 4-[(2-metoxi-etil)-metil-carbamoil]-piperazin-1-carboxílico (304 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo el compuesto deseado, que se aisló como la sal clorhidrato.

- 50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,59-2,63 (4H, m), 2,90 (3H, s), 3,27-3,30 (4H, m), 3,31 (3H, s), 3,48 (2H, t), 3,57 (2H, t), 3,90 (2H, s), 3,92-3,96 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,39 (1H, s), 7,52 (1H, t), 7,60 (1H, d, J=6,3 Hz), 8,30 (1H, d, J=7,0 Hz), 9,02 (1H, s), 10,10 (1H, a); EM (ESI<sup>+</sup>) 551 (MH<sup>+</sup>).

2-[4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-acetamida (78).

- 55 Preparada a través de 2-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-acetamida, preparada a partir de N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-acetamida.

Preparación amina: una mezcla de 1-BOC-piperazina (387 mg). 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,43 ml) y trietilamina (0,58 ml) en cloroformo se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir *terc*-butil éster del ácido 4-dimetilcarbamoil-metil-piperazin-1-carboxílico (558 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo el compuesto deseado, que se aisló como la sal clorhidrato.

- 60 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,63(s a, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>), 2,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,90-3,93 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,07-4,10 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,36 (s, H, ArH), 7,49 (t, H, ArH, J = 7,74 Hz), 7,57 (d, H, ArH, J = 8,26 Hz), 8,26 (d, H, ArH, J = 7,23 Hz), 9,00 (s, H, ArH), 10,25 (s a, H, NH); EM (ESI<sup>+</sup>) 521,29 (MH<sup>+</sup>).

65

Dimetilamida del ácido 4-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico (79).

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

5 Preparación amina: A una solución de 1-BOC-piperazina (867 mg) en THF seco (8 ml) se añadió trietilamina (0,97 ml) seguido de cloruro de dimetilcarbamoilo (0,51 ml). Después de agitar durante 24 h la mezcla de reacción después se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir *terc*-butil éster del ácido 4-dimetilcarbamoil- piperazin-1-carboxílico (940 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en  
10 DCM/MeOH produjo el compuesto deseado, que se aisló como la sal clorhidrato.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,57-2,61 (4H, m), 2,87 (6H, s), 3,30-3,35 (4H, m), 3,89 (2H, s), 3,92-3,96 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,39 (1H, s), 7,52 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 6,3), 8,30 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,02 (1H, s), 10,10 (1H, a); (ESI<sup>+</sup>): EM (ESI<sup>+</sup>) 507 (MH<sup>+</sup>).

2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-morfolin-4-il-propano-1-sulfonyl)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina (80).

Preparada a través de 2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-morfolin-4-il-propano-1-sulfonyl)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 4-[3-(piperazin-1-sulfonyl)-propil]-1-morfolina.

20 Preparación amina: Una mezcla de 1-BOC-piperazina (3,26 g), 3-cloropropanosulfonyl cloruro (2,63 g) y trietilamina (2,68 ml) se agitó a temperatura ambiente en DCM (25 ml). Después de 2 h la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir *terc*-butil éster del ácido 4-(3-cloro-propano-1-sulfonyl)-piperazin-1-carboxílico (4,65 g). Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido  
25 4-(3-cloro-propano-1-sulfonyl)-piperazin-1-carboxílico (4,65 g), yoduro potásico (1,1 g), carbonato potásico y morfolina (1,6 ml) se calentó a reflujo en MeCN (100 ml). Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir  
30 4-(3-morfolin-4-il-propano-1-sulfonyl)-piperazin-1-carboxílico *terc*-butil éster del ácido (4,8 g). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo el compuesto deseado, que se aisló como la sal clorhidrato.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,98-2,02 (m, 2H), 2,44-2,47 (m, 6H), 2,67-2,69 (m, 4H), 2,99-3,03 (m, 2H), 3,36-3,38 (m, 4H), 3,69-3,71 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 3,91-3,93 (m, 4H), 4,08-4,10 (m, 4H), 7,39 (s, H, ArH), 7,50 (t, H, ArH, J = 7,7 Hz), 7,58 (d, H, ArH, J = 8,32 Hz), 8,27 (d, H, ArH, J = 7,44 Hz), 9,00 (s, H, ArH), 10,10 (s a, H, NH); EM (ESI<sup>+</sup>) 627,29 (MH<sup>+</sup>).

{1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-metilamina (81).

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

40 Preparación amina: una mezcla de N-BOC-4-piperidina (500 mg), N-(2-metoxietil)metilamina (335 mg), ácido acético (0,15 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (797 mg) se agitó a temperatura ambiente en 1,2-dicloroetano (5 ml). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida para producir *terc*-butil éster del ácido 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino-1-piperidin-1-carboxílico]. El  
45 tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo el compuesto deseado, que se aisló como la sal clorhidrato.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,62-1,72 (2H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 2,10-2,18 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,40-2,48 (1H, m), 2,68 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,04-3,11 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,50 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,85 (2H, s), 3,92-3,97 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,39 (1H, s), 7,52 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,30 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,02 (1H, s), 10,10 (1H, a); EM (ESI<sup>+</sup>) 522 (MH<sup>+</sup>).

3-4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-sulfonyl}-propil}-dimetilamina (82).

Preparada a través de {3-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-sulfonyl]-propil}-  
55 dimetilamina, preparada a partir de dimetil-[3-(piperazin-1-sulfonyl)-propil]-1-amina. La preparación amina fue como para el compuesto 80 anterior.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,00-2,08 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,42 (2H, t, J = 6,7), 2,68-2,72 (4H, m), 3,00-3,05 (2H, m), 3,37-3,41 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,92-3,96 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,39 (1H, s), 7,52 (1H, t, J = 8,0), 7,60 (1H, d, J = 6,3), 8,30 (1H, d, J = 7,0), 9,02 (1H, s), 10,10 (1H, a); EM (ESI<sup>+</sup>) 585 (MH<sup>+</sup>).

2-{4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-1-ol (83).

Preparado a través de 2-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-metil-propan-1-ol, preparado a partir de 2-metil-2-piperazin-1-il-propan-1-ol.

65 Preparación amina: una mezcla de BOC-piperazina (1,87 g), 2-bromoisobutirato de etilo (5,90 g) y carbonato potásico (1,53 g) en MeCN (20 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 3 días. La mezcla de

reacción se enfrió, se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para producir *terc*-butil éster del ácido 4-(1-etoxicarbonil-1-metil-etil)-piperazin-1-carboxílico (2,97 g).

- 5 El tratamiento de *terc*-butil éster del ácido 4-(1-etoxicarbonil-1-metil-etil)-piperazin-1-carboxílico con hidruro de litio y aluminio en éter produjo el alcohol correspondiente, *terc*-butil éster del ácido 4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-piperazin-1-carboxílico. El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo el compuesto deseado, que se aisló como la sal clorhidrato.  
 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,02 (1H, s), 8,25 (1H, d), 7,60(1H, d), 7,51-7,49 (1H, m), 7,39 (1H, s), 4,08-4,06 (4H, m), 3,90-3,88 (4H, m), 3,85 (2H, s), 3,46 (2H, s), 2,70-2,50 (8H, m), 1,05 (6H, s); EM (ESI<sup>+</sup>) 508 (MH<sup>+</sup>).

1'-(2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-[1,4']bipiperidinilo (84).

- 15 Preparado a través de 1'-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-[1,4']bipiperidinilo, preparado a partir de 4-piperidinopiperidina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,40-1,50 (2H, a), 1,50-1,75 (6H, a), 1,80-1,90 (2H, a), 2,21 (2H, t, J = 10,7), 2,35-2,43 (1H, a), 2,50-2,60 (4H, a), 3,04-3,10 (2H, d a, J = 11,4), 3,84 (2H, s), 3,92-3,96 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,39 (1H, s), 7,52 (1H, t, J = 8,0), 7,60 (1H, d, J = 6,3), 8,30 (1H, d, J = 7,0), 9,02 (1H, s), 10,10 (1H, a); EM (ESI<sup>+</sup>) 518 (MH<sup>+</sup>).

- 20 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina (85).

- Preparada a través de 2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 4-morfolinopiperidina.  
 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,55-1,68 (2H, m), 1,83-1,90 (2H, m), 2,11-2,18 (2H, m), 2,18-2,25 (1H, m), 2,54-2,60 (4H, m), 3,05-3,11 (2H, m), 3,70-3,76 (4H, m), 3,84 (2H, s), 3,92-3,96 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,39 (1H, s), 7,52 (1H, t, J = 8,0), 7,60 (1H, d, J = 6,3), 8,30 (1H, d, J = 7,0), 9,02 (1H, s), 10,10 (1H, a); EM (ESI<sup>+</sup>) 520 (MH<sup>+</sup>).

2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina (86).

- 30 Preparada a través de 2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 1-(2-pirimidil)piperazina.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,64-2,70 (4H, m), 3,87-3,96 (10H, m), 4,10-4,14 (4H, m), 6,50 (1H, t, J = 4,8), 7,40 (1H, s), 7,52 (1H, t, J = 7,8), 7,60 (1H, d, J = 8,3), 8,29-8,33 (3H, m), 9,02 (1H, s), 10,10 (1H, a); EM (ESI<sup>+</sup>) 514 (MH<sup>+</sup>).

- 35 1-(2-Hidroxi-etil)-4-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-2-ona (87).

Preparada a través de 4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-1-(2-hidroxi-etil)-piperazin-2-ona, preparada a partir de 1-(2-hidroxi-etil)-piperazin-2-ona.

- 40 Preparación amina: a 4-CBZ-piperazin-2-ona (1,95 g) en DMF (5 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 660 mg) en varias alícuotas. Después de agitar durante 1 h, se añadió 2-bromoetilacetato (1,38 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche; después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir éster bencílico del ácido 4-(2-acetoxi-etil)-3-oxo-  
 45 -piperazin-1-carboxílico (925 mg).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 2,77 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,16 (2H, s), 3,32-3,36 (2H, m), 3,38-3,42 (2H, m), 3,51-3,55 (2H, m), 3,80-3,85 (4H, m), 3,97 (2H, s), 4,00-4,04 (4H, m), 4,70 (1H, t, J = 5,4 Hz, OH), 7,45 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,50 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,89 (1H, s), 13,15 (1H, a, NH); EM (ESI<sup>+</sup>) 494 (MH<sup>+</sup>).

- 50 6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (88).

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

- 55 Preparación amina: Una mezcla de BOC-piperazina (887 mg), (bromometil)ciclopropano (0,5 ml) y carbonato potásico (779 mg) en MeCN (10 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir *terc*-butil éster del ácido 4-ciclopropilmetil-piperazin-1-carboxílico (1,05 g). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo el compuesto deseado, que se aisló como la sal clorhidrato.  
 60 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,07-0,14 (m, 2H, 2 x CH<sub>2</sub>), 0,48-0,51 (m, 2H, 2 x CH), 0,8-0,95 (m, H, CH), 2,28-2,32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,5-2,7 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>), 3,86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,90-3,93 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,07-4,11 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,38 (s, H, ArH), 7,50 (t, H, ArH, J = 7,79 Hz), 7,58 (d, H, ArH, J = 8,28 Hz), 8,28 (d, H, ArH, J = 7,57 Hz), 9,02 (s, H, ArH), 10,15 (s a, H, NH); EM (ESI<sup>+</sup>) 490,19 (MH<sup>+</sup>).

65

2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina (89).

Preparada a través de 2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 1-piridin-2-il-piperazina (disponible en el mercado).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,1 (1H, s a), 9,02 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,22-8,20 (1H, m), 7,60 (1H, d), 7,51-7,43 (2H, m), 7,39 (1H, s), 6,61-6,60 (1H, m), 4,08-4,06 (4H, m), 3,90-3,88 (6H, m), 3,60-3,58 (4H, m), 2,72-2,70 (4H, m); EM (ESI<sup>+</sup>) 513 (MH<sup>+</sup>).

2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina (90).

10 Preparada a través de 2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina.

15 Preparación amina: a BOC-piperazina (4 g) en DCM (40 ml) se le añadió anhídrido trifluoroacético (6,06 ml) y trietilamina (3,29 ml). Después de agitar durante una noche la mezcla de reacción se diluyó con DCM diluido, se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir *terc*-butil éster del ácido 4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperazin-1-carboxílico (6,06 g).

20 A *terc*-butil éster del ácido 4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperazin-1-carboxílico (6,06 g) en THF seco (60 ml) se le añadió un complejo borano dimetil sulfuro (4,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 2 h la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cuidadosamente MeOH, seguido de agua. Los extractos orgánicos se extrajeron en acetato de etilo, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir *terc*-butil éster del ácido 4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carboxílico (4,46 g). El tratamiento con HCl en DCM/MeOH produjo el compuesto deseado, que se aisló como la sal clorhidrato.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,56 (4H, m), 2,69 (4H, m), 2,93 (2H, c), 3,79 (2H, s), 3,85 (4H, m), 4,02 (4H, m), 7,23 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,52 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,94 (1H, s).

2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina (91).

30 Preparada a través de 2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 1-tiazol-2-il-piperazina (disponible en el mercado).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,1 (1H, s a), 9,02 (1H, s), 8,25 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,51-7,49 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,20 (1H, d), 6,60 (1H, d), 4,08-4,06 (4H, m), 3,90-3,88 (6H, m), 3,55-3,50 (4H, m), 2,72-2,70 (4H, m); EM (ESI<sup>+</sup>) 519 (MH<sup>+</sup>).

2-(6-Fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (92).

Preparada por tratamiento de 5-fluoro-2-metil-3-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenilamina con nitrito de isoamilo en cloroformo y ácido acético.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,1 (1H, s a), 9,02 (1H, s), 8,10 (1H, dd), 7,39 (1H, s), 7,22 (1H, dd), 4,08-4,06 (4H, m), 3,90-3,88 (4H, m), 3,85 (2H, s), 2,70-2,50 (8H, m), 2,30 (3H, s); EM (ESI<sup>+</sup>) 468 (MH<sup>+</sup>).

2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina (93).

45 Preparada a través de 2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina. La amina se preparó como se describe para el compuesto 95.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,61 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>), 3,70 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,90-3,93 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,07-4,10 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,14-7,17 (m, H, ArH), 7,36 (s, H, ArH), 7,40 (d, H, ArH, J = 7,78 Hz), 7,49 (t, H, ArH, J = 7,77 Hz), 7,57 (d, H, ArH, J = 8 Hz), 7,64 (t, H, ArH, J = 7,64 Hz), 8,27 (d, H, ArH, J = 6,64 Hz), 8,56 (d, H, ArH, J = 4,83 Hz), 9,0 (s, H, ArH), 10,12 (s a, H, NH); EM (ESI<sup>+</sup>) 527,28 (MH<sup>+</sup>).

50 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-tiazol-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina (94).

Preparada a través de 2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-tiazol-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 1-tiazol-2-ilmetil-piperazina. La amina se preparó como se describe para el compuesto 95 a continuación.

55 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,67 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>), 3,87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,91-3,93 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 4,07-4,10 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,28 (d, H, ArH, J = 3,23 Hz), 7,37 (s, H, ArH), 7,49 (t, H, ArH, J = 7,73 Hz), 7,58 (d, H, ArH, J = 8,31 Hz), 7,70 (d, H, ArH, J = 3,32 Hz), 8,27 (d, H, ArH, J = 6,79 Hz), 9,0 (s, H, ArH), 10,1 (s a, H, NH).

2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(5-metil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (95).

60 Preparada a través de 2-Cloro-6-[4-(5-metil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 1-(5-metil-furan-2-ilmetil)-piperazina.

65 Preparación amina: Una mezcla de 1-BOC-piperazina (1,63 g), 5-metil furfural (964 mg) y ácido acético (0,50 ml) se agitó en 1,2-dicloroetano (10 ml) a temperatura ambiente. A esta se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,04 g) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera,

se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para liberar *terc*-butil éster del ácido 4-(5-metil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico en forma de un aceite de color naranja. El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo el compuesto deseado, que se aisló como la sal clorhidrato.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,1 (1H, s a), 9,02 (1H, s), 8,28 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,51-7,48 (1H, m), 6,10 (1H, d), 5,88(1H, d), 4,08-4,06 (4H, m), 3,90-3,88(4H, m), 3,83 (2H, s), 3,51 (2H, s), 2,70-2,50 (8H, m), 2,26 (3H, s); EM (ESI<sup>+</sup>) 530 (MH<sup>+</sup>).

Amida del ácido 1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico (96).

10 Preparado a través de la amida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico, preparado usando isonipecotamida (disponible en el mercado).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 1,52-1,74 (4H, m); 2,00-2,16 (3H, m); 2,90-2,98 (2H, m); 3,80-3,90 (6H, m); (4H, t, J = 4,7 Hz); 6,70 (1H, s); 7,20 (1H, s); 7,48 (2H, t, J = 7,7 Hz); 7,65 (1H, d, J = 8,2 Hz); 8,22(1H, d, J = 7,3 Hz), 8,88 (1H, s), 13,15 (1H, s); EM (ESI<sup>+</sup>) 478 (MH<sup>+</sup>).

15

2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (97).

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

20

Preparación amina: una mezcla de bencilpiperazina, cloruro de metoxiacetilo y trietilamina se agitó en DCM durante 2 h para producir 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-metoxi-etanona siguiendo un tratamiento convencional.

25

A una solución de 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-metoxi-etanona (6,14 g) en THF seco (80 ml) a -10 °C se le añadió cloruro de circonio (5,76 g). Después de 30 minutos se añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (solución 3,0 M en éter, 49,6 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 día, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir 1-bencil-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-piperazina. La posterior hidrogenación de transferencia, usando formiato amónico y paladio al 10 % sobre carbono en MeOH, suministró el compuesto deseado.

30

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,07 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 2,61 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,69 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,90-3,93 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,07-4,10 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,36 (s, H, ArH), 7,49 (t, H, ArH, J = 7,72 Hz), 7,57 (d, H, ArH, J = 8,25 Hz), 8,26 (d, H, ArH, J = 7,13 Hz), 9,0 (s, H, ArH), 10,1 (s a, H, NH); EM (ESI<sup>+</sup>) 522 (MH<sup>+</sup>).

35

2-(1H-Indazol-4-il)-6-[(3R,5S)-4-(2-metoxi-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (98).

Preparada a través de 2-Cloro-6-[(3R,5S)-4-(2-metoxi-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de (2R,6S)-1-(2-metoxi-etil)-2,6-dimetil-piperazina.

40

Preparación amina: a una solución de 2,6-dimetilpiperazina (predominantemente *cis*) (250 mg), *terc*-butanol (2,5 ml), hidróxido sódico (88 mg) y agua (0,5 ml) se le añadió una solución de di-*terc*-butil-dicarbonato (478 mg) en *terc*-butanol (0,5 ml). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir *terc*-butil éster del ácido (3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxílico (400 mg).

45

Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido (3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxílico (1,5 g), 2-bromoetil metil éter (1,32 ml) y carbonato potásico (1,06 g) se calentó a 120 °C en DMF (15 ml) durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para liberar *terc*-butil éster del ácido (3R,5S)-4-(2-metoxi-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxílico (1,4 g) después de cromatografía en columna.

50

La retirada del grupo BOC con HCl produjo el compuesto deseado, que se aisló como la sal clorhidrato.

55

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,01 (6H, d), 1,9 (2H, m), 2,61 (4H, m), 2,82 (2H, t), 3,27 (3H, s), 3,37 (2H, t), 3,71 (2H, s), 3,85 (4H, m), 4,02 (4H, m), 7,3 (1H, s), 7,43 (1H, t), 7,51 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,95 (1H, s), 10,10 (1H, m); EM (ESI<sup>+</sup>) 522,35 (MH<sup>+</sup>).

(2-Metoxi-etil)-metilamida del ácido 1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico (99).

60

Preparado a través de (2-metoxi-etil)-metilamida del ácido 1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno [3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico, preparado a partir (2-metoxi-etil)-metilamida del ácido piperidin-4-carboxílico. La amina se preparó como se describe para el compuesto 100.

65

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,71 (2H, m), 1,98 (2H, t), 2,18 (2H, m), 2,46-2,70 (1H, m); 2,99+3,12 (3H, s, 2 x rotámeros), 3,08 (2H, m); 3,34 (3H, s), 3,42-3,62(4H, m), 3,86 (2H, s), 3,95 (4H, m), 4,10 (4H, m), 7,36 (1H, s), 7,50

(1H, t), 7,58 (1H, d), 8,28 (1H, d), 9,01 (1H, s), 10,07 (1H, s a); EM (ESI<sup>+</sup>) 550 (MH<sup>+</sup>).

Dimetilamida del ácido 1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico (100).

- 5 Preparado a través de dimetilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico, preparado a partir de dimetilamida del ácido piperidin-4-carboxílico.

Preparación amina: a una solución en agitación de ácido BOC-isonipécótico (400 mg) en DMF (4 ml) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (560 mg). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se añadieron clorhidrato de dimetilamina (280 mg) y trietilamina (0,48 ml). Después de 5 h la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir *tert*-butil éster del ácido 4-dimetilcarbamoil-piperidin-1-carboxílico. La retirada del grupo BOC con HCl produjo el compuesto deseado, que se aisló como la sal clorhidrato.

- 10  
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,72 (2H, m), 1,98 (2H, m), 2,20 (2H, t), 2,55 (1H, m), 2,97 (3H, s), 3,00-3,10 (5H, m), 3,86 (2H, s), 3,94 (4H, m), 4,10 (4H, m), 7,36 (1H, s), 7,50 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,28 (1H, d, J = 7,3 Hz); 9,02 (1H, s); 10,15 (1H, s a); EM (ESI<sup>+</sup>) 506 (MH<sup>+</sup>).

2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina (101).

- 20 Preparada a través de 2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 1-piridin-3-ilmetil-piperazina. La amina se preparó como se describe para el compuesto 95.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,50-2,65 (m, 8H), 3,55(s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,90-3,93 (m, 4H), 4,07-4,10 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,0 (s, 1H), 10,1 (s a, H, NH); EM (ESI<sup>+</sup>) 527,25 (MH<sup>+</sup>).

- 25 Metilamida del ácido 1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico (102).

Preparado a través de metilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico, preparado a partir de metilamida del ácido piperidin-4-carboxílico. La amina se preparó como se describe para el compuesto 100.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 1,58-1,70 (4H, m), 2,00-2,15 (3H, m), 2,57 (3H, d, J = 4,5 Hz), 2,94 (2H, m), 3,84 (6H, m), 4,00 (4H, m), 7,46 (2H, t), 7,65 (2H, d), 8,20 (1H, d), 8,87 (1H, s); 13,14 (1H, s); EM (ESI<sup>+</sup>) 492 (MH<sup>+</sup>).

2-[4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-N-metil-isobutiramida (103).

- 35 Preparada a través de 2-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-N-metil-isobutiramida, preparada a partir de N-metil-2-piperazin-1-il-isobutiramida.

Preparación amina: a una mezcla de DCM (10 ml), bicarbonato sódico acuoso (2 M, 10 ml) y carbonato sódico acuoso (2 M, 10 ml) se le añadió clorhidrato de metilamina (300 mg) a 0 °C. A esta se le añadió bromuro de 2-bromoisobutirilo (0,50 ml) con agitación vigorosa. Después de 2 h de agitación, el trabajo estándar produjo 2-bromo-2,N-dimetil-propionamida (548 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

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

- 50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,1 (1H, s a), 9,02 (1H, s), 8,30 (1H, d), 7,60(1H, d), 7,51-7,49 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,20 (1H, c), 4,12-4,09 (4H, m), 3,95-3,90 (4H, m), 3,87 (2H, s), 2,80 (3H, d), 2,65-2,50 (8H, m), 1,21 (6H, s); EM (ESI<sup>+</sup>) 535 (MH<sup>+</sup>).

2-[4-(2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-metil-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona (104).

- 55 Preparada a través de 2-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-metil-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona, preparada a partir de 2-metil-2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona.

Preparación amina: a pirrolidina (390 ul) en THF seco (4 ml) a 0 °C se le añadió nBuLi (1,86 ml) La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y después se añadió *tert*-butil éster del ácido 4-(1-etoxicarbonil-1-metil-etil)-piperazin-1-carboxílico (700 mg) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después se inactivó con cloruro de amonio acuoso, se extrajo en DCM, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir *tert*-butil éster del ácido 4-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carboxílico (745 mg). La retirada del grupo BOC con HCl produjo el compuesto deseado, que se aisló como la sal clorhidrato.

- 65 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,24 (6H, s), 1,79-1,92 (4H, m), 2,52-2,66 (8H, a), 3,49 (2H, t), 3,82 (2H, s), 3,92 (4H, t),

4,00 (2H, t), 4,05 (4H, t), 7,35 (1H, s), 7,51 (1H, t), 7,59 (1H, d), 8,29 (1H, d), 9,03 (1H, s), 10,10 (1H, a); EM (ESI<sup>+</sup>) 575 (MH<sup>+</sup>).

2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (105).

5 Preparada a través de 2-cloro-6-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazina. La amina se preparó como se describe para el compuesto 95.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,50-2,65 (8H, a), 3,63 (2H, s), 3,71 (3H, s), 3,85 (2H, s), 3,92 (4H, t), 4,05 (4H, t), 6,85 (1H, s), 6,92 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,51 (1H, t), 7,60 (1H, d), 8,29 (1H, d), 9,02 (1H, s); EM (ESI<sup>+</sup>) 530 (MH<sup>+</sup>).

2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (106).

15 Preparada a través de 2-Cloro-6-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazina.

20 Preparación amina: A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,04 g) en THF (10 ml) se le añadió 5-metil-isoxazol-3-carboxilato de metilo (1,00 g) en forma de una solución en THF (10 ml). Después de 24 h la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso, se extrajo en acetato de etilo, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir (5-metil-isoxazol-3-il)-MeOH (579 mg).

25 A una solución de (5-metil-isoxazol-3-il)-MeOH (570 mg) en DCM (15 ml) se le añadió trietilamina (0,98 ml) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,51 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir 5-metil-isoxazol-3-ilmetil éster del ácido metanosulfónico (887 mg).

30 A una solución de N-BOC-piperazina (300 mg) en MeCN (5 ml) se le añadió carbonato potásico (289 mg) seguido de 5-metil-isoxazol-3-ilmetil éster del ácido metanosulfónico (369 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Después de enfriarse la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo en acetato de etilo, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir *tert*-butil éster del ácido 4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico (404 mg).

La retirada del grupo BOC con HCl produjo el compuesto deseado, que se aisló como la sal clorhidrato.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,41 (s, 3H), 2,59 (s a, 8H), 3,59 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,92 (t, 4H), 4,09 (t, 4H), 5,99 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,15 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 531 (MH<sup>+</sup>).

1-[4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-2-metil-propan-2-ol (107).

40 Preparado a través de 1-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-metil-propan-2-ol, preparado a partir de 2-metil-1-piperazin-1-il-propan-2-ol.

45 Preparación amina: una mezcla de 1-bencilpiperazina (5 g), bromoacetato de etilo (3,15 ml) y carbonato potásico (4,31 g) se agitó a temperatura ambiente en MeCN (50 ml). Después de agitar durante una noche la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir *tert*-butil éster del ácido 4-etoxicarbonilmetil-piperazin-1-carboxílico (5,86 g)

50 A *tert*-butil éster del ácido 4-etoxicarbonilmetil-piperazin-1-carboxílico (1,0 g) en THF seco (10 ml) a 0 °C se le añadió bromuro de metil magnesio (solución 3,0 M en éter dietílico, 8,6 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua/salmuera y después se extrajo en acetato de etilo, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir *tert*-butil éster del ácido 4-(2-hidroxil-2-metil-propil)-piperazin-1-carboxílico. La hidrogenación de transferencia con formiato amónico y paladio al 10 % sobre carbono en MeOH proporcionó el compuesto deseado.

55 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,17 (6H, s), 2,36 (2H, s), 2,62 (4H, m), 2,73 (4H, m), 3,86 (2H, s), 3,92 (4H, m), 4,1 (4H, m), 7,38 (1H, s), 7,50 (1H, t), 7,58 (1H, d), 8,28 (1H, d), 9,02 (1H, s); EM (ESI<sup>+</sup>) 508 (MH<sup>+</sup>).

Ciclopropilmetil-[1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il]-(2-metoxi-etil)-amina (108).

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

65 Preparación amina: 1-BOC-4-piperidona (500 mg) y 2-metoxietilamina (218 µl) se agitaron en MeOH a temperatura ambiente. Después de 16 h, se añadió cuidadosamente borohidruro sódico (190 mg). Después de 3 h más, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir *tert*-butil éster del ácido 4-(2-metoxi-etilamino)-piperidin-1-carboxílico (560 mg).

- Una mezcla de *tert*-butil éster del ácido 4-(2-metoxi-etilamino)-piperidin-1-carboxílico (525 mg), bromuro de ciclopropilmetilo (218 µl) y carbonato potásico (340 mg) se calentó a reflujo en MeCN durante 16 h. Después de enfriarse la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir *tert*-butil éster del ácido 4-[ciclopropilmetil-(2-metoxi-etil)-aminol-piperidin-1-carboxílico (475 mg). La retirada del grupo BOC con HCl produjo el compuesto deseado, que se aisló como la sal clorhidrato.
- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -0,01-0,01 (2H, m), 0,40-0,48 (2H, m), 1,45-1,60 (3H, m), 1,62-1,70 (2H, m), 1,97-2,04 (2H, m), 2,33 (2H, d), 2,52-2,61 (1H, m), 2,67 (2H, t), 2,92-3,00 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,34 (2H, t), 3,71 (2H, s), 3,82 (4H, t), 4,00 (4H, t), 7,22 (1H, s), 7,49 (1H, t), 7,48 (1H, d), 8,28 (1H, d), 8,90 (1H, s), 10,00 (1H, a); EM (ESI<sup>+</sup>) 562 (MH<sup>+</sup>).
- 10 6-[4-(1-Etil-1-metoximetil-propil)-piperazin-1-ilmetil-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (109).
- Preparada a través de 2-Cloro-6-[4-(1-etil-1-metoximetil-propil)-piperazin-1-ilmetil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 1-(1-etil-1-metoximetil-propil)-piperazina.
- 15 A una solución de 1-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-metoxi-etanona (2,60 g) en THF seco (30 ml) a -10 °C se le añadió isopropóxido de titanio (3,22 ml), seguido de bromuro de etil magnesio (solución 1,0 M en THF, 22,05 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 días. Después de enfriarse la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir 1-bencil-4-(1-metoximetil-ciclopropil)-piperazina (452 mg) y
- 20 1-bencil-4-(1-etil-1-metoximetil-propil)-piperazina (248 mg). Las condiciones de hidrogenación de transferencia usando formiato amónico y Pd al 10 %/C en MeOH proporcionó el compuesto deseado.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,85 (6H, t), 1,58-1,33 (4H, m), 2,55-2,50 (4H, m), 2,75-2,70 (4H, m), 3,30 (5H, s), 3,85 (2H, s), 3,95-3,91 (4H, m), 4,12-4,09 (4H, m), 7,39 (1H, s), 7,51-7,49 (1H, m), 7,60 (1H, d), 8,30 (1H, d), 9,02 (1H, s), 10,2 (1H, s a); EM (ESI<sup>+</sup>) 550 (MH<sup>+</sup>).
- 25 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(1-metoximetil-ciclopropil)-piperazin-1-ilmetil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (110).
- Preparada a través de 2-Cloro-6-[4-(1-metoximetil-ciclopropil)-piperazin-1-ilmetil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 1-(1-metoximetil-ciclopropil)-piperazina. La amina se preparó como se describió para el
- 30 compuesto 109.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,65-0,52 (4H, m), 2,55-2,50 (4H, m), 2,85-2,80 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,40 (2H, s), 3,85 (2H, s), 3,95-3,91 (4H, m), 4,12-4,09 (4H, m), 7,39 (1H, s), 7,51-7,49 (1H, m), 7,60 (1H, d), 8,30 (1H, d), 9,02 (1H, s), 10,2 (1H, s a); EM (ESI<sup>+</sup>) 520 (MH<sup>+</sup>).
- 35 111 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina.
- A través de [1-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina, preparada a partir de (2-metoxi-etil)-piperidin-4-il-(2,2,2-trifluoro-etil)-amina.
- 40 Preparación amina: 1-BOC-4-piperidinona (2,00 g) y 2-metoxietilamina (872 µl) se agitaron juntos en MeOH (20 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Después se añadió iones borohidruro sódico (760 mg) y la mezcla de reacción se dejó en agitación adicionalmente a temperatura ambiente. Después de 16 h, el disolvente se retiró al vacío, el residuo se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El
- 45 residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir *tert*-butil éster del ácido 4-(2-metoxi-etilamino)-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite incoloro (1,69 g).
- A una solución de *tert*-butil éster del ácido 4-(2-metoxi-etilamino)-piperidin-1-carboxílico (500 mg) en DCM (5 ml) y trietilamina (540 µl) se le añadió trifluoroacético anhídrido (548 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir *tert*-butil éster del ácido
- 50 4-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino1-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite (685 mg).
- A una solución de *tert*-butil éster del ácido 4-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino1-piperidin-1-carboxílico (685 mg) en THF seco (7 ml) se le añadió un complejo de borano metil sulfuro (405 µl) a 0 °C en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se
- 55 inactivó con MeOH, se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir *tert*-butil éster del ácido 4-[(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino1-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite (635 mg). El tratamiento de
- 60 este compuesto con HCl en DCM/MeOH suministró la amina deseada, aislada como la sal clorhidrato.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,55-1,64 (2H, m), 1,76-1,82 (2H, m), 2,12-2,18 (2H, m), 2,58-2,62 (1H, m), 2,86 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,03-3,08 (2H, m), 3,20 (2H, c, J = 9,4 Hz), 3,33 (3H, s), 3,45 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,84 (2H, s), 4,00 (4H, t, J = 5,1 Hz), 7,22 (1H, s), 7,49 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,28 (1H, d, J = 7,1 Hz), 8,90 (1H, s), 10,00 (1H, a); EM (ESI<sup>+</sup>) 590 (MH<sup>+</sup>).
- 65

121 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-ilmetil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

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

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,55-2,70 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>), 3,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,50-3,53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,90-3,93 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,07-4,11 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,37 (s, H, ArH), 7,49 (t, H, ArH, J = 7,76 Hz), 7,57 (d, H, ArH, J = 8,3 Hz), 8,27 (d, H, ArH, J = 6,71 Hz), 9,0 (s, H, ArH), 10,15 (s a, H, NH). EM (ESI<sup>+</sup>) 494,18 (MH<sup>+</sup>).

122 2-[4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-isobutiramida.

10 A través de 2-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-isobutiramida, preparada a partir de 2-piperazin-1-il-isobutiramida.

15 Preparación amina: una mezcla de 1-BOC-piperazina (1,063 g), DCM/MeOH (20 ml) y HCl 2,0 M en éter (3,14 ml) se agitó a 0 °C. Después de 1 h el disolvente se retiró al vacío para producir un sólido de color blanco. Este se disolvió en agua y se añadió cianuro sódico (280 mg). A este se le añadió una solución de acetona (420 µl) en 2 ml de agua. Después de agitar durante 48 hrs la mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir *terc*-butil éster del ácido 4-(ciano-dimetil-metil)-piperazin-1-carboxílico (1,11 g).

20 A una solución enfriada (baño de agua/hielo) de *terc*-butil éster del ácido 4-(ciano-dimetil-metil)-piperazin-1-carboxílico (102,9 mg) en DMSO seco, se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,8 mg) seguido de seguido de una solución al 28 % de peróxido de hidrógeno (200 µl) gota a gota. El resultante se calentó a 40°C durante una noche. Se añadió agua y el sólido de color blanco recogido, se lavó con agua y se secó al aire para dar *terc*-butil éster del ácido 4-(1-carbamoil-1-metil-etil)-piperazin-1-carboxílico (59,6 mg). (Véase Tetrahedron 2002, 58, 3217). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo la amina deseada, que se aisló como la sal clorhidrato.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,24 (s, 6H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,55-2,65 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>), 3,85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,90-3,92 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,07-4,09 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,35 (m, H, NH), 7,09 (m, H, NH), 7,37 (s, H, ArH), 7,48 (t, H, ArH, J = 7,72 Hz), 7,57 (d, H, ArH, J = 8,22 Hz), 8,26 (d, H, ArH, J = 7,14 Hz), 9,0 (s, H, ArH), 10,4 (s a, H, NH). EM (ESI<sup>+</sup>) 521,27 (MH<sup>+</sup>).

30 123 [1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il]-metanol.

35 A través de [1-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-metanol, preparado a partir de piperidin-4-il-metanol.

40 Preparación amina: A una solución de éster etílico del ácido piperidin-4-carboxílico (5,0 g) agitado en MeCN seco (70 ml) se le añadió trietilamina (5,3 ml), seguido de dicarbonato dicitérico de butilo (7,64 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se diluyó con agua (150 ml) se extrajo en acetato de etilo, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para dar 1-BOC-piperidin-4-etil éster (6,8 g) en forma de un aceite incoloro. A una suspensión de hidruro de litio y aluminio en polvo (300 mg) agitada en THF seco (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 1-BOC-piperidin-4-etil éster disuelto en THF seco (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml), se filtró a través de un lecho de celite y el disolvente se retiró al vacío para producir *terc*-butil éster del ácido 4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (0,793 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El tratamiento con TFA produjo la amina deseada, que se aisló en forma de la sal TFA.

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1,18 (m, 2H), 1,37 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 2,04 (t, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,82 (m, 4H & CH<sub>2</sub>), 3,99 (m, 4H), 4,39 (t, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,65 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,87 (s, 1H), 13,16 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 465,17 (MH<sup>+</sup>).

50 124 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina.

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

60 Preparación amina: una mezcla de 1-BOC-piperazina (2 g), 4-piridin carboxaldehído (1,26 g), triacetoxi-borohidruro sódico (2,96 g) y ácido acético (0,6 ml) se agitaron juntos en 1,2-dicloroetano seco (15 ml) a temperatura ambiente. Después de 4 h la reacción se interrumpió con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar *terc*-butil éster del ácido 4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-carboxílico (3 g). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo la amina deseada, que se aisló como la sal clorhidrato.

65 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,40-2,60 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>), 3,45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,78 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,82-3,84 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,99-4,01 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,18-7,19 (m, 2H, 2 x ArH), 7,30 (s, H, ArH), 7,39 (t, H, ArH, J = 7,7 Hz), 7,47 (d, H, ArH, J = 8,55 Hz), 8,18 (d, H, ArH, J = 7,17 Hz), 8,46 (d, H, ArH, J = 5,34 Hz), 8,93 (s, H, ArH), 10,25 (s a, H, NH); EM (ESI<sup>+</sup>) 527,29 (MH<sup>+</sup>).

125 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

A través de 2-cloro-6-[4-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-piperazina. La amina, 1-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-piperazina, se preparó usando

6-metil-2-piridinacarboxaldehído, análogamente al 124.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,60-2,70 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>), 3,67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,90-3,93 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,07-4,10 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,00 (d, H, ArH, J = 7,6 Hz), 7,22-7,25 (m, H, ArH parte en CDCl<sub>3</sub>), 7,36 (s, H, ArH), 7,47-7,57 (m, 3H, 3 x ArH), 8,27 (d, H, ArH, J = 7,2 Hz), 9,00 (s, H, ArH), 10,2 (s a, H, NH); EM (ESI<sup>+</sup>) 541,24 (MH<sup>+</sup>).

126 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

A través de 2-cloro-6-[4-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 1-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-piperazina. La amina, 1-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-piperazina, se preparó usando

4-metil-tiazol-2-carboxaldehído, análogamente al 125.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,43 (s, 3H), (s a, 8H), 3,85 (m, 4H), 3,92 (m, 4H), 4,09 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 547 (MH<sup>+</sup>).

127 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-piridin-2-il-amina.

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

Preparación amina: Una mezcla de 1-BOC-4-piperidona (496 mg), 2-aminopiridina (234 mg), triacetoxi-borohidruro sódico (580 mg) y ácido acético (0,14 ml) se agitaron juntos en 1,2-dicloroetano seco (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 24 h la reacción se interrumpió con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar *tert*-butil éster del ácido 4-(piridin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxílico (135 mg) después de cromatografía ultrarrápida. El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo la amina deseada, que se aisló como la sal clorhidrato.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,65-1,55 (2H, m), 2,10-2,08 (2H, m), 2,40-2,30 (2H, m), 3,01 (2H, d), 3,73-3,67 (1H, m), 3,85 (2H, s), 3,95-3,91 (4H, m), 4,12-4,09 (4H, m), 4,40 (1H, d a), 6,39 (1H, d), 6,56-6,521 (1H, m), 7,48-7,40 (2H, m), 7,51-7,49 (1H, m), 7,60 (1H, d), 8,09 (1H, d), 8,30 (1H, d), 9,02 (1H, s), 10,2 (1H, s a); EM (ESI<sup>+</sup>) 527 (MH<sup>+</sup>).

128 N-{1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-2-metoxi-N-metil-acetamida.

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

Preparación amina: A una solución de 1-BOC-4-piperidona (1,0 g) en MeOH (10 ml) se le añadió una solución de metilamina preparada recientemente en MeOH (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se añadió cianoborohidruro sódico (0,315 g). Después de agitar durante 24 h la mezcla de reacción después se diluyó con DCM, se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir *tert*-butil éster del ácido 4-metilamino-piperidin-1-carboxílico (0,85 g).

A una solución de *tert*-butil éster del ácido 4-metilamino-piperidin-1-carboxílico (0,42 g) en DCM (10 ml) se le añadió trietilamina (0,30 ml) seguido de cloruro de metoxiacetilo (0,20 ml). Después de agitar durante 3 h la mezcla de reacción después se diluyó con DCM, se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir *tert*-butil éster del ácido 4-[(2-metoxi-acetil)-metil-amino]-piperidin-1-carboxílico (0,293 g). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo la amina deseada, que se aisló como la sal clorhidrato.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,66 (2H, m), 1,80 + 1,97 (2H, m, 2 rotámeros), 2,36 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,08 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,65 + 4,50 (1H, m, 2 rotámeros), 3,86 (2H, s), 3,94 (4H, m), 4,10 (4H, m), 7,40 (1H, s), 7,51 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,28 (1H, d, J = 7,2 Hz), 9,02 (1H, s), 10,18 (1H, s a); EM (ESI<sup>+</sup>) 536 (MH<sup>+</sup>).

129 N-{1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-N-metil-metanosulfonamida.

A través de N-[1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-N-metil-metanosulfonamida, preparada a partir de N-metil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida. La amina, N-metil-N-piperidin-4-il-metanosulfonamida, se preparó por tratamiento de *tert*-butil éster del ácido 4-metilamino-piperidin-1-carboxílico con cloruro de metanosulfonilo, análogamente al 128.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,72 (2H, m), 1,90 (2H, m), 2,23 (2H, t, J = 11,0 Hz), 2,85 (6H, s), 3,08 (2H, d a, J = 11,4 Hz), 3,80 (1H, m), 3,86 (2H, s), 3,94 (4H, m), 4,10 (4H, m), 7,39 (1H, s), 7,52 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,29 (1H, d, J = 7,1 Hz), 9,03 (1H, s), 10,15 (1H, s a); EM (ESI<sup>+</sup>) 542 (MH<sup>+</sup>).

130 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(3-metoxi-propil)-metilamina.

A través de [1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-(3-metoxi-propil)-metil- amina, preparada a partir de (3-metoxi-propil)-metil-piperidin-4-il-amina. La amina, (3-metoxi-propil)-metil-piperidin-4-il-amina, se preparó a partir de *terc*-butil éster del ácido 4-metilamino-piperidin-1-carboxílico y 3-metoxi-propil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (producido a partir de 3-metoxi-1-propanol usando condiciones estándar) de una manera similar al 128.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,55-1,85 (6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 2,11(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,44 (m, H, CH), 2,57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,91-3,93 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,08-4,10 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,35 (s, H, ArH), 7,50 (t, H, ArH, J = 7,77 Hz), 7,58 (d, H, ArH, J = 8,27 Hz), 8,26 (d, H, ArH, J = 6,77 Hz), 9,00 (s, H, ArH), 10,23 (s a, H, NH); EM (ESI<sup>+</sup>) 536,46 (MH<sup>+</sup>).

131 6-((3S,5R)-3,5-Dimetil-4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

A través de 2-cloro-6-((3S,5R)-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de (2S,6R)-2,6-dimetil-1-piridin-2-ilmetil-piperazina. Preparación amina: *terc*-butil éster del ácido (3R,5S)-3,5- dimetil-piperazin-1-carboxílico (845 mg), hidrobromuro de 2-(bromometil)-piridina (1 g) y carbonato potásico (1,15 g) se calentó a reflujo en MeCN (10 ml). Después de calentarse durante 24 h la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir *terc*-butil éster del ácido (3S,5R)-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-carboxílico (867 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo la amina deseada, que se aisló como la sal clorhidrato.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,00 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,54 (s, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,84 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,92 (m, 4H), 4,10 (m, 4H), 7,11 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,61 (m, 3H), 8,29 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 555 (MH<sup>+</sup>).

132 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(4-metoximetil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

A través de 2-Cloro-6-(4-metoximetil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 4-metoximetil-piperidina. Preparación amina: A una solución de *terc*-butil éster del ácido 4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (212 mg) agitado en THF seco (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite de parafina; 45 mg) seguido de, después de 20 min yoduro de metilo y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 4 h la mezcla se enfrió y se inactiva con agua (10 ml) se extrajo en acetato de etilo y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir *terc*-butil éster del ácido 4-metoxi-piperidin-1-carboxílico (158 mg) en forma de un aceite incoloro. El tratamiento con TFA produjo la amina deseada que se aisló en forma de la sal TFA.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,23 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,18 (d, 2H, J = 6,2 Hz), 3,22 (s, 3H), 3,82 (m, 4H, + CH<sub>2</sub>), 3,99 (m, 4H), 7,45 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 8,87 (s, 1H), 13,16 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 479,2 (MH<sup>+</sup>).

133 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-tiazol-2-ilmetilamina.

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

Preparación amina: *Terc*-butil éster del ácido 4-(2-metoxi-etilamino)-piperidin-1-carboxílico (465 mg) y 2-tiazolcarboxaldehído (190ul) se agitaron en 1,2-dicloroetano seco (5 ml) durante 1 h. A continuación se añadieron ácido acético (1 equiv.) y triacetoxiborohidruro sódico (458 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir *terc*-butil éster del ácido 4-[(2-metoxi-etil)-tiazol-2-ilmetil-amino]-piperidin-1-carboxílico (574 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH y el lavado básico con hidrogenocarbonato sódico produjo la amina deseada.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,62-1,73 (2H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 2,06-2,14 (2H, m), 2,60-2,68 (1H, m), 2,88 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,02-3,08 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,49 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,82 (2H, s), 3,92-3,96 (4H, m), 4,10 (2H, s), 4,10-4,14 (4H, m), 7,22 (1H, d, J = 3,2), 7,35 (1H, s), 7,51 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,3), 7,72 (1H, d, J = 3,2), 8,29 (1H, d, J = 6,6 Hz), 9,03 (1H, s), 10,10 (1H, a); EM (ESI<sup>+</sup>) 605 (MH<sup>+</sup>).

134 1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-4-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-ol.

A través de 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-4-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-ol, preparado a partir de 4-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-ol.

Preparación amina: A una solución de 2-picolina (333 mg) en THF seco (5 ml) a -78 °C se le añadió nBuLi (solución 2,5 M en hexanos, 1,50 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 min y después se

enfrió a -78 °C. Después se añadió 1-BOC-4-piperidona (713 mg) y la mezcla de reacción se elevó a 0 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se inactivó con agua. Los extractos orgánicos se extrajeron en acetato de etilo, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir *terc*-butil éster del ácido

4-hidroxi-4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-carboxílico (290 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo la amina deseada, que se aisló como la sal clorhidrato.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,55-1,75 (4H, m), 2,55-2,61 (2H, m), 2,68-2,72 (2H, m), 2,91 (2H, s), 3,88 (2H, s), 3,91-3,94 (4H, m), 4,05-4,10 (4H, m), 5,80 (1H, s), 7,05-7,11 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,46-7,51 (1H, s), 7,55-7,62 (2H, m), 8,29 (1H, d), 8,50 (1H, d), 9,03 (1H, s), 10,10 (1H, s a); EM (ESI<sup>+</sup>) 542 (MH<sup>+</sup>).

135 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tienor3,2-dlpirimidin-6-ilmetil-piperidin-4-il]-isopropil-(2-metoxi-etil)-amina.

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

Preparación amina: Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 4-(2-metoxi-etilamino)-piperidin-1-carboxílico (véase preparación de **121**) (300 mg) y 2-bromopropano (1,20 ml) en MeCN (3 ml) con carbonato potásico (192 mg) se calentó a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 7 días. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir *terc*-butil éster del ácido 4-[isopropil-(2-metoxi-etil)-amino]-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite (131 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH y el lavado básico con bicarbonato sódico acuoso produjo la amina deseada.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,62-1,72 (4H, m), 2,08-2,14 (2H, m), 2,52-2,60 (1H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,03-3,12 (4H, m), 3,33 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,35 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,92 (4H, t, J = 4,5 Hz), 4,05 (4H, t, J = 4,5 Hz), 7,35 (1H, s), 7,51 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,29 (1H, d, J = 6,6 Hz), 9,03 (1H, s), 10,10 (1H, a); EM (ESI<sup>+</sup>) 550 (MH<sup>+</sup>).

136 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(piridin-2-iloxi)-piperidin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina.

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

Preparación amina: Una mezcla de 1-bencil-piperidin-4-ol (1 g), 2-cloropiridina (0,5 ml), 18-corona-6 (72 mg) y KOH (290 mg) se calentó a reflujo en tolueno seco. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, después se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar *terc*-butil éster del ácido 4-(piridin-2-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (789 mg). El tratamiento de este compuesto con hidrógeno, paladio al 10 % sobre carbono y formiato amónico en MeOH produjo la amina deseada.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,88-1,90 (m, 2H, 2 x CH), 2,04-2,08 (m, 2H, 2 x CH), 3,48-2,52 (m, 2H, 2 x CH), 2,85-2,90 (m, 2H, 2 x CH), 3,88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,91-3,93 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,08-4,11 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,10-5,18 (m, H, CH), 6,71 (d, H, ArH, J = 8,34 Hz), 6,82 (t, H, ArH, J = 6,11 Hz), 7,37 (s, H, ArH), 7,47-7,58 (m, 3H, 3 x ArH), 8,12 (d, H, ArH, J = 5,01 Hz), 8,27 (d, H, ArH, J = 6,8 Hz), 9,01 (s, H, ArH), 10,09 (s a, H, NH); EM (ESI<sup>+</sup>) 528,31 (MH<sup>+</sup>).

137 N-[1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il]-N-(2-metoxi-etil)-metanosulfonamida.

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

Preparación amina: A una solución de *terc*-butil éster del ácido 4-(2-metoxietilamina)-piperidin-1-carboxílico (véase preparación de **121**) (0,50 g) en DCM (10 ml) se le añadió trietilamina (0,30 ml) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,16 ml). Después de agitar durante 4 h la mezcla de reacción después se diluyó con DCM, se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir *terc*-butil éster del ácido 4-[metanosulfonil-(2-metoxietil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (0,474 g). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo la amina deseada, que se aisló como la sal clorhidrato.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,78 (2H, m), 1,92 (2H, m), 2,21 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,90 (3H, s), 3,07 (2H, d a, J = 11,6 Hz), 3,38 (5H, m), 3,54 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,68 (1H, m), 8,83 (2H, s), 3,94 (4H, m), 4,10 (4H, m), 7,38 (1H, s), 7,50 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,29 (1H, d, J = 7,1 Hz), 9,02 (1H, s), 10,10(1H, s a); EM (ESI<sup>+</sup>) 586 (MH<sup>+</sup>).

138 2-{[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tienor3,2-dlpirimidin-6-ilmetil-piperidin-4-il]-propan-2-ol

A través de 2-[1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-propan-2-ol, preparado a partir de 2-piperidin-4-il-propan-2-ol.

Preparación amina: A una solución de éster etílico del ácido piperidin-4-carboxílico (3,0 g) agitada en MeCN seco (30 ml) se le añadió carbonato potásico (2,90 g) seguido de bromuro de bencilo (2,5 ml). La mezcla se calentó a 78 °C.

Después de 3 h la mezcla se enfrió, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para dar éster etílico del ácido 1-bencil-piperidin-4-carboxílico (2,17 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

5 A una solución de éster etílico del ácido 1-bencil-piperidin-4-carboxílico (1,0 g) agitada en THF seco (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se le añadió bromuro de metil magnesio (solución 3,0 M en éter dietílico; 8,10 ml) y se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo en acetato de etilo, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y los disolventes se retiraron al vacío para dar 2-(1-bencil-piperidin-4-il)-propan-2-ol (1,11 g) en forma de un sólido de color blanco.

10 A una suspensión de paladio al 10 % sobre carbón (40 mg) agitada en MeOH seco (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 2-(1-bencil-piperidin-4-il)-propan-2-ol (0,25 g) y la mezcla se calentó a 60 °C. Después de 3 h la mezcla se enfrió, se filtró a través de un lecho de celite y los disolventes se retiraron al vacío para producir la amina deseada (153 mg) en forma de un aceite incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1,03 (s, 6H), 1,09 (m, 1H), 1,23 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,83 (m, CH<sub>2</sub> x 2 + CH<sub>2</sub>), 4,00 (m, 4H), 7,46 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,21 (d, 1 h, J = 7,1 Hz), 8,87 (s, 1H), 13,15 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 493,2 (MH<sup>+</sup>).

20 139 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(1-oxi-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina.

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

25 Preparación amina: Una mezcla de 3-piridilcarbinol-N-óxido (2,09 g) y cloruro de tionilo (1,65 ml) en cloroformo seco (20 ml) se calentó a 60 °C. Después de 3 h, el exceso de cloruro de tionilo se descompuso por la adición de etanol (0,5 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. La trituración con éter/acetona dio 1-óxido de 3-clorometil-piridina (2,27 g). Una mezcla de 1-óxido 3-clorometil-piridina (1,25 g), 1-BOC-piperazina (1,47 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,23 g) se calentó a reflujo en MeCN seco (25 ml). Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua, se extrajo con DCM, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, después se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH 4 %/ DCM) para dar *tert*-butil éster del ácido 4-(1-oxi-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico (1,18 g). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo la amina deseada, que se aisló como la sal clorhidrato.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,54 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,61 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,90-3,93 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,07-4,10 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,18-7,22 (m, 2H, 2 x ArH), 7,37 (s, H, ArH), 7,49 (t, H, ArH, J = 7,75 Hz), 8,11 (d, H, ArH, J = 5,2 Hz), 8,27 (m, 2H, 2 x ArH), 9,30 (s, H, ArH), 10,27 (s a, H, NH); EM (ESI<sup>+</sup>) 543,3 (MH<sup>+</sup>).

35 140 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-morfolin-4-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina.

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

40 Preparación amina: A una solución de 1-BOC-piperidin-4-etil éster (2,0 g), agitada en DCM seco (30 ml), a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en hexano; 8,0 ml), la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h, después se calentó a temperatura ambiente y se inactivó con MeOH (1 ml). La mezcla se extrajo en DCM y se secó (MgSO<sub>4</sub>), y los disolventes se retiraron al vacío para dar un residuo que se purificó usando cromatografía ultrarrápida para dar 1-BOC-4-formil-piperidina (457 mg).

50 A una solución de 1-BOC-4-formil-piperidina (210 mg) en 1,2-dicloroetano seco (10 ml), se añadió el morfina (86 mg) y ácido acético glacial (60 µl) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (272 mg) y la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se extrajo en DCM (25 ml), se lavó con una solución al 50 % de bicarbonato sódico (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Los disolventes se retiraron al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar *tert*-butil éster del ácido 4-morfolina-4-ilmetil-piperidin-1-carboxílico (120 mg). El tratamiento con TFA produjo la mina deseada que se aisló en forma de la sal TFA.

55 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1,13 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,10 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 2,28 (s a, 4H), 2,89 (m, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,77 (m, 4H + CH<sub>2</sub>), 3,99 (m, 4H), 7,45 (t, 2H, J = 9,8 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 8,87 (s, 1H), 13,15 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 534,3 (MH<sup>+</sup>).

60 141 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-ilmetil}-(2-metoxi-etil)-metilamina.

A través de [1-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-ilmetil]-(2-metoxi-etil)-metilamina, preparada a partir de (2-metoxi-etil)-metil-piperidin-4-ilmetilamina. La amina, (2-metoxi-etil)-metil-piperidin-4-ilmetilamina, se preparó de una manera análoga a la del **140** usando N-(2-metoxietil)metilamina.

65 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1,09 (m, CH<sub>2</sub>), 1,44 (m, CH<sub>2</sub>), 1,67 (m, CH<sub>2</sub>), 2,04 (t, CH<sub>2</sub>, J = 11,5 Hz), 2,15 (m, 3H + CH<sub>2</sub>), 2,43 (t, CH<sub>2</sub>, J = 6,0 Hz), 2,90 (m, CH<sub>2</sub>), 3,21 (s, 3H), 3,39 (m, CH<sub>2</sub>), 3,83 (m, 4H + CH<sub>2</sub>), 3,99 (m, 4H), 7,46 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 8,87 (s, 1H), 13,25 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 536,4 (MH<sup>+</sup>).

142 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-ilmetil}-dimetilamina

A través de [1-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-ilmetil]-dimetilamina, preparada a partir de dimetil-piperidin-4-ilmetilamina. La amina, dimetil-piperidin-4-ilmetilamina, se preparó de una manera análoga a la del **140** usando dimetilamina.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 1,11 (m, CH<sub>2</sub>), 1,42 (m, CH), 1,66 (m, CH<sub>2</sub>), 2,03 (m, CH<sub>2</sub> x 2), 2,08 (s, 6H), 2,89 (m, 2H), 3,82 (m, 4 h, + CH<sub>2</sub>), 3,99 (m, 4H), 7,45 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,87 (s, 1H), 13,2 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 492,3 (MH<sup>+</sup>).

10 143 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil-piperidin-3-il]-2-metoxi-etil}-metilamina.

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

15 Preparación amina: Una mezcla de 1-BOC-3-piperidona (0,50 g), N-(2-metoxietil)metilamina (0,29 g), triacetoxiborohidruro sódico (0,74 g) y ácido acético (0,14 ml) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir *tert*-butil éster del ácido 3-[(2-metoxi-etil)-metil- amino]-piperidin-1-carboxílico (0,556 g). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo la amina deseada, que se aisló como la sal clorhidrato.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,27 (1H, m), 1,60 (1H, m), 1,77 (1H, m), 1,98 (3H, m), 2,35 (3H, s), 2,68 (3H, m), 2,92 (1H, d, J=10,5 Hz), 3,10 (1H, m), 3,34 (3H, s), 3,44 (2H, m), 3,86 (2H, s), 3,92 (4H, m), 4,08 (4H, m), 7,37 (1H, s), 7,50 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,60 (1H, d, J=8,3 Hz), 8,27 (1H, d, J=7,3 Hz), 9,01 (1H, s), 10,20 (1H, s a); EM (ESI<sup>+</sup>) 522 (MH<sup>+</sup>).

25 144 Metilamida del ácido 1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil-piperidin-3-carboxílico.

A través de metilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-3-carboxílico, preparado a partir de metilamida del ácido piperidin-3-carboxílico.

30 Preparación amina: A una solución de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-piperidin-carboxílico (0,50 g) en DMF (3 ml) se le añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (0,70 g). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y después se añadió trietilamina (0,60 ml) seguido de clorhidrato de metilamina (0,29 g). Después de agitar durante 24 h la mezcla de reacción después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir *tert*-butil éster del ácido 3-metilcarbamoil-piperidin-1-carboxílico (0,41 g). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo la amina deseada, que se aisló como la sal clorhidrato.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,58-1,94 (4H, m), 2,50 (2H, m), 2,65 (2H, m), 2,84 (3H, d), 2,80 (1H, m), 3,85 (2H, m), 3,92 (4H, m), 4,10 (4H, m), 7,00 (1H, s a), 7,40 (1H, s), 7,50 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,60 (1H, d, J=8,2 Hz), 8,29 (1H, d, J=7,1 Hz), 9,03 (1H, s), 10,10 (1H, s a); EM (ESI<sup>+</sup>) 492 (MH<sup>+</sup>).

40

145 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(3-metoximetil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

A través de 2-Cloro-6-(3-metoximetil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 3-metoximetil-piperidina.

45

Preparación amina: A una solución de ácido carboxílico 1-BOC-3-piperidina (3,0 g) en DMF (25 ml) se le añadió carbonato potásico (3,62 g) seguido de yodometano (4,07 ml). Después de 2,5 h la reacción se diluyó con agua y se extrajo en éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se separó y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se evaporó para dar 3-metil éster del 1-*tert*-butil éster del ácido piperidin-1,3-dicarboxílico (2,98 g).

50

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,41 g) en THF (15 ml) a 0 °C se le añadió 3-metil éster del 1-*tert*-butil éster del ácido piperidin-1,3-dicarboxílico en forma de una solución en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó por la adición de cloruro de amonio acuoso y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se separó y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se evaporó para dar *tert*-butil éster del ácido 3-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (1,25 g). A una solución de este alcohol (422 mg) en THF (8 ml) se le añadió hidruro sódico (94 mg; dispersión al 60 % en aceite mineral). Después de 15 min se añadió yodometano (0,49 ml) y la reacción se agitó durante 18 h. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua, salmuera, se separó y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar *tert*-butil éster del ácido 3-metoximetil-piperidin-1-carboxílico (414 mg). A una solución de *tert*-butil éster del ácido 3-metoximetil-piperidin-1-carboxílico (204 mg) en DCM (3 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno 2 M en éter dietílico y la mezcla se agitó durante 18 h. El disolvente se evaporó para dar la amina deseada (168 mg).

55

60 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,06 (s, 1H), 1,63-1,75 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,92 (t, J=4,8 Hz, 4H), 4,09 (t, J=4,8 Hz, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,50 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J=7,4 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,10 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 479,26 (MH<sup>+</sup>).

65

146 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina.

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

5 Preparación amina: Se sintetizó *terc*-butil éster del ácido 4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-carboxílico de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2487. Se trató adicionalmente con HCl en DCM/MeOH para producir la amina deseada.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,40-1,50 (2H, m), 1,64-1,70 (2H, m), 1,81-1,92 (1H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 2,74 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,96-3,03 (2H, m), 3,83 (2H, s), 3,90-3,96 (4H, m), 4,05 (4H, m), 7,10-7,13 (2H, m), 7,32 (1H, s), 7,50-7,53 (1H, m), 7,56-7,62 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,52-8,54 (1H, m), 9,01 (1H, s), 10,20 (1H, a); EM (ESI<sup>+</sup>) 526 (MH<sup>+</sup>).

147 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etoxi)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

15 A través de 2-cloro-6-[4-(2-metoxi-etoxi)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 4-(2-metoxi-etoxi)-piperidina.

20 Preparación amina: A *terc*-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (1,5 g) en DMF seca (15 ml) se le añadió hidruro sódico (447 mg). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se le añadió 2-bromoetil metil éter (0,7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante una noche, y después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar *terc*-butil éster del ácido 4-(2-metoxi-etoxi)-piperidin-1-carboxílico (447 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo la amina deseada, que se aisló como la sal clorhidrato.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,72 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,40 (s, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,92 (m, 4H), 4,09 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 509 (MH<sup>+</sup>).

148 6-((3R,5S)-3,5-Dimetil-4-tiazol-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

30 A través de 2-cloro-6-((3R,5S)-3,5-dimetil-4-tiazol-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de (2R,6S)-2,6-dimetil-1-tiazol-2-ilmetil-piperazina.

35 Preparación amina: 2-Tiazolcarboxaldehído se convirtió en el alcohol correspondiente por tratamiento con borohidruro sódico. La reacción con cloruro de metanosulfonilo produjo tiazol-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico. Una mezcla de tiazol-2-ilmetil éster del ácido metanosulfónico (393 mg), *terc*-butil éster del ácido (3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxílico (descrito previamente, 435 mg), carbonato potásico (309 mg) y yoduro de tetrabutyl amonio (827 mg) se calentó a reflujo en MeCN (10 ml). Después de 4 días la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar (S)-*terc*-butil éster del ácido (R)-3,5-dimetil-4-tiazol-2-ilmetil-piperazin-1-carboxílico (314 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo la amina deseada, que se aisló como la sal clorhidrato.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,12 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 2,06 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,92 (m, 4H), 4,09 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 7,24 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,1 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 561 (MH<sup>+</sup>).

149 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(1-oxi-piridin-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina.

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

55 Preparación amina: A 2-piridilcarbinol (2,26 g) en cloroformo (20 ml) se le añadió mCPBA (5,57 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a esa temperatura durante 1 h, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir (1-oxi-piridin-2-il)-metanol en forma de un sólido de color blanco (2,73 g). A una solución preenfriada (0 °C) de (1-oxi-piridin-2-il)-metanol (2,73 g) en cloroformo seco (25 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,07 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con etanol (1 ml) y se redujo al vacío. El residuo se recogió en DCM, se lavó con bicarbonato sódico acuoso, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para dar 1-óxido de 2-clorometil-piridina en forma de un aceite (2,60 g), que solidificó después de un periodo de reposo. BOC-piperazina (500 mg) y 1-óxido 2-clorometil-piridina (385 mg) se calentaron a reflujo en MeCN (10 ml) con carbonato potásico (550 mg). Después de 4 h, la mezcla de reacción se redujo al vacío, el residuo se recogió en DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para dar *terc*-butil éster del ácido 4-(1-oxi-piridin-2-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico (788 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo la amina deseada, que se aisló como la sal clorhidrato.

65 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,65-2,76 (8H, m), 3,88 (2H, s), 3,89 (2H, s), 3,90-3,92 (4H, m), 4,03-4,05 (4H, m), 7,14-7,18 (1H, m), 7,26-7,29 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,48-7,51 (1H, m), 7,55-7,59 (2H, m), 8,23-8,29 (2H, m), 9,02 (1H,

s); EM (ESI<sup>+</sup>) 543 (MH<sup>+</sup>).

150 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

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

Preparación amina: A una solución de 4-piperidina etanol (540 mg) en MeCN (8 ml) se le añadió trietilamina (0,70 ml) seguido de dicarbonato de *terc*-butilo (1,00 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h y se repartió  
10 entre ácido clorhídrico 0,5 M y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó para dar *terc*-butil éster del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-carboxílico (897 mg). Este se disolvió en THF (14 ml) y se añadió hidruro sódico (172 mg; dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. Después de 30 min se añadió yodometano (0,97 ml) y la mezcla se agitó durante 22 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar  
15 *terc*-butil éster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-carboxílico (724 mg). A una solución de *terc*-butil éster del ácido 4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-carboxílico (284 mg) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno 2 M en éter dietílico (5,0 ml) y la mezcla se agitó durante 21 h. El disolvente se evaporó para dar la amina deseada en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,45-1,25 (m, 5H), 1,71 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,42 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,92 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,09 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 7,36 (s, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,05 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 493,27 (MH<sup>+</sup>).

151 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

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

Preparación amina: Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico (1,015 g), tiometóxido sódico (635 mg) se calentó a 80 °C en DMF (10 ml). Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con  
30 agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar *terc*-butil éster del ácido 4-metilsulfanil-piperidin-1-carboxílico (600 mg). A una solución de *terc*-butil éster del ácido 4-metilsulfanil-piperidin-1-carboxílico (600 mg) en cloroformo (15 ml) se le añadió mCPBA (1,46 g). Después de agitar durante 2 días, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío para producir *terc*-butil éster del ácido  
35 4-metanosulfonil-piperidin-1-carboxílico (505 mg) en forma de un sólido de color blanco. El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo la amina deseada, aislada como la sal clorhidrato.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,90-2,05 (2H, m), 2,10-2,18 (4H, m), 2,90 (3H, s), 2,91-2,94 (1H, m), 3,21 (2H, d), 3,88 (2H, s), 3,91-3,93 (4H, m), 4,10-4,12 (4H, m), 7,40 (1H, s), 7,48-7,52 (1H, m), 7,58 (1H, d), 8,25 (1H, d), 9,05 (1H, s), 10,25 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 513 (MH<sup>+</sup>).

152 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(3-metanosulfonil-propil)-metil-amina.

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

Preparación amina: Se preparó 3-metilsulfanil-propil éster del ácido tolueno-4-sulfónico se preparó a partir de 3-(metiltio)-1-propanol usando condiciones estándar. El tratamiento con mCPBA en DCM produjo  
50 3-metanosulfonil-propil éster del ácido tolueno-4-sulfónico. Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 4-metilamino-piperidin-1-carboxílico y 3-metanosulfonil-propil éster del ácido tolueno-4-sulfónico se calentó en MeCN en presencia de carbonato potásico para producir *terc*-butil éster del ácido 4-[(3-metanosulfonil-propil)-metil-amino-1-piperidin-1-carboxílico]. El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo la amina deseada, aislada como la sal clorhidrato.

55 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,50-1,70 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1,90-1,97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,00-2,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,38 (m, H, CH), 2,55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,74 (s, 3H, CH<sub>2</sub>), 2,96-3,04 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,83-3,89 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,00-4,02 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7,28 (s, H, CH), 7,41 (t, H, ArH, J = 7,74 Hz), 7,50 (d, H, ArH, J = 8,24 Hz), 8,18 (d, H, ArH, J = 7,05 Hz), 8,93 (s, H, ArH); EM (ESI<sup>+</sup>) 584,39 (MH<sup>+</sup>).

153 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(3-metoxi-propano-1-sulfonil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

- 60 A través de 2-cloro-6-[4-(3-metoxi-propano-1-sulfonil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 4-(3-metoxi-propano-1-sulfonil)-piperidina.

65 Preparación amina: Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidin-1-carboxílico (2,82 g) y tioacetato potásico (2,31 g) se calentó a 60 °C en DMF (10 ml). Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío y después se purificó por

5 cromatografía ultrarrápida para dar *terc*-butil éster del ácido 4-acetilsulfanil-piperidin-1-carboxílico (1,80 g). A una solución de *terc*-butil éster del ácido 4-acetilsulfanil-piperidin-1-carboxílico (607 mg) en MeOH seco (5 ml) se le añadió una solución de metóxido sódico en MeOH (25 % humedad, 0,59 ml). Después de agitar durante 15 min, se añadió 3-metoxi-propil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (descrito en otra parte, 571 mg) en MeOH. Después de 24 h, la

mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para producir *terc*-butil éster del ácido 4-(3-metoxi-propilsulfanil)-piperidin-1-carboxílico. El tratamiento con mCPBA (como se ha descrito anteriormente) produjo *terc*-butil éster del ácido 4-(3-metoxi-propano-1-sulfonil)-piperidin-1-carboxílico. El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo la amina deseada, aislada como la sal clorhidrato.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,95-2,20 (8H, m), 2,85-2,91 (1H, m), 3,02-3,06 (2H, t), 3,13-3,20 (2H, d), 3,31 (3H, s), 3,52 (2H, t), 3,88 (2H, s), 3,94-3,99 (4H, m), 4,09-4,13 (4H, m), 7,35 (1H, s), 7,45-7,52 (1H, m), 7,55 (1H, d), 8,29 (1H, d), 9,05 (1H, s), 10,30 (1H, s a); EM (ESI<sup>+</sup>) 571 (MH<sup>+</sup>).

15 154 Metilamida del ácido (R)-1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-carboxílico.

A través de metilamida del ácido (R)-1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-3-carboxílico, preparado a partir de metilamida del ácido (R)-piperidin-3-carboxílico.

20 Preparación amina: A una suspensión de clorhidrato del ácido (S)-(-)-nipecótico (1,0 g) en MeCN (10 ml) se le añadió trietilamina (1,85 ml) seguido de di-*terc*-butildicarbonato (1,45 g). Después de agitar durante 24 h, la mezcla de reacción después se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 1-*terc*-butil éster del ácido piperidin-1,3-dicarboxílico (0,54 g). El procedimiento continuó como para el **144**.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,58-1,94 (4H, m), 2,50 (2H, m), 2,65 (2H, m), 2,84 (3H, d), 2,80 (1H, m), 3,85 (2H, m), 3,92 (4H, m), 4,10 (4H, m), 7,00 (1H, s a), 7,40 (1H, s), 7,50 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,29 (1H, d, J = 7,1 Hz), 9,03 (1H, s), 10,10 (1H, s a); EM (ESI<sup>+</sup>) 492 (MH<sup>+</sup>).

30 155 Metilamida del ácido (S)-1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-carboxílico.

A través de metilamida del ácido (S)-1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-3-carboxílico, preparado a partir de metilamida del ácido (S)-piperidin-3-carboxílico. La preparación amina como para el **154**, utilizando clorhidrato del ácido (R)-(+)-nipecótico como el material de partida.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,58-1,94 (4H, m), 2,50 (2H, m), 2,65 (2H, m), 2,84 (3H, d), 2,80 (1H, m), 3,85 (2H, m), 3,92 (4H, m), 4,10 (4H, m), 7,00 (1H, s a), 7,40 (1H, s), 7,50 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,29 (1H, d, J = 7,1 Hz), 9,03 (1H, s), 10,10 (1H, s a); EM (ESI<sup>+</sup>) 492 (MH<sup>+</sup>).

40 156 6-(4-Imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

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

45 Preparación amina: A una solución de *terc*-butil éster del ácido 4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (250 mg), en THF seco (15 ml), se le añadió tetrabromuro de carbono (769 mg), y trifenilfosfina (609 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después los disolventes se evaporaron al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar *terc*-butil éster del ácido 4-bromometil-piperidin-1-carboxílico (279 mg), en forma de un aceite incoloro. A una solución de *terc*-butil éster del ácido 4-bromometil-piperidin-1-carboxílico (240 mg), en DMF seca (5,0 ml), se le añadió imidazol (129 mg). La mezcla de reacción se calentó en un vial de reacción cerrado herméticamente a 100 °C durante 24 h, después se enfrió y el contenido se evaporó sobre sílice por purificación ultrarrápida. El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo la amina deseada, aislada como la sal clorhidrato.

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1,23 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,69 (m, CH), 2,01 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,83 (m, 4H + CH<sub>2</sub> x 2), 3,99 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,46 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,87 (s, 1H), 13,2 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 515,2 (MH<sup>+</sup>).

55 157 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-morfolin-4-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina.

A través de 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-morfolin-4-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de morfolina.

60 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,58-2,63 (4H, m), 3,72-3,78 (4H, m), 3,82 (2H, s), 3,88-3,93 (4H, m), 4,05-4,11 (4H, m), 7,38 (1H, s), 7,50-7,55 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,28 (1H, d, J = 7,2 Hz), 9,00 (1H, s), 10,10 (1H, a); EM (ESI<sup>+</sup>) 437 (MH<sup>+</sup>).

65 158 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(3-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

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

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,88 (4H, m), 1,70 (5H, m), 2,04 (1H, m), 2,90 (2H, m), 3,80 (2H, s), 3,90 (4H, m), 4,10 (4H,

m), 7,36 (1H, s), 7,50 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,29 (1H, d, J = 7,1 Hz), 9,02 (1H, s), 10,10 (1H, s a); EM (ESI<sup>+</sup>) 490 (MH<sup>+</sup>).

159 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-il}-metanol

5 A través de [1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-3-il]-metanol, preparado a partir de piperidin-3-il-metanol.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,18 (m, 1H), 1,58-1,88 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,56 (dd, J = 10,6 Hz, 6,4 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 10,6 Hz, 5,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,92 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,09 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 7,36 (s, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,10 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 465,20 (MH<sup>+</sup>).

160 2-{1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-etanol

15 A través de 2-[1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-etanol, preparado a partir de 2-piperidin-4-il-etanol.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1,18 (m, 2H), 1,36 (m, 3H), 1,63 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,84 (m, 6H), 3,99 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,35 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 7,46 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 479,25 (MH<sup>+</sup>).

161 1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-4-tiazol-2-il-piperidin-4-ol.

A través de 1-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-4-tiazol-2-il-piperidin-4-ol, preparado a partir de 4-tiazol-2-il-piperidin-4-ol.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1,73 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,91 (s, 2H), 4,01 (m, 4H), 5,95 (s, 1H), 7,46 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,88 (s, 1H), 13,18 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 534,3 (MH<sup>+</sup>).

**Preparación de monómeros de éster boronato para la síntesis de Síntesis de 162 y 163**

30 Una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2,1-dioxaborolan-2-il]-1H-indazol (400 mg) en DMF seca (4 ml) preenfriada a 0 °C se añadió a una suspensión de hidruro sódico (80 mg) en THF seco (5 ml) a -78 °C en atmósfera inerte. Después de 30 min, se añadió yodometano (112 ul) a la mezcla a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para producir

35 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2,1-dioxaborolan-2-il]-1H-indazol (143 mg) y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (160 mg).

162 2-(1-Metil-1H-indazol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

40 Preparada de una manera similar al 59.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,32 (3H, s), 2,45-2,55 (4H, m a), 2,55-2,70 (4H, m a), 3,83 (2H, s), 3,90-3,93 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 4,12 (3H, s), 7,40 (1H, s), 7,49-7,52 (2H, m), 8,25-8,27 (1H, m), 8,90 (1H, s); EM (ESI<sup>+</sup>) 464 (MH<sup>+</sup>).

163 2-(2-Metil-2H-indazol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

45 Preparada de una manera similar al 59.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,32 (3H, s), 2,45-2,55 (4H, m a), 2,55-2,70 (4H, m a), 3,83 (2H, s), 3,90-3,93 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 4,30 (3H, s), 7,48 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,28 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,90 (1H, s); EM (ESI<sup>+</sup>) 464 (MH<sup>+</sup>).

50

Enfoques sintéticos alternativos

164 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-tiazol-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina.

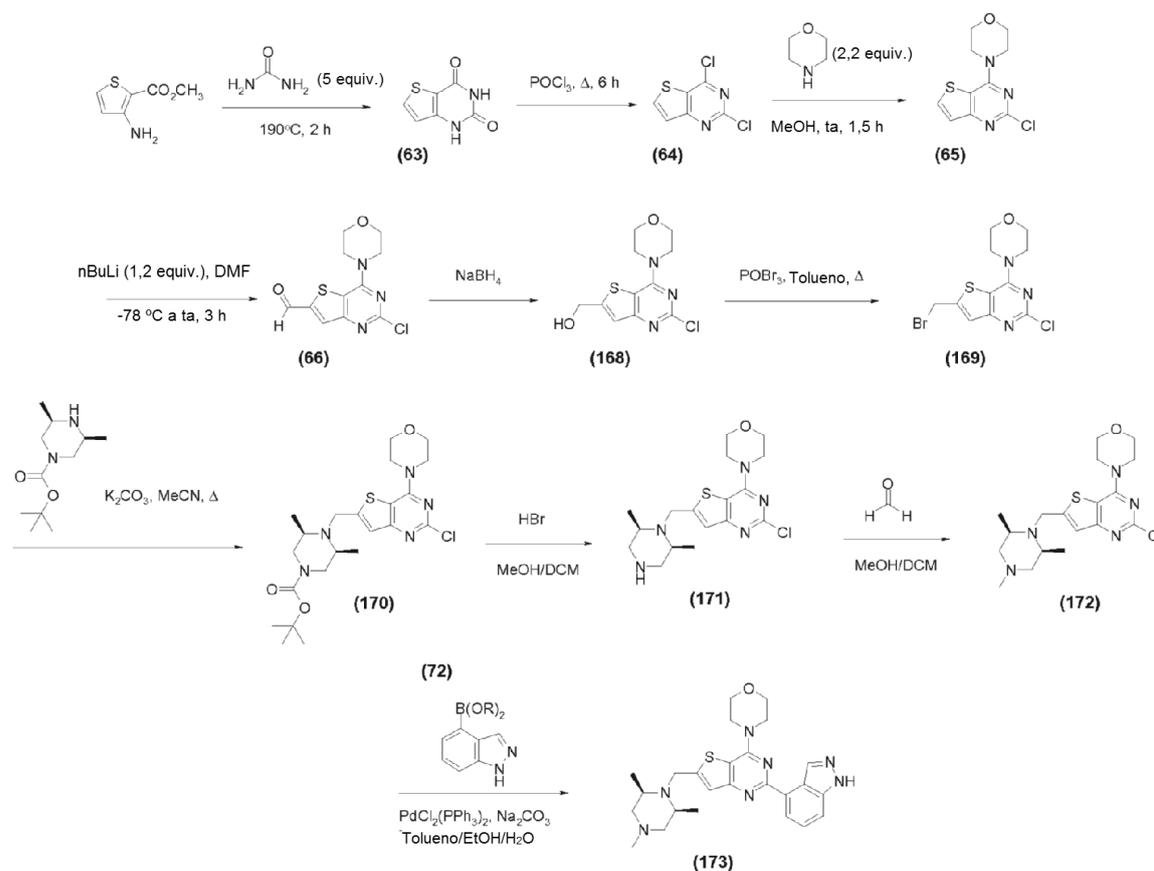
55 A través de 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-tiazol-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 1-tiazol-4-ilmetil-piperazina, a través de 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-tiazol-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada de acuerdo con el siguiente procedimiento: a una suspensión de ácido 4-tiazolcarboxílico (500 mg) en THF (10 ml) se le añadió complejo borano dimetil sulfuro (0,73 ml). Después de 24 h la mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó por la adición de ácido clorhídrico 2 M y se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se evaporó y el residuo se agitó en DCM/MeOH durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar tiazol-4-il-metanol (173 mg). A una solución de tiazol-4-il-metanol (168 mg) en DCM (5 ml) se le añadió trietilamina (0,33 ml) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,17 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

60

65 10 min y se diluyó con DCM, se lavó con salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar tiazol-4-il metil éster del ácido metanosulfónico (263 mg). A una solución de

- 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina (300 mg) y tiazol-4-il metil éster del ácido metanosulfónico (213 mg) en MeCN (10 ml) se le añadió carbonato potásico (164 mg) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 8 h. La mezcla enfriada se filtró. el disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el producto deseado (249 mg).
- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,57 (s a, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,85 (t, J=4,8 Hz, 4H), 4,02 (t, J=4,8 Hz, 4H), 7,13 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,43 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,71 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,10 (s a, 1H); EM (ESI<sup>+</sup>) 533,25 (MH<sup>+</sup>).
- 10 165 1-{4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-3-fenoxi-propan-2-ol.
- A través de *terc*-butil éster del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-carboxílico, preparado a partir de 1-BOC-piperazina.
- 15 El tratamiento de *terc*-butil éster del ácido 4-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico con HCl en DCM/MeOH produjo 2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina. Una mezcla de 2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina (150 mg) y 1,2-epoxi-3-fenoxipropano (40 mg) se suspendió en DMF al 50 %/tampón fosfato sódico 0,1 M (2 ml) y se agitó a 55 °C durante una noche. Después de agitar durante 24 h la mezcla de reacción se diluyó después con DCM, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,50-2,70 (8H, a), 2,70-2,82 (2H, a), 3,85 (2H, s), 3,90-3,93 (4H, m), 3,99-4,01 (2H, m), 4,07-4,14 (5H, m), 6,90-6,98 (3H, m), 7,26-7,30 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,50-7,53 (1H, m), 7,59 (1H, d, J=8,3 Hz), 8,29 (1H, d, J=7,0 Hz), 9,02 (1H, s); EM (ESI<sup>+</sup>) 568 (MH<sup>+</sup>).
- 25 166 6-[4-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.
- A través de 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina, preparada a partir de 1-BOC-piperazina seguido del tratamiento con HCl y reacción posterior con imidazol-2-carboxaldehído usando condiciones de aminación reductora estándar. La amina, 2-cloro-6-[4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se aisló posteriormente.
- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,55-2,72 (8H, m a), 3,71 (2H, s), 3,89 (2H, s), 3,92-3,96 (4H, m), 4,03-4,11 (4H, m), 7,02 (2H, s), 7,32 (1H, s), 7,51 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,59 (1H, d, J=8,3), 8,29 (1H, d, J=6,6 Hz), 9,03 (1H, s), 10,10 (1H, m a); EM (ESI<sup>+</sup>) 516 (MH<sup>+</sup>).
- 35 167 6-[4-(3H-Imidazol-4-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.
- De una manera similar al **167** (PI1343) se preparó 2-cloro-6-[4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina por aminación reductora con *terc*-butil éster del ácido 5-formil-imidazol-1-carboxílico seguido de la retirada del grupo BOC usando HCl.
- 40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 2,45 (s a, 4H), 3,29 (s, 2H), 3,42 (s a, 4H), 3,84 (m, 6H), 3,99 (t, 4H), 7,46 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,65 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 13,20 (s, 1H). EM (ESI<sup>+</sup>) 516 (MH<sup>+</sup>).

## Síntesis a través de bromuro de alquilo (Ruta 3)

5 173 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-((2S,6R)-2,4,6-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina

A (**66**) (1,5 g) en etanol (30 ml) se le añadió borohidruro sódico (1 g). Después de 4 h la mezcla de reacción se inactivó con salmuera y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al aire para formar **168** (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metanol (1,42 g).

10

A una solución de **168** (1,42 g) en tolueno (14 ml), calentada a 40 °C, se le añadió tribromuro de fósforo (0,16 ml). Después, la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 6 h, se enfrió, se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se retiró al vacío para producir 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina. **169** (1,40 g).

15

Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido (3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxílico (0,92 g), 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (1 g) y carbonato potásico (1,59 g) en MeCN (10 ml) se calentó a reflujo durante 5 días. La mezcla de reacción se enfrió posteriormente, se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para producir *terc*-butil éster del ácido (3S,5R)-4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxílico. **170** (1,2 g). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo 2-cloro-6-(2S,6R)-2,6-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina. **171**, que se metiló después, usando una solución al 37 % de formaldehído y borohidruro sódico en MeOH, que suministró **172**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,17 (6H, d), 1,92 (2H, t), 2,3 (3H, s), 2,73 (2H, d), 2,83 (2H, m), 3,95 (4H, m), 4,03 (4H, m), 4,18 (2H, s), 7,36 (1H, s), 7,48 (1H, t), 7,56 (1H, d), 8,26 (1H, d), 9,00 (1H, s), 10,40 (1H, m a); EM (ESI<sup>+</sup>) 478 (MH<sup>+</sup>).

25

## 174 {4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-1-metanosulfonil-piperazin-2-il}-metanol

A través de [4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-1-metanosulfonil-piperazin-2-il]-metanol, preparado a partir de (1-metanosulfonil-piperazin-2-il)-metanol.

30

Preparación amina: A una suspensión de diclorhidrato del ácido piperazin-2-carboxílico (10,0 g) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (50 ml), enfriado a 0 °C, se le añadió lentamente una solución 17 M de hidróxido sódico (8,6 ml) seguido de di-*terc*-butildicarbonato (11,8 g). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Después, se añadió trietilamina (13,7 ml) seguido de cloruro de metanosulfonilo (3,8 ml). Después de

35

agitar durante 24 h la mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 2 M y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y el disolvente se retiró al vacío para producir 1-*terc*-butil éster del ácido 4-metanosulfonil-piperazin-1,3-dicarboxílico en bruto (8,46 g). Este se disolvió posteriormente en DMF (50 ml), y se trató con carbonato potásico (7,5 g) y yodometano (8,5 ml) añadidos. Después de agitar durante 24 h la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 3-metil éster del 1-*terc*-butil éster del ácido 4-metanosulfonil-piperazin-1,3-dicarboxílico (3,27 g).

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,75 g) en THF (30 ml) se le añadió una solución de 3-metil éster del 1-*terc*-butil éster del ácido 4-metanosulfonil-piperazin-1,3-dicarboxílico (3,2 g) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó posteriormente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2,5 h, se añadió una solución de cloruro de amonio (5 ml) a la mezcla de reacción, que se filtró después a través de celite, se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir *terc*-butil éster del ácido 3-hidroximetil-4-metanosulfonil-piperazin-1-carboxílico (1,13 g). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo la amina deseada, que se aisló como la sal clorhidrato.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2,38(1H, m), 2,50(1H, dd, J = 3,9 Hz, 7,7 Hz), 2,70(1H, s a), 2,97(1H, m), 3,00 (3H, s), 3,06 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,52 (1H, m), 3,72(1H, d, J = 12,8 Hz), 3,86 (2H, m), 3,94 (5H, m), 4,01 (1H, m), 4,10 (5H, m), 7,40 (1H, s), 7,51(1H, t, J = 7,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz); 8,27 (1H, d, J = 7,2 Hz); 9,02 (1H, s); 10,16 (1H, s a). EM ( $\text{ESI}^+$ ) 544 ( $\text{MH}^+$ ).

175 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(4-metanosulfonil-3-metoximetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

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

Preparación amina: a una solución THF (5 ml) de *terc*-butil éster del ácido 3-hidroximetil-4-metanosulfonil-piperazin-1-carboxílico (0,30 g, descrito para la producción del **174**) se le añadió hidruro sódico (0,043 g). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min y después se añadió yodometano (0,19 ml). Después de agitar durante 24 h la mezcla de reacción, se diluyó después con DCM, se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir *terc*-butil éster del ácido 4-metanosulfonil-3-metoximetil-piperazin-1-carboxílico (0,254 g). El tratamiento de este compuesto con HCl en DCM/MeOH produjo la amina deseada, aislada como la sal clorhidrato.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,34 (1H, m), 2,42 (1H, dd, J = 3,9,7,6 Hz), 2,94 (2H, m), 3,07 (3H, s), 3,28 (1H, m), 3,40 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,84 (2H, m), 3,94 (4H, m), 4,00 (1H, t, J = 5,1 Hz), 4,10 (4H, m), 4,20 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,52 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,28 (1H, d, J = 7,1 Hz), 9,00 (1H, s), 10,15 (1H, s a); EM ( $\text{ESI}^+$ ) 558 ( $\text{MH}^+$ ).

### Ejemplo 3 Prueba biológica

Los compuestos de la invención, preparados como se describe en los Ejemplos precedentes, se sometieron a las siguientes series de ensayos biológicos:

#### (i) Cribado bioquímico de PI3K

La inhibición del compuesto de PI3K se determinó en un ensayo radiométrico usando una enzima recombinante purificada y ATP en una concentración de 1  $\mu\text{M}$ . Todos los compuestos se diluyeron en serie en DMSO al 100 %. La reacción cinasa se incubó durante 1 h a temperatura ambiente, y la reacción se terminó mediante la adición de PBS. Los valores  $\text{CI}_{50}$  se determinaron posteriormente usando una curva de ajuste de dosis-respuesta sigmoideal (pendiente variable). Todos los compuestos ejemplificados tenían un  $\text{CI}_{50}$  contra PI3K de 510  $\mu\text{M}$  o menos. En particular, todos los compuestos probados contra la isoforma p110 $\delta$  de P13K tenían un  $\text{CI}_{50}$  de 0,1  $\mu\text{M}$  o menos.

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

Las células se sembraron a una densidad óptima en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante 4 días en presencia de compuesto de prueba. Se añadió posteriormente Alamar Blue™ al medio de ensayo y las células se incubaron durante 6 h antes de realizar la lectura a 544 nm de excitación y 590 nm de emisión. Los valores de  $\text{CE}_{50}$  se calcularon usando una curva de dosis-respuesta sigmoideal. Todos los compuestos probados tenían una  $\text{CE}_{50}$  de 50  $\mu\text{M}$  o menos en el intervalo de las líneas celulares utilizadas.

#### (iii) Permeabilidad de Caco-2

Las células Caco-2 se sembraron en placas Millipore Multiscreen a 1 x 10<sup>5</sup> células/cm<sup>2</sup> y se cultivaron durante 20 días. La evaluación de la permeabilidad de compuestos se realizó posteriormente. Los compuestos se aplicaron a la superficie apical (A) de las monocapas celulares y se midió la permeación del compuesto en el compartimento basolateral (B). Esto se realizó en la dirección inversa (B-A) para investigar el transporte activo. Se calculó, para cada compuesto, un valor de coeficiente de permeabilidad,  $P_{\text{app}}$ , una medida de la tasa de permeación del compuesto a

través de la membrana. Los compuestos se agruparon en potencial de absorción bajo ( $P_{app} \leq 1,0 \times 10^6$  cm/s) o alto ( $P_{app} \geq 1,0 \times 10^6$  cm/s) basado en la comparación con los compuestos de control con absorción humana establecida.

Para la evaluación de la capacidad de un compuesto para someterse a eflujo activo, se determinó la relación de transporte basolateral (B) hacia apical (A) en comparación con A hacia B. Los valores de B-A/A-B  $\geq 1,0$  indican la ocurrencia de eflujo celular activo. Todos los compuestos ensayados a través de la pantalla de permeabilidad de Caco-2 tenían valores de  $P_{app} \geq 1,0 \times 10^6$  cm/s. Un compuesto evaluado a través del ensayo bidireccional, PI540, tenía un índice de asimetría B-A/A-B de menos de 1,0, lo que indica que el compuesto no se sometió a eflujo celular activo.

#### (iv) Aclaramiento de hepatocitos

Se usaron suspensiones de hepatocitos humanos crioconservados. Las incubaciones se realizaron a una concentración de compuesto de 1 mM o 3  $\mu$ M a una densidad celular de  $0,5 \times 10^6$  células viables/ml. La concentración final de DMSO en la incubación fue de 0,25 %. Las incubaciones de control también se llevaron a cabo en ausencia de células para revelar cualquier degradación no enzimática. Muestras por duplicado (50  $\mu$ l) se removieron de la mezcla de incubación a 0,5, 10, 20, 40 y 60 minutos (muestra de control a sólo 60 minutos) y se añadió MeOH - conteniendo patrón interno (100  $\mu$ l) - para terminar la reacción. Se usaron tolbutamida, 7-hidroxicumarina, y testosterona como compuestos de control. Las muestras se centrifugaron y los sobrenadantes en cada punto temporal fueron agrupados para el análisis por CL-EMEM. A partir de un trazado de relación de área de pico ln (área de pico de compuesto madre/área de pico de patrón interno) contra el tiempo, el aclaramiento intrínseco ( $CL_{int}$ ) se calculó de la siguiente manera:  $CL_{int}$  ( $\mu$ l/min/millón de células) =  $V \times k$ , donde k es la constante de tasa de eliminación, obtenida a partir del gradiente de la concentración ln en función del tiempo; V es un término de volumen derivado del volumen de incubación y se expresa como  $10^6$  células<sup>-1</sup>.

Los compuestos se clasificaron con aclaramiento bajo ( $CL \leq 4,6$  ml/min/ $10^6$ ), medio ( $CL \geq 4,6$ ;  $\leq 25,2$  ml/min/ $10^6$  células) y alto ( $\geq 25,2$  ml/min/ $10^6$  células). Se determinó que la mayoría de los compuestos probados de la invención tenían un bajo aclaramiento de hepatocitos.

#### (v) Inhibición del citocromo P450

Los compuestos de la invención se seleccionaron contra cinco dianas de CYP450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) en 10 concentraciones por duplicado, con el uso de una concentración máxima de 100  $\mu$ M. Los inhibidores estándar (furafilina, sulfafenazol, tranilcipromina, quinidina, cetoconazol) se usaron como controles. Las placas se leyeron usando un BMG LabTechnologies PolarStar en modo de fluorescencia. La mayoría de los compuestos ensayados evaluados en este ensayo presentaron una actividad débil ( $CI_{50} \geq 5$   $\mu$ M) frente a todas las isoformas de CYP450.

#### (vi) Inducción del Citocromo P450

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

#### (vii) Unión a Proteínas Plasmáticas

Las soluciones de compuesto de prueba (5  $\mu$ M, concentración final de DMSO al 0,5 %) se prepararon en tampón y plasma al 10 % (v/v en tampón). Una placa de diálisis HT de 96 pocillos se ensambló de manera que cada pocillo se dividió en dos por una membrana de celulosa semipermeable. La solución tampón se añadió a un lado de la membrana y la solución de plasma al otro lado; las incubaciones se realizaron a 37 °C durante 2 h por triplicado. Las células se vaciaron posteriormente y las soluciones para cada lote de compuestos se combinaron en dos grupos (libres de plasma y que contienen plasma) y después se analizaron por CL-EM/EM usando dos conjuntos de patrones de calibración para soluciones libres de plasma (6 puntos) y que contienen plasma (7 puntos). Se calculó el valor de fracción no unida para cada compuesto: compuestos de elevada unión a proteínas ( $\geq 90$  % de unión) tenían una  $F_u \leq 0,1$ . Los compuestos de la invención evaluados en este ensayo tuvieron valores de  $F_u \geq 0,1$ .

#### (viii) Bloqueo de canales hERG

Los compuestos de la invención se evaluaron por su capacidad para evaluar el eflujo de rubidio de células HEK-294 que expresan establemente canales de potasio hERG usando la metodología de flujo establecida. Las células se prepararon en un medio que contenía RbCl y se sembraron en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante la noche para formar monocapas. El experimento de eflujo se inició mediante la aspiración de los medios y lavando cada pocillo con 3 x 100 ml de tampón de pre-incubación (que contenía [K<sup>+</sup>] baja) a temperatura ambiente. Después de la

5 aspiración final, se añadieron 50 µl del compuesto de solución de trabajo (2 x) a cada pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añadieron 50 µl de tampón de estimulación (que contenía [K+] alta) a cada pocillo dando las concentraciones de compuesto de la prueba final. Después se incubaron las placas de células a temperatura ambiente durante 10 minutos más. Después se transfirieron 80 µl de sobrenadante de cada pocillo a pocillos equivalentes de una placa de 96 pocillos y se analizaron a través de una espectroscopia de emisión atómica. Los compuestos se rastrearán como curvas de  $Cl_{50}$  duplicadas de 10pt, n=2, a partir de una concentración superior a 100 µM.

10 Ejemplo 4 Composición del comprimido

Los comprimidos, que pesan cada uno 0,15 g y que contienen 25 mg de un compuesto de la invención se fabricaron como sigue a continuación:

15 Composición para 10,000 comprimidos

Compuesto activo (250 g)  
Lactosa (800 g)  
Almidón de cereal (415 g)  
Polvo de talco (30 g)  
20 Estearato de magnesio(5 g)

25 Se mezclaron el compuesto activo, la lactosa y la mitad del almidón de cereal. Después la mezcla se forzó a través de un tamiz de un tamaño de malla de 0,5 mm. Se suspendió el almidón de cereal (10 g) en agua caliente (90 ml). La pasta resultante se usó para granular el polvo. El gránulo se secó se deshizo en pequeños fragmentos en un tamiz de un tamaño de malla de 1,4 mm. Se añadió la cantidad restante de almidón, talco y magnesio, mezclado y procesado cuidadosamente en comprimidos.

Ejemplo 5: Formulación inyectable

30 Formulación A

Compuesto activo	200 mg
Solución de ácido clorhídrico 0,1 M o solución de hidróxido sódico 0,1 M c.s. a pH	4,0 a 7,0
Agua estéril c.s. a	10 ml

35 El compuesto de la invención se disolvió en la mayoría del agua (35 °C-40 °C) y el pH se ajustó a entre 4,0 y 7,0 con el ácido clorhídrico o hidróxido sódico según sea apropiado. Después, el lote se llevó al volumen con agua y se filtró a través de un filtro de microporos estéril en un vial de vidrio ámbar de 10 ml estéril (tipo 1) y se cerró herméticamente con cierres y precintos estériles.

Formulación B

Compuesto activo	125 mg
Estéril, Pirógeno libre, tampón fosfato a pH 7, c.s. a	25 ml
Compuesto activo	200 mg
Alcohol bencílico	0,10 g
Glicofurol 75	1,45 g
Agua para inyección c.s a	3,00 ml

40 El compuesto activo se disolvió en el glicofurol. Después se añadió el alcohol bencílico y se disolvió, y se añadió agua a 3 ml. Después, la mezcla se filtró a través de un filtro de microporos estéril y se cerró herméticamente en viales de vidrio de 3 ml estériles (tipo 1).

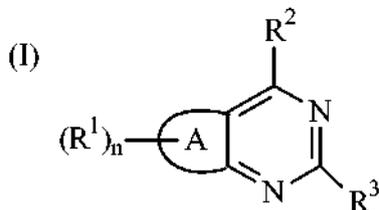
45 Ejemplo 6: Formulación de jarabe

Compuesto activo	250 mg
Solución de sorbitol	1,50 g
Glicerol	2,00 g
Benzoato sódico	0,005 g
Aromatizante	0,0125 ml
Agua purificada c.s. a	5,00 ml

50 El compuesto de la invención se disolvió en una mezcla del glicerol y la mayoría del agua purificada. Después, se añadió una solución acuosa del benzoato sódico a la solución, seguido de la adición de la solución de sorbitol y finalmente el aromatizante. El volumen se completó con agua purificada y se mezcló bien.

## REIVINDICACIONES

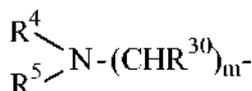
1. Un compuesto que es una pirimidina condensada de fórmula (I):



5

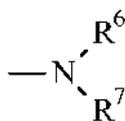
donde

10 A representa un anillo de tiofeno o furano;  
n es 1 o 2;  
R<sup>1</sup> es un grupo de fórmula:



15 donde m es 0 o 1;  
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 incluye 0 o 1 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, S y O, que pueden condensarse 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''')-alq-OR, -alq-OR, -O-alq-OR, -alq-C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>2</sub>-alq-Het, -N(R)-Het, -O-Het, -N(R)-C(O)-alq-OR, -C(O)-N(R)-alq-OR, -alq-S(O)<sub>2</sub>R, -N(R)-alq-OR, -alq-NR'R'', -N(R''')-S(O)<sub>2</sub>R, S(O)<sub>2</sub>R'', -alq-N(R)-alq-OR, -S(O)<sub>2</sub>-alq-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 condensarse a un anillo de benceno, -CO-OR, -CONR<sub>2</sub>, oxo (=O), -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-alq-NR<sub>2</sub> y -CO-alq-OR, donde alq es una cadena de alqueno 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 al N pueden formar, junto con el átomo de N, un grupo heterocíclico que contiene N, de 5 o 6 miembros, saturado, 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 heterocíclico o heteroarilo 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



40 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  
y R<sup>3</sup> es un grupo indazol que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo Z, donde Z se selecciona entre OR, 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 y -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>2</sub> donde cada R es independientemente H o alquilo y q es 0, 1 o 2; o con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alquenilo, 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; y un grupo oxo (=O); y donde, en las definiciones anteriores,

45

(i) "alquilo que está sustituido" es un grupo alquilo que porta uno o más sustituyentes R<sup>20</sup> seleccionados entre halógeno, alcoxi, carbociclilo, un grupo heterocíclico que contiene N, saturado, de 5 o 6 miembros, OH, SR, CN,

nitro,  $\text{NR}_2$ ,  $-\text{COOR}$ ,  $-\text{C(O)R}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}$ ,  $\text{S(O)}_m\text{R}$ ,  $-\text{NRC(O)R}$ ,  $-\text{S(O)}_m\text{NR}_2$ ,  $-\text{OC(O)R}$ ,  $-\text{OC(O)NR}_2$ ,  $-\text{NRS(O)}_m\text{R}$ ,  $-\text{NRC(O)NR}_2$  y  $-\text{CONR}_2$ , donde cada R es H, alquilo sin sustituir o cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  y m es 1 o 2;

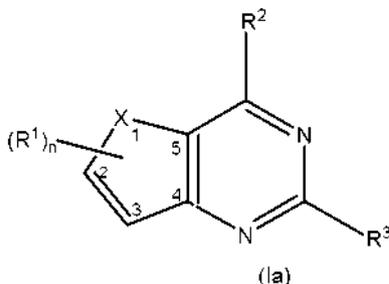
(ii) "alcoxi que está sustituido" es un grupo alcoxi que está sustituido con un grupo  $\text{R}^{20}$  como se ha definido anteriormente o con alquilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo  $\text{R}^{20}$  como se ha definido anteriormente;

(iii) un "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que está sustituido" es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido 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;

(iv) 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 anteriormente en (i), alcoxi que está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente en (ii),  $-\text{NR}_2$ ,  $-\text{N(R}'')$ -alq-OR, -alq-OR, -O-alq-OR, -alq-C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>2</sub>, -alq-Het, -N(R)-Het, -O-Het, -N(R)-C(O)-alq-OR, -C(O)-N(R)-alq-OR, -alq-S(O)<sub>2</sub>R, -N(R)-alq-OR, -alq-NR'R'' , -N(R''')-S(O)<sub>2</sub>R, S(O)<sub>2</sub>R''', -alq-N(R)-alq-OR, -S(O)<sub>2</sub>-alq-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 (iii) y que puede fusionarse en un anillo de benceno,  $-\text{COOR}$ ,  $-\text{CONR}_2$ , oxo (=O),  $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{-alq-NR}_2$  y  $-\text{CO-alq-OR}$ , donde alq 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  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NR}_2$ , 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);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

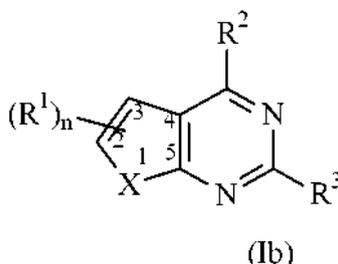
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde la pirimidina condensada es de fórmula (Ia):



donde X es S u O y  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y n son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 donde X es S.

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



donde X es S u O y  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y n son como se definen en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde  $\text{R}^2$  es un grupo morfolina.

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

2-(1H-Indazol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 Dimetilamida del ácido 4-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-sulfónico;

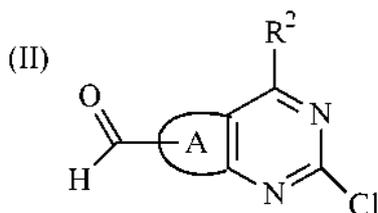
- {4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-morfolin-4-il-metanona;  
 (2-Metoxi-etil)-metilamida ácido 4-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina  
 -1-carboxílico;  
 2-[4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-*N,N*-dimetil-acetamida;
- 5  
 Dimetilamida del ácido 4-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-morfolin-4-il-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-metilamina;  
 (3-{4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-sulfonil}-propil)-dimetilamina;
- 10  
 2-[4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-2-metil-propan-1-ol;  
 1'-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-[1,4']bipiperidinilo;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 15  
 1-(2-Hidroxietil)-4-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-2-ona;  
 6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 20  
 2-(6-Fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(5-metil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina;  
 Amida del ácido 1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;
- 25  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[(3R,5S)-4-(2-metoxi-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 (2-Metoxi-etil)-metilamida del ácido 1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidina  
 -4-carboxílico;
- 30  
 Dimetilamida del ácido 1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 Metilamida del ácido 1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;
- 35  
 2-[4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-*N*-metil-isobutiramida;  
 )2-[4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-2-metil-1-pirrolidin-1-il-propan  
 -1-ona;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 40  
 1-[4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il]-2-metil-propan-2-ol;  
 Ciclopropilmetil-{1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)  
 -amina;  
 6-[4-(1-Etil-1-metoximetil-propil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfoNn-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 45  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(1-metoximetil-ciclopropil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-etil)  
 -amina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 50  
 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-metanol;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina;
- 55  
 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-piridin-2-il-amina;  
 N-{1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-2-metoxi-*N*-metil-acetamida;  
 N-{1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-*N*-metil-metanosulfonamida;  
 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(3-metoxi-propil)-metilamina;
- 60  
 6-((3S,5R)-3,5-Dimetil-4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]  
 pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(4-metoximetil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina;
- 65  
 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-tiazol-2-ilmetil  
 -amina;  
 1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-4-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-ol;  
 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-isopropil-(2-metoxi-etil)-amina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(piridin-2-iloxi)-piperidin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 60  
 N-{1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-*N*-(2-metoxi-etil)  
 -metanosulfonamida;  
 2-{1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-propan-2-ol;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(1-oxi-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 65  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-morfolin-4-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-ilmetil}-(2-metoxi-etil)-metilamina;  
 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-ilmetil}-dimetilamina;

- {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-il)-(2-metoxi-etil)-metilamina;  
 Metilamida del ácido 1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-carboxílico;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(3-metoximetil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 5 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etoxi)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 6-((3R,5S)-3,5-Dimetil-4-tiazol-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno  
 [3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(1-oxi-piridin-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 10 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il)-(3-metanosulfonil-  
 propil)-metilamina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-[4-(3-metoxi-propano-1-sulfonil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.  
 Metilamida del ácido (R)-1-[2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-carboxílico;  
 15 Metilamida del ácido (S)-1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-del  
 carboxílico;  
 6-(4-Imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-morfolin-4-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(3-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 20 {1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-il}-metanol;  
 2-{1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-etanol;  
 1-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-4-tiazol-2-il-piperidin-4-ol;  
 2-(1-Metil-1H-indazol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 2-(2-Metil-2H-indazol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 25 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-tiazol-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno [3,2-d]pirimidina;  
 1-{4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-3-fenoxi-propan-2-ol;  
 6-[4-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1 H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina;  
 6-[4-(3H-Imidazol-4-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1H-indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina;  
 2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-((2S,6R)-2,4,6-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;  
 30 {4-[2-(1H-Indazol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-1-metanosulfonil-piperazin-2-il}-metanol; y  
 2-(1H-Indazol-4-il)-6-(4-metanosulfonil-3-metoximetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

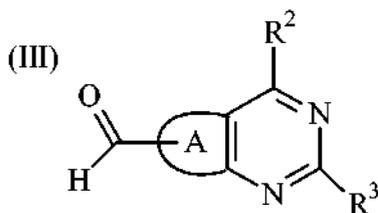
y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos libres mencionados anteriormente.

- 35 7. Un proceso para producir un compuesto como se define en la reivindicación 1 donde m es 1, proceso que comprende:

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

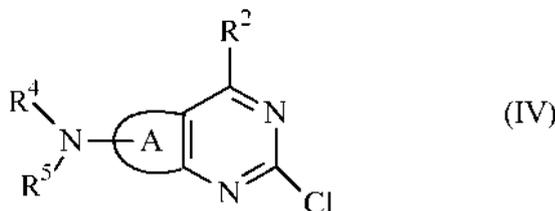


- 40 donde A y R<sup>2</sup> son como se definen en la reivindicación 1, con un ácido o éster borónico del mismo de fórmula R<sup>3</sup>B(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, en el que R<sup>3</sup> es como se define en la reivindicación 1 y cada R<sup>15</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o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



- 50 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> son como se definen 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  $\text{NHR}^4\text{R}^5$  donde  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son como se han definido anteriormente, en presencia de un agente reductor adecuado; y tratar el compuesto resultante de fórmula (IV):

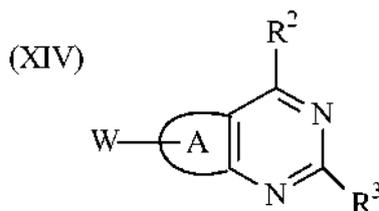


5

donde A,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son como se han definido anteriormente, con un ácido o éster borónico del mismo de fórmula  $\text{R}^3\text{B}(\text{OR}^{15})_2$ , en el que  $\text{R}^3$  es como se ha definido anteriormente y cada  $\text{R}^{15}$  es H o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o los dos grupos  $\text{OR}^{15}$  forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un grupo éster pinacolato boronato, en presencia de un catalizador de Pd.

10

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



15

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

20

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8 que comprende adicionalmente convertir el compuesto resultante de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como un ingrediente activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

25

11. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal para terapia.

12. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre cáncer, trastornos del sistema inmunitario, trastorno cardiovascular, infección viral, inflamación, trastorno de metabolismo/endocrino y trastornos neurológicos.

30