(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 562 935**

(51) Int. Cl.:

C07D 493/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2007 E 07732675 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016 EP 2035431**

(54) Título: **Tieno[3,2-d]pirimidinas como inhibidores de fosfatidilinositol-3-quinasa para el tratamiento de enfermedades cancerosas**

(30) Prioridad:

04.05.2006 GB 0608820

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.03.2016

(73) Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE 124
4070 BASEL, CH

(72) Inventor/es:

CHUCKOWREE, IRINA, S.;
FOLKES, ADRIAN, J.;
GOLDSMITH, PAUL;
HANCOX, TIMOTHY, C. y
SHUTTLEWORTH, STEPHEN, J.

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 562 935 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

Tieno[3,2-d]pirimidinas como inhibidores de fosfatidilinositol-3-quinasa para el tratamiento de enfermedades cancerosas

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

El fosfatidilinositol (denominado de aquí en adelante "PI") es uno de los numerosos fosfolípidos encontrados en las membranas celulares. En los últimos años ha quedado claro que el PI juega un papel importante en la transducción de señales intracelulares. A finales de la década de 1980, se encontró que la PI3-quinasa (PI3K) era una enzima que fosforila la posición 3 del anillo de inositol del fosfatidilinositol (D. Whitman *et al.*, 1988, *Nature*, 332, 664).

Al principio se consideró que la PI3K era una sola enzima, pero actualmente se ha aclarado que en la PI3K está presente una pluralidad de subtipos. Cada subtipo tiene su propio mecanismo para regular la actividad. Se han identificado tres clases principales de PI3K, basándose en su especificidad por el sustrato *in vitro* (B. Vanhaesebroeck, 1997, *Trend in Biol. Sci.*, 22, 267). Los sustratos para la clase I de las PI3K son PI, 4-fosfato de PI (PI4P) y 4,5-bifosfato de PI (PI(4,5)P2). La clase I de las PI3K se divide a su vez en dos grupos, la clase Ia y la clase Ib, en términos de su mecanismo de activación. La clase I de las PI3K incluye los subtipos de PI3K, *p110α*, *p110β* y *p110δ*, que transmiten señales desde receptores acoplados a la tirosina-quinasa. La clase Ib de las PI3K incluye un subtipo *p110γ* activado por un receptor acoplado a la proteína G. PI y PI(4)P se conocen como sustratos para la clase II de las PI3K. La clase II de las PI3K incluye los subtipos de PI3K, C2α, C2β y C2γ, que se caracterizan por contener los dominios C2 en el extremo C. El sustrato para la clase III de las PI3K es solamente PI.

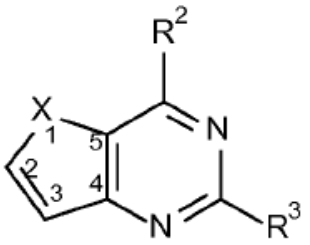
En los subtipos de PI3K, se ha investigado más ampliamente hasta la fecha el subtipo de la clase Ia. Los tres subtipos de la clase Ia son heterodímeros de una subunidad catalítica de 110 kDa y subunidades reguladoras de 85 kDa o 55 kDa. Las subunidades reguladoras contienen dominios SH_2 y se unen a residuos de tirosina fosforilados por receptores del factor del crecimiento con una actividad de tirosina-quinasa o productos oncogénicos, induciendo con ello la actividad de PI3K de la subunidad catalítica de p110 que fosforila su sustrato lipídico. Por tanto, se considera que los subtipos de la calase la están asociados a la proliferación celular y a la carcinogénesis.

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

Sumario de la invención

Actualmente se ha encontrado que una nueva clase de compuestos de pirimidina condensada son inhibidores eficaces de la PI3K con propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas similares a las de los fármacos. Los compuestos presentan mayor selectividad por la clase Ia de las PI3K que por la clase Ib.

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

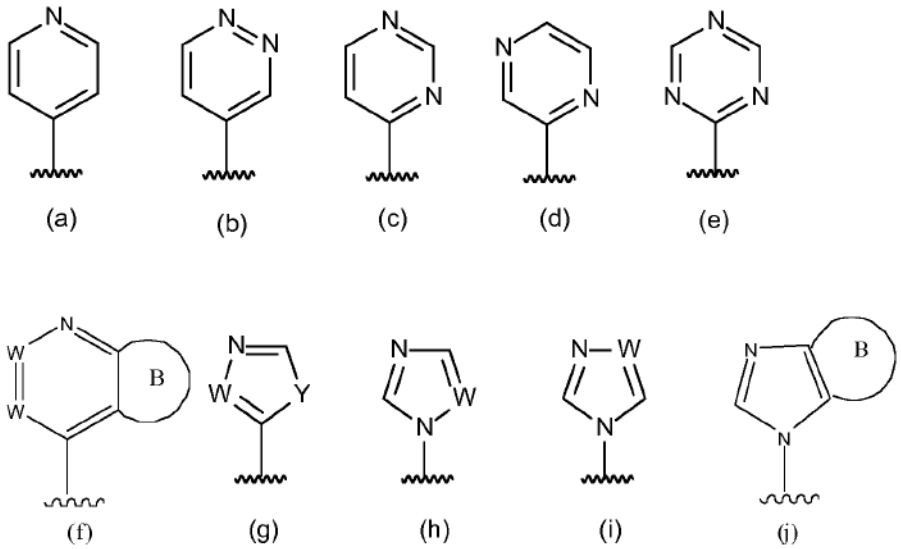


(Ia)

en donde:

X es S;

R^2 es un grupo heteroarilo seleccionado de las siguientes estructuras (a) a (j):



en donde:

cada W es, independientemente, -CH o N;

Y es N, O o S; y

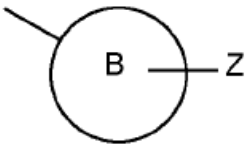
B es un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 5, 6 o 7 miembros,

cuyo grupo está sustituido o no sustituido con un grupo R^{20} o con alquilo que está sustituido o no sustituido con un grupo R^{20};

R^{20} se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxi, carbociclilo, un grupo heterocíclico que contiene N saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido antes, OH, SR, CN, nitro, NR_2, -COOR, -C(O)R, $S(O)_mR$ y $–CONR_2$, en donde cada R es H, alquilo no sustituido o cicloalquilo de C_3-C_{10} y m es 1 o 2;

y R^3 se selecciona de:

(a) un grupo de la siguiente fórmula:



en donde B es un anillo de fenilo que está sustituido o no sustituido y Z se selecciona de H, -OR, -SR, CH_2OR, -CO_2R, CF_2OH, $CH(CF_3)OH$, $C(CF_3)_2OH$, -$(CH_2)_qOR$, -$(CH_2)_qNR_2$, -$C(O)N(R)_2$, -NR_2, -NRC(O)R, -$S(O)_mN(R)_2$, -OC(O)R, $OC(O)N(R)_2$, $NRS(O)_mR$, -$RC(O)N(R)_2$, CN y -NO_2, en donde cada R se selecciona independientemente de H, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_{10} y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, estando el grupo no sustituido o sustituido, m es 1 o 2 y q es 0, 1 o 2;

(b) un grupo heteroarilo que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno en el anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O y S, siendo dicho grupo monocíclico o bicíclico y estando no sustituido o sustituido; y

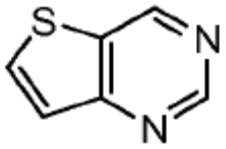
(c) un grupo que comprende un anillo de benceno que está no sustituido o sustituido y que está condensado con un grupo heteroarilo como se ha definido antes;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención proporciona además un compuesto que es una pirimidina condensada de fórmula (Ia) como se ha definido antes o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de cáncer, trastornos inmunitarios, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos del metabolismo/endocrinos y trastornos neurológicos.

Descripción detallada de la invención

El sistema de anillos abarcado por la fórmula (Ia) es:



tieno[3,2-*d*]pirimidina

Como se especifica en la presente memoria, un grupo alquilo es un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que está no sustituido o sustituido. Típicamente, es alquilo de C_1-C_{20}, por ejemplo alquilo de C_1-C_{10}, tal como alquilo de C_1-C_6. El alquilo de C_1-C_6 es típicamente alquilo de C_1-C_4. Puede ser, por ejemplo, metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-etil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$) o 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$.

Cuando un grupo alquilo está sustituido, lleva típicamente uno o más sustituyentes R^{20} seleccionados de halógeno, alcoxi, carbociclilo, un grupo heterocíclico que contienen N saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido antes, OH, SR, CN, nitro, NR_2, -COOR, -C(O)R, $S(O)_mR$ y $–CONR_2$, en donde cada R es H, alquilo no sustituido o cicloalquilo de C_3-C_{10} y m es 1 o 2. Es, por ejemplo, un grupo haloalquilo o un grupo $–alq-N(R^4)(R^5)$, en donde alq es una cadena de alquileno y R^4 y R^5 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico que contiene N saturado de 5 o 6 miembros que incluye 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionado de N, S y O, que puede estar condensado con un anillo de benceno y que está no sustituido o sustituido.

Típicamente, R^{20} se selecciona de halógeno, alcoxi, carbociclilo, un grupo heterocíclico que contienen N saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido antes, OH, CN, NR_2, -COOR y $–CONR_2$, en donde cada R es H o alquilo no sustituido como se ha definido antes. Es, por ejemplo, un grupo haloalquilo o un grupo $–alq-N(R^4)(R^5)$, en donde alq es una cadena de alquileno y R^4 y R^5 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico que contiene N saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido antes.

Un grupo alquileno es un grupo hidrocarbonado divalente saturado de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido. Típicamente, es alquileno de C_1-C_8, por ejemplo alquileno de C_1-C_6. Preferiblemente es alquileno de C_1-C_4, por ejemplo, alquileno de C_2-C_4, tal como metileno, etileno, i-propileno, n-propileno, t-butileno, s-butileno o n-butileno. También puede ser pentileno, hexileno, heptileno, octileno y sus diversos isómeros de cadena ramificada. Cuando el grupo alquileno está sustituido, está típicamente sustituido con un grupo R^{20}, como se ha definido antes.

Un grupo alquenilo es un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido que tiene uno o más enlaces dobles. Típicamente, es alquenilo de C_2-C_8, por ejemplo alquenilo de C_2-C_6, tales como alilo, butenilo, butadienilo, pentenilo o hexenilo. Cuando el grupo alquenilo está sustituido, está típicamente sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido antes o con alquilo que está no sustituido o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido antes.

Un grupo alquinilo es un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido que tiene uno o más enlaces triples. Típicamente, es alquinilo de C_2-C_8, por ejemplo alquinilo de C_2-C_6, tal como etinilo, propinilo o butinilo. Cuando el grupo alquinilo está sustituido, está típicamente sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido antes o con alquilo que está no sustituido o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido antes.

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

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

Un grupo alcoxi es típicamente alcoxi de C_1-C_6, por ejemplo, alcoxi de C_1-C_4, tales como metoxi, etoxi, i-propoxi, n-propoxi, t-butoxi, n-butoxi o s-butoxi. Está no sustituido o sustituido, por ejemplo, con un grupo R^{20} como se ha definido antes o con alquilo que está no sustituido o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido antes o con alquilo que está no sustituido o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido antes. Típicamente, está sustituido con carbociclilo, morfolino, OH, CH, NR_2, -COOR o $–CONR_2$, en donde cada R es H o alquilo no sustituido como se ha definido antes.

Un grupo carbociclilo es un anillo hidrocarbonado monocíclico saturado o no saturado no aromático, que tiene típicamente de 3 a 10 átomos de carbono, por ejemplo 5-7 átomos de carbono. Puede ser por tanto un grupo carbociclilo de 5, 6 o 7 miembros. Puede ser un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 o un grupo cicloalquilo de C_5-C_{10}, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Alternativamente, puede ser un grupo cicloalquenilo, típicamente cicloalquenilo de C_4-C_8, por ejemplo ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, ciclooctenilo o ciclooctadienilo. Un grupo carbociclilo puede estar no sustituido o sustituido, por ejemplo con un grupo R^{20} como se ha definido antes o con alquilo que está no sustituido o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido antes. Típicamente, está sustituido con alcoxi, morfolino, OH, CN, NR_2, -COOR y –$CONR_2$, en donde cada R es H o alquilo no sustituido como se ha definido antes.

Un grupo heterocíclico saturado de 5, 6 o 7 miembros puede ser un grupo heterocíclico que contiene N saturado de 5 o 6 miembros que incluye 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionado de N, S y O, que puede estar condensado con un anillo de benceno y que está no sustituido o sustituido. Se selecciona típicamente de morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, tiomorfolina, quinolina, isoquinolina, diazepano, oxazepano y tiazepano.

Cuando un grupo heterocíclico que contiene N saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido antes está sustituido, está típicamente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo 1, 2 o 3 sustituyentes, típicamente con 1 o 2 sustituyentes. Típicamente, los sustituyentes se seleccionan de alquilo que está no sustituido o sustituido, alcoxi que está no sustituido o sustituido, -NR_2, -N(R''')-alq-OR, -alq-OR, -O-alq-OR, -alq-C(O)NR_2, -C(O)NR_2, -alq-Het, -N(R)-Het, -O-Het, -N(R)-C(O)-alq-OR, -C(O)-N(R)-alq-OR, -alq-S$(O)_2$R, -N(R)-alq-OR, -alq-NR'R'', -N(R''')-S$(O)_2$R, S$(O)_2$R''', -alq-N(R)-alq-OR, -S$(O)_2$-alq-OR, un segundo grupo heterocíclico que contiene N saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido antes, un grupo heteroarilo que contiene N de 5 o 6 miembros que está no sustituido o sustituido y que puede estar condensado con un anillo de benceno, -COOR, -$CONR_2$, oxo (=O), -SO_2NR_2, -SO_2-alq-NR_2 y -CO-alq-OR, en donde: alq es una cadena de alquileno como se ha definido antes; Het es un grupo heteroarilo que contiene N de 5 o 6 miembros como se define en la presente memoria que está no sustituido o sustituido; R es H o alquilo, o cuando dos grupos R están unidos a 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 la presente memoria que está no sustituido o sustituido; cada uno de R' y R'' es independientemente H, alquilo o alcoxi; y R''' es alquilo que está no sustituido 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 la presente memoria o un grupo heteroarilo que contiene N de 5 o 6 miembros como se define en la presente memoria, estando dichos grupos heterocíclicos o heteroarilo no sustituidos o sustituidos. Pueden estar sustituidos con un grupo R^{20} como se ha definido antes o con un alquilo que está no sustituido o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido antes.

Típicamente, un grupo heterocíclico que contiene N saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido antes está sustituido con un grupo seleccionado de alquilo que está no sustituido o sustituido, alcoxi que está no sustituido o sustituido, un segundo grupo heterocíclico que contiene N saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido antes, un grupo heteroarilo que contiene N de 5 o 6 miembros que está no sustituido o sustituido y que puede estar condensado con un anillo de benceno, -COOR, -$CONR_2$, -CONR, oxo (=O), OH, -NSO_2R, -SO_2NR_2 o –$CO(CH_2)_n$OR, en donde R es H o alquilo, -NR'R'' en donde cada uno de R' y R'' es independientemente H, alquilo o alcoxi y –SO_2R''', en donde R''' es alquilo que está no sustituido o sustituido, por ejemplo NR_2 o un grupo heterocíclico que contiene N saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido antes.

Más típicamente, un grupo heterocíclico que contiene N saturado de 5 o 6 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo como se ha definido antes que está no sustituido o sustituido (por ejemplo, con R^{20} como se ha definido antes), haloalquilo como se ha definido antes, alcoxi como se ha definido antes que está no sustituido o sustituido, halógeno, hidroxi, CN, nitro, amino, oxo (=O) y –NR'R'', en donde cada uno de R' y R'' es independientemente H o alquilo.

Un grupo heterocíclico saturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O y que está no sustituido o sustituido se selecciona típicamente de tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, tetrahidrofurano y tetrahidrotiofurano.

Cuando un grupo heterocíclico saturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O está sustituido, puede estar sustituido como se ha especificado antes para un grupo heterocíclico que contiene N saturado de 5 o 6 miembros.

Un grupo heteroarilo que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno en el anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S es monocíclico o bicíclico y está no sustituido o sustituido. Típicamente, es un anillo de 5 a 12 miembros. Un grupo heteroarilo que es monocíclico es más típicamente un anillo de 5 a 7 miembros, por ejemplo un anillo de 5 a 6 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, piridin-2-ona, piridina, piridin-3-ol, imidazol, 1,3-dihidro-bencimidazolona, bencimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirazolopiridina, aminopirazolinona, imidazopiridina, pirimidina, piridazina, pirazina e isatina. Ejemplos típicos de heteroarilo en la definición de R^2 incluyen grupos piridina, pirimidina, imidazol y pirazol. Ejemplos típicos de heteroarilo en la definición de R^3 incluyen grupos indazol, indol, pirazol y tetrazol.

El grupo heteroarilo puede estar unido por medio de cualquier carbono o heteroátomo del anillo disponible. Por tanto, por ejemplo, la pirimidina puede estar unida como pirimidin-1-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-3-ilo o pirimidin-4-ilo. La piridina puede estar unida como piridin-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo. El pirrol puede estar unido como pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo o pirrol-3-ilo. El imidazol puede estar unido como imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-3-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo.

Los grupos heteroarilos pueden estar no sustituidos o sustituidos, por ejemplo con un grupo R^{20} como se ha especificado antes o con alquilo que está no sustituido o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido antes. Ejemplos típicos de sustituyentes incluyen oxo (=O), halógeno, $-NR_2$, OH, CN y $–CONR_2$.

Un grupo heteroarilo que contiene N de 5 o 6 miembros que puede estar condensado con un anillo de benceno se selecciona típicamente de pirrol, pirazol, triazol, tetrazol, indazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isooxazol, indol, isoindol, 1,3-dihidro-indol-2-ona, piridin-2-ona, piridina, piridin-3-ol, imidazol, 1,3-dihidro-bencimidazolona, bencimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirazolopiridina, aminopirazolinona, imidazopiridina, pirimidina, piridazina y pirazina. Cuando dicho grupo heteroarilo está sustituido, puede estar sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido antes o con alquilo que está no sustituido o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido antes.

En la definición (a) de R^3, el anillo de fenilo B está no sustituido (aparte del grupo Z) o está sustituido. Cuando está no sustituido, el grupo Z es el único sustituyente. Cuando está sustituido comprende típicamente, además del grupo Z, uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, CN, NO_2, OR', SR', NR'_2, C(O)R', SOR', SO_2R', $SO_2NR'_2$, NC(O)R' y CO_2R'; en donde cada R' es independientemente H o alquilo de C_1-C_6.

El grupo Z está unido a cualquier posición disponible del anillo de fenilo B. Por tanto puede estar situado en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 del anillo de fenilo. Típicamente, está unido a la posición 3 o 4. Z es más típicamente distinto de H, de tal forma que el resto –BZ sea un anillo fenilo sustituido. Un ejemplo típico de Z es un grupo OR como se ha definido antes, en particular OH. En esta realización, el grupo OR, o grupo OH, está unido típicamente a la posición 3 o 4 del anillo de fenilo B. Típicamente, -BZ es un grupo 3-hidroxifenilo o 4-hidroxifenilo, o uno de sus isósteros, distinto de un grupo indol o indazol que está no sustituido o sustituido.

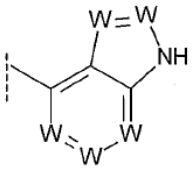
Un isóstero como se usa en la presente memoria es un grupo funcional que posee propiedades de unión que son las mismas o similares a las del grupo 3-hidroxifenilo o 4-hidroxifenilo en el contexto de la estructura de fórmula (I). Los isósteros de los grupos 3-hidroxifenilo y 4-hidroxifenilo están abarcados por las definiciones de (b) y (c) anteriores de R^3.

En la definición (b) de R^3, el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido. Si está sustituido puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo Z, R^{20} como se ha definido antes, alquilo que está no sustituido o sustituido con R^{20} como se ha definido antes, cualquier grupo especificado anteriormente como un sustituyente adicional en el anillo de fenilo B y un grupo oxo (=O). Típicamente, si está sustituido, el grupo heteroarilo está sustituido con OH, NH_2 o un grupo oxo. En una realización, el grupo heteroarilo está no sustituido.

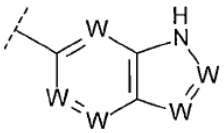
En la definición (c) de R^3, el anillo de benceno está no sustituido o sustituido. Si está sustituido, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo Z, R^{20} como se ha definido antes, alquilo que está no sustituido o sustituido con R^{20} como se ha definido antes y cualquiera de los grupos especificados anteriormente como un sustituyente adicional en el anillo de fenilo B. El grupo heteroarilo al que está condensado el anillo de benceno está no sustituido él mismo o está sustituido, por ejemplo, con un grupo Z, R^{20} o alquilo que está no sustituido o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido antes; con un grupo especificado anteriormente como una opción para un sustituyente adicional en el anillo de fenilo B; o con un grupo oxo (=O). En una realización, tanto el anillo de benceno como el grupo heteroarilo están no sustituidos.

Ejemplos de los grupos incluidos en las definiciones (b) y (c) de R^3 incluyen los grupos indazol, indol, pirrol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isooxazol, isoindol, 1,3-dihidro-indol-2-ona, piridin-2-ona, piridina, piridin-3-ol, imidazol, 1,3-dihidro-bencimidazolona, bencimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirazolopiridina, aminopirazolinona, imidazopiridina, pirimidina, piridazina, pirazina e isatina. Los ejemplos preferidos incluyen los grupos indazol, indol, pirazol y tetrazol. Estos grupos pueden estar no sustituidos o sustituidos, por ejemplo con un grupo Z, R^{20} o alquilo que está no sustituido o sustituido con un grupo R^{20} como se ha definido antes. Típicamente, estos grupos son isósteros.

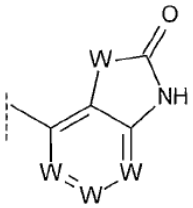
Más específicamente, los grupos incluidos en las definiciones (b) y (c) de R^3 como se han definido antes incluyen las siguientes estructuras, que son típicamente isósteros como se han definido antes:



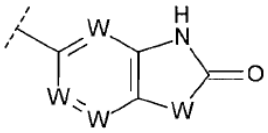
1 i



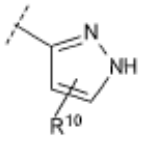
1 ii



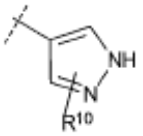
1iii



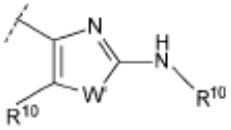
1 iv



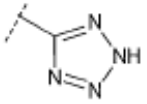
2 i



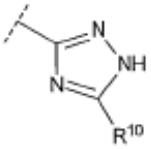
2 ii



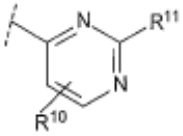
2 iii



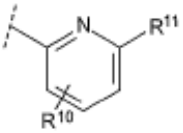
2 iv



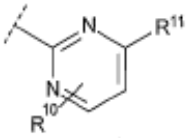
2 v



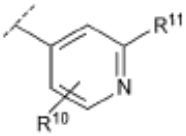
3 i



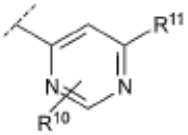
3 ii



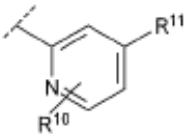
3 iii



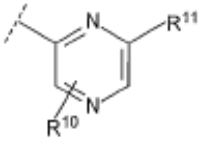
3 iv



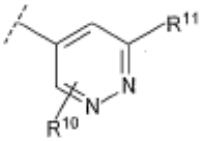
3 v



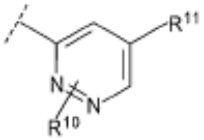
3 vi



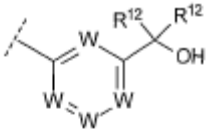
3 vii



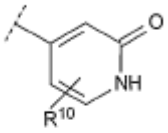
3 viii



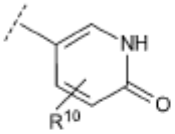
3 ix



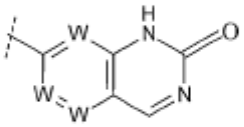
4 i



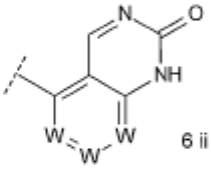
5 i



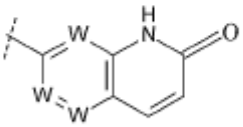
5 ii



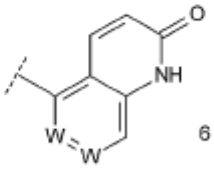
6 i



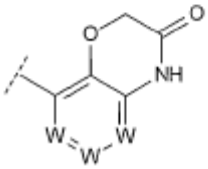
6 ii



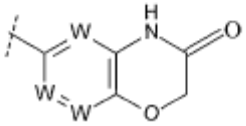
6 iii



6 iv



6 v



6 vi

en donde cada R^{10} se selecciona independientemente de H, alquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6, acilo de C_1-C_6, -C(O)NR'R'', -S(O)$_t$NR'R'', arilo, heteroarilo, sulfonilo y halógeno, en donde R' y R'' son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_6 y t es 1 o 2;

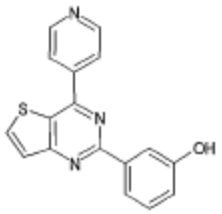
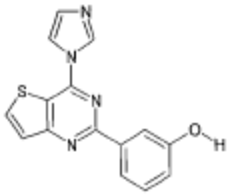
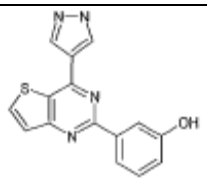
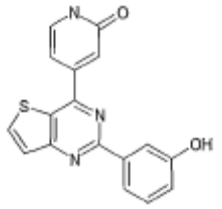
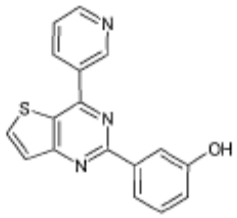
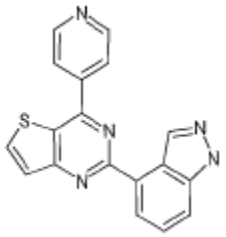
cada R^{11} se selecciona independientemente de $–OR^{10}$ y $–N(R^{10})_2$, en donde R^{10} es como se ha definido antes;

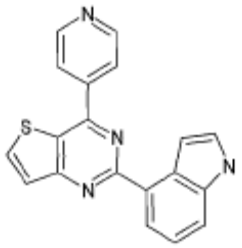
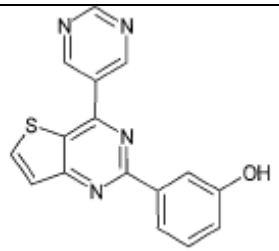
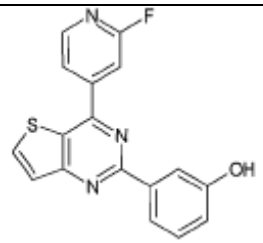
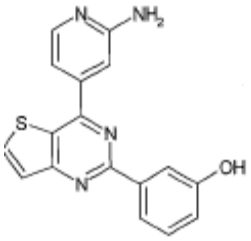
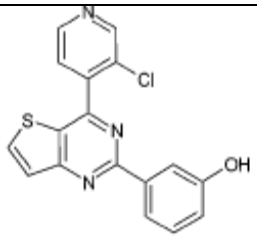
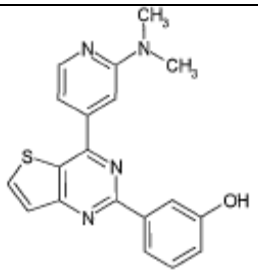
cada R^{12} es independientemente H, F o CF_3;

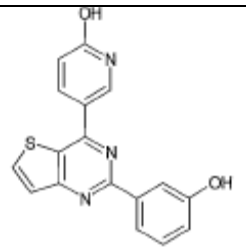
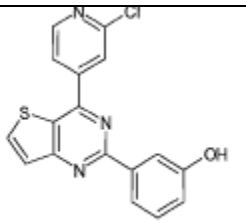
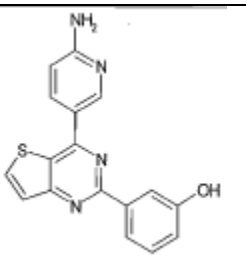
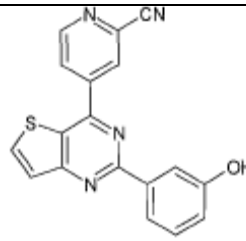
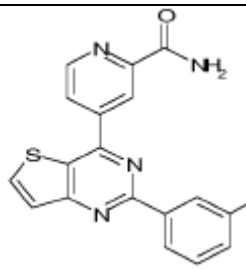
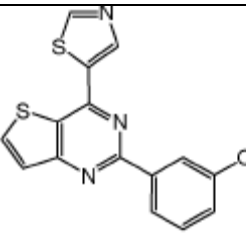
cada W se selecciona independientemente de CR^{10} y N, en donde R^{10} es como se ha definido antes;

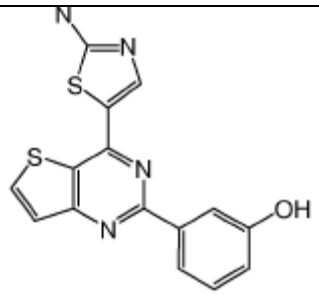
y W' se selecciona de O, S y NR^{12}, en donde R^{12} es como se ha definido antes.

Ejemplos específicos de compuestos de la invención incluyen los recogidos en la siguiente tabla:

Compuesto Nº	Estructura	Nombre
1		3-(4-Piridin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol
2		3-(4-Imidazol-1-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol
3		3-[4-(1H-Pirazol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol
4		4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona
5		3-(4-Piridin-3-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol
6		2-(1H-Indazol-4-il)-4-piridin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

7		2-(1H-Indol-4-il)-4-piridin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
8		3-(4-Pirimidin-5-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol
9		3-[4-(2-Fluoro-piridin-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol
10		3-[4-(2-Amino-piridin-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol
11		3-[4-(3-Cloro-piridin-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol
12		3-[4-(2-Dimetilamino-piridin-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol

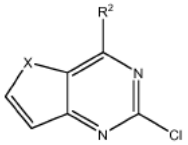
13		5-[2-(3-Hidroxi-fenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ol
14		3-[4-(2-Cloro-piridin-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol
15		3-[4-(6-Amino-piridin-3-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol
16		4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-carbonitrilo
17		Amida del ácido 4-[2-(3-hidroxi-fenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-carboxílico
18		3-(4-Tiazol-5-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol

19		3-[4-(2-Amino-tiazol-5-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la presente invención se pueden usar las formas de isómeros geométricos o tautómeros dependiendo de las clases de grupos sustituyentes y estos isómeros en formas separadas o sus mezclas. Cuando los compuestos tienen átomos de carbono asimétricos, pueden existir formas isómeras ópticas basándose en dichos átomos de carbono. En la presente invención se pueden usar todas las mezclas y formas aisladas de estos isómeros ópticos.

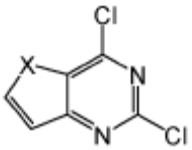
Los compuestos de la invención se pueden producir por un procedimiento que comprende como etapa final una reacción de acoplamiento de Suzuki mediada por paladio. Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para producir una pirimidina condensada de fórmula (Ia) como se ha definido antes, comprendiendo dicho procedimiento tratar un compuesto de fórmula (IIa):



(IIa)

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

Un compuesto de fórmula (IIa) como se ha definido antes se puede producir por un procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula (IIIa):

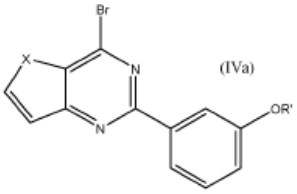


(IIIa)

en donde X es como se ha definido antes, con un ácido borónico o uno de sus ésteres de fórmula $R^2B(OR^{15})_2$, en el que R^2 es como se ha definido antes y cada uno de R^{15} es H o alquilo de C_1-C_6 o los dos grupos OR^{15} forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un grupo éster pinacolato-boronato, en presencia de un catalizador de Pd.

Un compuesto de fórmula (IIIa) se puede producir por el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 1 para un compuesto en donde X es S, o por analogía con dicho procedimiento.

Los compuestos de la invención en los que R^3 es un grupo 3-hidroxifenilo se pueden producir por un procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula (IVa):



(IVa)

en donde X es como se ha definido antes y R' es H o un grupo protector de hidroxi, con un ácido borónico o uno de sus ésteres de fórmula $R^2B(OR^{15})_2$, en el que R^2 es como se ha definido antes y cada uno de R^{15} es H o alquilo de C_1-C_6 o los dos grupos OR^{15} forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un grupo éster pinacolato-boronato, en presencia de un catalizador de Pd.

Cuando R' es un grupo protector de hidroxi, el procedimiento comprende además eliminar el grupo protector por cualquier medio adecuado. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo t-butildimetilsililo, se elimina típicamente por tratamiento del compuesto protegido con TBAF en tetrahidrofurano.

Un compuesto de fórmula (IVa) se puede producir por el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 2 para un compuesto en donde X es S, o por analogía con dicho procedimiento.

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

Los ejemplos de grupos protectores de hidroxi son conocidos en la técnica, por ejemplo como se ha descrito en "*Protective Groups for Organic Chemistry*", Third Edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999. Por ejemplo, un grupo hidroxi puede ser protegido como un acetal, un acetal sustituido, un éster, un xantato, un éter o un silil-éter. El acetal es preferiblemente tetrahidropirano. El silil-éter es preferiblemente trimetilsilil-éter, t-butil-dimetilsilil-éter, triiso-propilsilil-éter o t-butildifenilsilil-éter. Los grupos protectores se eliminan por técnicas convencionales.

Una sal farmacéuticamente aceptable de una pirimidina condensada de la invención se puede preparar usando técnicas convencionales. Típicamente, el procedimiento comprende tratar la tienopirimidina de fórmula (I) como se ha definido antes con un ácido adecuado en un disolvente adecuado. Igualmente, una sal se puede convertir en el compuesto libre por métodos convencionales.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, 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 etanosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico. Típicamente, la sal es un mesilato, un hidrocloruro, un fosfato, un bencenosulfonato o un sulfato. Más típicamente, la sal es un mesilato o un hidrocloruro.

Las sales, por ejemplo sales con cualquiera de los ácidos inorgánicos u orgánicos antes mencionados, pueden ser mono-sales o bis-sales. Así, por ejemplo, la sal mesilato puede ser el mono-mesilato o el bis-mesilato.

Las pirimidinas condensadas de la invención y sus sales pueden existir como hidratos o solvatos.

En ensayos biológicos se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son inhibidores de la PI3-quinasa. Los compuestos son típicamente más selectivos por la clase Ia de las PI3-quinasas que por la clase Ib. Un compuesto de la presente invención se puede usar por tanto como inhibidor de la PI3-quinasa, en particular de una clase Ia de la PI3-quinasa. Por consiguiente, un compuesto de la presente invención se puede usar para tratar una enfermedad o trastorno que tenga como origen el crecimiento, función o comportamiento anómalo de las células. Dicho crecimiento, función o comportamiento anómalo de las células se asocia típicamente a la PI3-quinasa. Ejemplos de dichas enfermedades y trastornos están recogidos por Drees *et al.*, en *Expert Opin. Ther. Patents* (2004) 14(5):703-732. Estos incluyen cáncer, trastornos inmunitarios, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos del metabolismo/endocrinos y trastornos neurológicos. Ejemplos de trastornos del metabolismo/endocrinos incluyen diabetes y obesidad.

Ejemplos de cánceres que se pueden tratar con los presentes compuestos incluyen leucemia, tumores cerebrales, cáncer renal, cáncer gástrico y cáncer de piel, de vejiga, de mama, de útero, de pulmón, de colon, de próstata, de ovario y de páncreas. Por tanto un paciente humano o animal que padezca un trastorno inmunitario, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastorno del metabolismo/endocrino o trastorno neurológico se puede tratar con un método que comprende la administración a dicho paciente de un compuesto de la presente invención como se ha definido antes. Con ello el estado del paciente puede mejorar o recuperarse.

Las enfermedades y estados tratables de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, aunque sin limitación, cáncer, ictus, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad viral, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, una enfermedad relacionada con hormonas, estados asociados con trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, trastorno destructivos de los huesos, enfermedades proliferantes, enfermedades infecciosas, estados asociados con la muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (LMC), enfermedad hepática, estados patológicos inmunitarios que implican activación de los linfocitos T y trastornos del sistema nervioso central (SNC) en un paciente. En una realización se trata un

paciente humano con un compuesto de la invención como se ha definido antes y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto de la invención está presente en una cantidad que inhibe detectablemente la actividad de la PI3-quinasa.

Los cánceres que pueden ser tratados de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, aunque sin limitación, de mama, de ovarios, del cuello de la matriz, de próstata, de testículos, del tracto génitourinario, de esófago, de laringe, glioblastoma, neuroblastoma, de estómago, de piel, queratoacantoma, de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, de hueso, de colon, adenoma, de páncreas, adenocarcinoma, de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y de los conductos biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, de células pilosas, de la cavidad bucal y de la faringe (oral), de labios, de lengua, de boca, de faringe, de intestino delgado, de colon-recto, de intestino grueso, de recto, de cerebro, del sistema nervioso central, de Hodgkins y leucemia.

Las enfermedades cardiovasculares que se pueden tratar de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, aunque sin limitación, restenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva.

Las enfermedades neurodegenerativas que se puede tratar de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, aunque sin limitación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntintong e isquemia cerebral y enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, neurotoxicidad por glutamato e hipoxia.

Las enfermedades inflamatorias que se pueden tratar de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, aunque sin limitación, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto y reacciones de hipersensibilidad retardada.

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

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

Típicamente una dosis para tratar pacientes humanos puede variar de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de la invención. Una dosis típica puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Una dosis puede ser administrada una vez al día (QID), dos veces al día (BID) o más frecuentemente, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, que incluyen absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden influir en el régimen de dosificación y administración. Cuando se administra por vía oral, la píldora, la cápsula o el comprimido pueden ser ingeridos diariamente o menos frecuentemente durante un periodo especificado de tiempo. El régimen puede ser repetido en varios ciclos de terapia.

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

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

Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclados con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz, almidón de patata, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, por

ejemplo, almidón de maíz, ácido algínico, alginatos o almidón-glicolato de sodio; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; agentes lubricantes, por ejemplo sílice, estearato de magnesio o de calcio, ácido esteárico o talco: mezclas efervescentes; materias colorantes, edulcorantes, agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbato o lauril-sulfato. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden ser recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la disgregación y adsorción en el tracto gastrointestinal y por tanto proporcionar una acción prolongada durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material para retraso del tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Dichas preparaciones se pueden fabricar de manera conocida, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezclamiento, granulación, formación de comprimidos, recubrimiento con azúcar o recubrimientos con película.

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

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de puesta en suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfátidos naturales, por ejemplo, lecitina, o productos de compensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo poli(estearato de oxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxiteilensorbitan.

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

Las suspensiones oleosas pueden ser formuladas poniendo en suspensión el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo, o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico.

Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los mencionados antes, y agentes aromatizantes proporcionando una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden ser conservadas por adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, una agente de puesta en suspensión, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de puesta en suspensión se ilustran con ejemplos con los ya citados antes. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones del tipo aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o sus mezclas. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma arábiga, o goma de tragacanto, fosfátidos naturales, 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 condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitan. La emulsión puede contener también 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 vehículos solamente productos, por ejemplo sorbitol, que no se metaboliza a glucosa o que solamente se metaboliza a glucosa en una cantidad muy pequeña.

Dichas formulaciones pueden contener también un anti-emulsionante, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

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

Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente como disolvente o medio de puesta en suspensión aceites fijos estériles. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono- o di-

glicéridos sintéticos. Además encuentran uso en la preparación de inyectables ácidos grasos, tales como ácido oleico;

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

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

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

F) Por vía vaginal, en forma de óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización (esprays) que contienen además del ingrediente activo dichos vehículos que se sabe que son apropiados en la técnica.

Se pueden producir preparaciones de liberación prolongada de un compuesto de la invención. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación prolongada incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de Fórmula Ia o Ib, estando dichas matrices en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación prolongada incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (Patente de EE.UU. Nº 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-L-glutamato de etilo, copolímeros no degradables de etileno-acetato de vinilo, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico, tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y poli-D-(-)-ácido-3-hidroxibutírico.

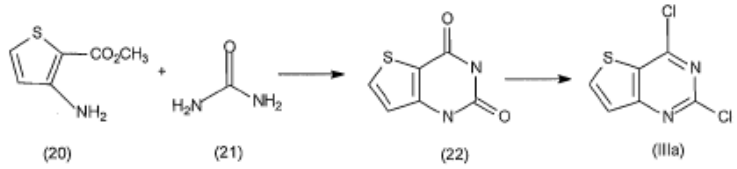
Un compuesto de la invención se puede emplear solo o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria, tal como un trastorno hiperproliferante (por ejemplo, cáncer). En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención se combina en una formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación como terapia de combinación, con un segundo compuesto que tenga propiedades anti-hiperproliferantes o que sea útil para tratar un trastorno hiperproliferante (por ejemplo, cáncer). El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación tiene preferiblemente actividades complementarias para el compuesto de la invención, de tal modo que no se afecten adversamente entre sí. Dichos compuestos están presentes adecuadamente en combinación en cantidades que son eficaces para el fin destinado. En una realización, una composición de esta invención comprende un compuesto de la invención, en combinación con un agente quimioterapéutico, tal como se ha descrito en la presente memoria.

La terapia de combinación se puede administrar en régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra de modo secuencial, la combinación se puede administrar en dos o más veces. La administración combinada incluye co-administración usando formulaciones separadas o una sola formulación farmacéutica y administración consecutiva en cualquier orden, en donde preferiblemente hay un periodo de tiempo mientras ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

Las dosis adecuadas para cualquiera de los agentes co-administrados son las usadas actualmente y pueden ser disminuidas debido a la acción combinada (sinergia) del agente recientemente identificado y otros agentes o tratamientos quimioterapéuticos.

La invención se describirá adicionalmente en los Ejemplos que siguen:

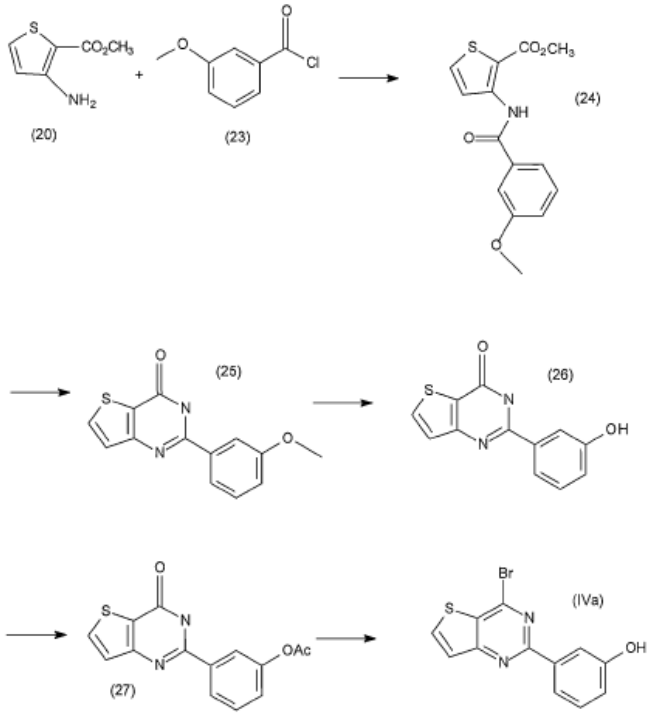
Ejemplo de referencia 1: **2,4-Dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina**



Una mezcla de 3-amino-2-tiofenocarboxilato de metilo (20) (13,48 g, 85,85 mmol) y urea (21) (29,75 g, 5 equivalentes) se calentó a 190ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción caliente se vertió luego sobre solución de hidróxido de sodio y se retiró por filtración el material insoluble. La mezcla se acidificó luego (HCl, 2N) proporcionando 1H-tieno[3,2-d]pirimidin-2,4-diona (22) en forma de un precipitado blanco que se recogió por filtración y se secó al aire (9,49 g, 66%).

Una mezcla de 1H-tieno[3,2-d]pirimidin-2,4-diona (22) (9,49 g, 56,49 mmol) y oxicloruro de fósforo (150 mL) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego y se vertió sobre hielo/agua con agitación enérgica proporcionando un precipitado. La mezcla se filtró luego proporcionando 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina,(IIIa), en forma de un sólido blanco (8,68 g, 75%),

Ejemplo de referencia 2: **3-(4-Bromo-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol**



24: Éster metílico del ácido 3-(3-metoxi-benzoilamino)-tiofeno-2-carboxílico.

A una solución de 3-amino-2-tiofenocarboxilato de metilo, 20, (8,0 g) en acetonitrilo (100 mL) se añadió carbonato de potasio (7,73 g) seguido por cloruro de *m*-anisoilo, 23, (7,51 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo, luego se enfrió y se diluyó con agua. Posteriormente se recogió el éster metílico del ácido 3-(3-metoxi-benzoilamino)-tiofeno-2-carboxílico, 24, (12,78 g) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 3,89 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,12 (dd, 1H, *J*=2,2, 8,4), 7,42 (t, 1H, *J*=7,9), 7,54 (d, 1H, *J*=5,5), 7,58 (m, 1H), 8,29 (d, 1H, *J*=5,5), 11,17 (s, ancho, 1H).

25: 2-(3-Metoxi-fenil)-3H-tieno[3,2-d]-pirimidin-4-ona

Se añadió éster metílico del ácido 3-(3-metoxi-benzoilamino)-tiofeno-2-carboxílico, 24, (12,78 g) a metanol (200 mL) previamente saturado con amoníaco. La mezcla se colocó en un reactor de bomba, y se calentó hasta 100ºC durante 2 días. A continuación el disolvente se retiró a vacío y el residuo resultante se puso en suspensión en isopropanol (250 mL); luego se añadió solución de hidróxido de sodio 2M (83 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego y se acidificó a pH 1. Se recogió 2-(3-metoxi-fenil)-3H-tieno[3,2-d]-pirimidin-4-ona, 25, (12,16 g) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) 3,86 (s, 3H), 7,14 (dd, 1H, *J*=2,2, 8,2), 7,45 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, *J*=7,8), 8,22 (d, 1H, *J*=5,2), 12,70 (s ancho, 1H).

26: 2-(3-Hidroxi-fenil)-3H-tieno[3,2-d]-pirimidin-4-ona

Una mezcla agitada de 2-(3-metoxi-fenil)-3H-tieno[3,2-d]-pirimidin-4-ona, 25, (12,59 g, 48,7 mmol) en ácido acético (75 mL) y ácido bromhídrico (75 mL de una solución acuosa al 48%) se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción enfriada se vertió sobre hielo (500 mL) y se agitó hasta que todo el hielo se hubo fundido. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a vacío para dar 2-(3-hidroxi-fenil)-3H-tieno[3,2-d]-pirimidin-4-ona, 26, en forma de un sólido gris (10,95 g, 92%).

^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) 6,87 (m, 1H), 7,23 (t, 1H, *J*=8,0), 7,36 (d, 1H, *J*=5,2), 7,45 (m, 2H), 8,13 (d, 1H, *J*=5,2), 9,67 (s ancho, 1H), 12,52 (s ancho, 1H).

27: Éster 3-(4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenílico del ácido acético.

Una mezcla de 2-(3-hidroxi-fenil)-3H-tieno[3,2-d]-pirimidin-4-ona. 26, (10,95 g, 44,8 mmol), KOAc (6,6 g, 67,2 mmol) y Ac_2O (16,5 mL, 0,175 mol) en MeCN (150 mL) se calentó a la temperatura de reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió sobre agua (500 mL) y el precipitado resultante se recogió por filtración. Este se lavó

luego con agua y se secó proporcionando el éster 3-(4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenílico del ácido acético, 27, en forma de un sólido gris (10,87 g, 85%).

^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) 2,32 (s, 3H), 7,36 (dd, 1H, *J*=2,0, 8,0), 7,47 (d, 1H, *J*=5,2), 7,59 (d, 1H, *J*=8,0), 7,93 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, *J*=7,9), 8,22 (d, 1H, J=5,2), 12,75 (s ancho, 1H).

IVa: 3-(4-Bromo-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol

A una mezcla agitada del éster 3-(4-oxo-3,4-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenílico del ácido acético, 27, (1,72 g, 6,0 mmol) en MeCN (25 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió $POBr_3$ (8,6 g, 30 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se sofocó vertiéndola sobre agua/hielo (200 mL) y la capa acuosa se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ sólido. El precipitado formado se recogió por filtración y se secó. El sólido de color canela resultante (1,6 g) se disolvió en THF/MeOH (1:1 v/v, 20 mL). Se añadió K_2CO_3 (1,76 g, 12,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 mL), se acidificó a pH 3-4 con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2x100 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se concentraron y purificaron por cromatografía de desarrollo rápido (hexanos/EtOAc 70:30 como eluyente) proporcionando el compuesto del epígrafe, IVa, en forma de un sólido incoloro (0,76 g, 41%).

Ejemplo de referencia 3: **4-Bromo-2-[3-(1,1,2,2-tetrametil-propilsilaniloxi)-fenil]-tieno[3,2-d]pirimidina**

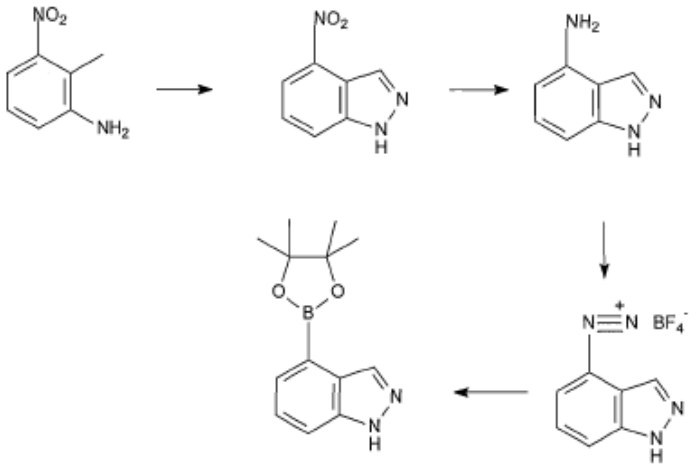
Un derivado del compuesto (IV) protegido en el grupo hidroxi, producido como se ha descrito en el Ejemplo de referencia 2, se preparó como sigue.

A una solución de 3-(4-bromo-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol (IVa), (240 mg) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se añadió TBDMSCl (350 mg) seguido por imidazol (180 mg). La mezcla de reacción se calentó hasta 50ºC durante 16 horas. Después de enfriamiento, la mezcla se diluyó con agua, se extrajo con éter, se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se purificó usando cromatografía de desarrollo rápido proporcionando el compuesto del epígrafe, (278 mg).

Ejemplo de referencia 4: **4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol**

Un éster del ácido borónico de fórmula $R^3B(OR^{15})_2$, en que R^3 es un grupo indazol y los dos grupos OR^{15} juntos forman un grupo pinacolato se produjo por las siguientes dos estrategias de síntesis:

Procedimiento 1



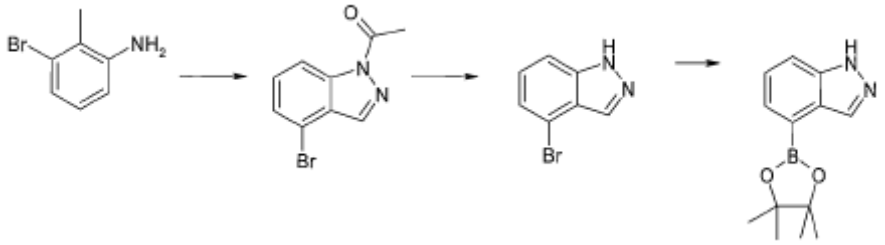
A una solución de 2-metil-3-nitroanilina (2,27 g, 14,91 mmol) en ácido acético (60 mL) se añadió una solución de nitrito sódico (1,13 g, 1,1 eq.) en agua (5 mL). Después de 2 horas, la solución de color rojo intenso se vertió sobre hielo/agua y el precipitado se recogió por filtración proporcionando 4-nitro-1H-indazol (1,98 g, 81%).

Una mezcla de 4-nitro-1H-indazol (760 mg, 4,68 mmol), paladio sobre carbón (catalizador al 10%) y etanol (30 mL) se agitó bajo la presión de una botella de nitrógeno durante cuatro horas. La mezcla de reacción se filtró luego a través de Celite, y el disolvente se retiró a vacío proporcionando 1H-indazol-4-ilamina (631 mg, 100%).

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 6M (7,2 mL) a un temperatura por debajo de 0ºC. Después de agitar durante 30 minutos se añadió tetrafluoroborato sódico (724 mg). La mezcla de reacción llegó a ser muy espesa y se filtró y lavó brevemente con agua proporcionando la sal tetrafluoroborato de 1H-indazol-4-diazonio (218 mg, 20%) en forma de un sólido de color roro intenso.

Se purgó metanol seco (4 mL) con argón durante 5 minutos. A esto se añadió la sal tetrafluoroborato de 1H-indazol-4-diazonio (218 mg, 0,94 mmol), bis-pinacolato-diboro (239 mg, 1,0 eq.) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (20 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas y luego se filtró a través de Celite. El residuo se purificó usando cromatografía de desarrollo rápido obteniéndose el compuesto deseado del epígrafe (117 mg).

Procedimiento 2



A una solución de 3-bromo-2-metil-anilina (5,0 g, 26,9 mmol) en cloroformo (50 mL) se añadió acetato de potasio (1,05 eq. 28,2 mmol, 2,77 g). Se añadió anhídrido acético (2,0 eq., 53,7 mmol, 5,07 mL) con enfriamiento simultáneo con agua/hielo. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 10 minutos, después de lo cual se formó un sólido gelatinoso blanco. Luego se añadió 18-corona-6 (0,2 eq., 5,37 mmol, 1,42 g) seguido por nitrito de *iso*-amilo (2,2 eq., 59,1 mmol, 7,94 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y se repartió entre cloroformo (3 x 100 mL) y solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (100 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 mL), se separaron y se secaron ($MgSO_4$).

El producto en bruto se evaporó sobre sílice y se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc-gasolina al 20%→40% dando 1-(4-bromo-indazol-1-il)-etanona (A) (3,14 g, 49%) en forma de un sólido de color naranja y 4-bromo-1H-indazol (B) (2,13 g, 40%) en forma de un sólido de color naranja claro.

A: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 2,80 (3H, s), 7,41 (1H, t, *J*=7,8Hz), 7,50 (1H, d, *J*=7,8Hz), 8,15 (1H, s), 8,40 (1H, d, *J*=7,8Hz).

B: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 7,25 (1H, t, *J*=7,3Hz), 7,33 (1H, d, *J*=7,3Hz), 7,46 (1H, d, J=7,3Hz), 8,11 (1H, s), 10,20 (1H, s ancho).

A una solución de 1-(4-bromo-indazol-1-il)-etanona (3,09 g, 12,9 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió HCl acuoso 6N (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. El MeOH se evaporó y la mezcla se repartió entre EtOAc (2 x 50 mL) y agua (50 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 mL), se separaron y secaron ($MgSO_4$). El disolvente se retiró por evaporación bajo presión reducida para dar 4-bromo-1H-indazol (2,36 g, 93%).

A una solución de 4-bromo-1H-indazol (500 mg, 2,54 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,5 eq., 3,81 mmol) en DMSO (20 mL) se añadió acetato de potasio (3,0 eq., 7,61 mmol, 747 mg: secado con una pistola de secado) y $PdCl_2(dppf)_2$ (3% en moles, 0,07 mmol, 62 mg). La mezcla se desgasificó con argón y se calentó a 80ºC durante 40 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se repartió entre agua (50 mL) y éter (3 x 50 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 mL), se separaron y se secaron ($MgSO_4$). El material en bruto se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc-gasolina al 30%→40% dando una mezcla 3:1 inseparable de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (369 mg, 60%) e indazol (60 mg, 20%); esta se aisló en forma de una goma amarilla que solidificó por reposo proporcionando un sólido blancuzco.

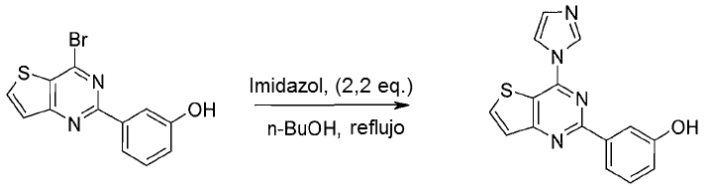
^{1}H RMN (400 MHz, d_6-DMSO) 1,41 (12H, s), 7,40 (1H, dd, *J*=8,4Hz, 6,9Hz), 7,59 (1H, d, *J*=8,4Hz), 7,67 (1H, d, *J*=6,9Hz), 10,00 (1H, s ancho), 8,45 (1H, s) e indazol: 7,40 (1H, t), 7,18 (1H, t, *J*=7,9Hz), 7,50 (1H, d, *J*=9,1Hz), 7,77 (1H, d, *J*=7,9Hz), 8,09 (1H, s). Impureza a 1,25.

Ejemplo 1: **3-(4-piridin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol**

Una mezcla de 4-bromo-2-[3-(1,1,2,2-tetrametil-propilsilaniloxi)-fenil]tieno[3,2-d]pirimidina, (72 mg), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (52 mg), carbonato de sodio (57 mg), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,1 eq.), tolueno (2 mL), etanol (1 mL) y agua (0,5 mL) se calentó hasta 130ºC durante 5 minutos por irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y el disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó usando cromatografía de desarrollo rápido proporcionando 4-piridin-4-il-2-[3-(1,1,2,2-tetrametil-propilsilaniloxi)-fenil]-tieno[3,2-d]pirimidina (67 mg).

El residuo se disolvió en THF y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 0,1 M en THF, 0,22 mL). Después de 1 hora la mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó usando cromatografía de desarrollo rápido proporcionando el compuesto del epígrafe (1) (11 mg).

Ejemplo 2: **3-(4-Imidazol-1-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol**



Una solución agitada de 3-(4-bromo-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol (92 mg; 0,3 mmol) e imidazol (45 mg; 0,66 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se calentó a 105ºC durante 3 días tras lo cual había precipitado un sólido blanco. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (2 mL), MeOH (2 mL) y luego se secó dando el compuesto del epígrafe (2) en forma de un sólido blanco (63 mg; 71%).

^{1}H RMN: (DMSO): 6,95 (1H, dd, *J*=8,0 y 1,8), 7,34-7,38 (2H, m), 7,80 (1H, d, *J*=5,4), 7,99-8,02 (2H, m), 8,17 (1H, s), 8,67 (1H, d, J=5,4), 8,79 (1H, s), 9,64 (1H, s ancho). MS: (ESI+): MH+ 295 (38%).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ_H 6,95 (1H, d, *J*=8,0Hz), 7,48 (1H, t, *J*=8,0Hz), 7,81 (1H, d, *J*=3,5Hz), 8,04-8,07 (2H, m), 8,22 (2H, d, *J*=4,5Hz), 8,63 (1H, d, *J*=3,5Hz), 8,93 (2H, d, *J*=4,5Hz), 9,62 (1H, s).(ESI+): MH+ 306.

Ejemplo 3: **Otros compuestos de la invención**

Se prepararon los siguientes compuestos del mismo modo que el compuesto del Ejemplo 1, excepto que a partir del 3-(4-bromo-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol, usando el ácido borónico/éster boronilato apropiado. La etapa final en la preparación del compuesto del Ejemplo 1, que implica TBAF, no se empleó en la síntesis de los compuestos escritos en letra negrita siguientes:

5: 3-(4-Piridin-3-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ_H 6,92-6,95 (1H, m), 7,36 (1H, t, *J*=7,8Hz), 7,72-7,75 (1H, m), 7,80 (1H, d, *J*=5,5Hz), 8,03-8,05 (2H, m), 8,61-8,65 (2H, m), 8,85-8,86 (1H, m), 9,44-9,45 (1H, m), 9,61 (1H, s ancho). (ESI+): MH+ 306.

3: 3-[4-(1H-Pirazol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol.

Este compuesto se preparó usando éster *terc.*butílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxólico; la eliminación del grupo protector BOC se consiguió durante la etapa de acoplamiento cruzado de Suzuki.

^{1}H RMN (400 MHz. DMSO-d_6) δ_H 6,90 (1H, dd), 7,32 (1H, t, *J*=6,5Hz), 7,69 (1H, d, *J*=5,4Hz), 8,03-8,06 (2H, m), 8,50 (1H, d, *J*=5,5Hz), 8,45-8,63 (2H, s ancho), 9,55 (1H, s ancho), 13,60 (1H, s ancho). (ESI+): MH+ 295.

8: 3-(4-Pirimidin-5-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ_H 6,93-6,96 (1H m), 7,36 (1H, t, *J*=8,1Hz), 7,82 (1H, d, *J*=5,5Hz), 8,04-8,06 (2H, m), 8,66 (1H, d, *J*-5,5Hz), 9,47 (1H, s), 9,61 (1H, s ancho), 9,62 (2H, s). (ESI+): MH+ 307.

9: 3-[4-(2-Fluoro-piridin-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ_H 6,93-6,96 (1H, m), 7,37 (1H, t, *J*=8,1Hz), 7,83 (1H, d, *J*=5,5Hz), 7,94 (1H, s), 8,03-8,05 (2H, m), 8,15-8,17 (1H, m), 8,60 (1H, d, *J*=5,3Hz), 8,66 (1H, d, *J*=5,5Hz), 9,63 (1H, s ancho). (ESI+): MH+ 324.

11: 3-[4-(3-Cloro-piridin-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol.

^{1}H RMN (400MHZ, DMSO-d_6) δ_H 6,91-6,93 (1H, m), 7,32-7,36 (1H, m), 7,81 (1H, d, *J*=5,4Hz), 7,86 (1H, d, *J*=4,9Hz)7,93-7,95 (2H, m), 8,61 (1H, d, *J*=5,4Hz), 8,81 (1H, d, J=4,9Hz), 8,96 (1H, s), 9,59 (1H, s). (ESI+): MH+ 322

14: 3-[4-(2-Cloro-piridin-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ_H 6,95 (1H, d, *J*=8,3Hz), 7,38 (1H, t, *J*=8,1Hz), 7,82 (1H, d, *J*=5,5Hz), 8,01-8,04 (2H, m), 8,20-8,22 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,67 (1H, d, *J*=5,5Hz), 8,78 (1H, d, *J*=5,2Hz), 9,62 (1H, s). (ESI+): MH+ 340.

Ejemplo 4: **Derivatización de compuestos de los ejemplos previos**

Los siguientes compuestos se prepararon derivatizando los compuestos descritos en los ejemplos previos.

4: 4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona

Una mezcla de 3-[4-(2-Fluoro-piridin-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol (60 mg), HCl acuoso (2 M, 2 mL) y 1,4 - dioxano (2 mL) se calentó a reflujo durante 24 horas. Tras enfriamiento, se formó un precipitado; éste se recogió por filtración y se lavó con agua y éter proporcionando el compuesto del epígrafe (50 mg).

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ_H 6,92-6,98 (2H, m), 7,11 (1H, s), 7,36 (1H, t, *J*=7,8Hz), 7,68 (1H, d, *J*=6,6Hz), 7,80 (2H, 1H, d, *J*=5,5Hz), 8,00-8,03 (2H, m), 8,61 (1H, d, *J*=5,5Hz), 9,61 (1H, s), 12,00 (1H, s ancho). (ESI+): MH+ 322.

13: 5-[2-(3-Hidroxi-fenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ol

De un modo similar a **4** anterior, el 5-[2-(3-hidroxi-fenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-piridin-2-ol se preparó a partir de 3-[4-(6-fluoro-piridin-3-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol.

^{1}H RMN (400MHZ, DMSO-d_6) δ_H 6,63 (1H, d, *J*=9,5HZ), 6,91 (1H, d, *J*=9,5HZ), 7,35 (1H, t, *J*=7,9HZ), 7,72 (1H, d, *J*=5,4Hz), 7,98-8,02 (2H, m), 8,38-8,42 (2H, m), 8,53 (1H, d, *J*=3,5Hz), 9,56 (1H, s), 12,20 (1H, s ancho). (ESI+): MH+ 322.

12: 3-[4-(2-Dimetilamino-piridin-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol

Una mezcla de 3-[4-(2-fluoro-piridin-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol) (60 mg), hidrocloruro de dimetilamina (151 mg), trietilamina (0,31 mL) y 1,4-dioxano (3 mL) se calentó a 130ºC en un tubo herméticamente cerrado. Después de calentar durante 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó usando cromatografía de desarrollo rápido dando el compuesto del epígrafe (40 mg).

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ_H 3,16 (6H, s), 6,91-6,95 (1H, m), 7,31-7,39 (3H, m), 7,79 (1H, d, *J*=3,5Hz), 8,01-8,03 (2H, m), 8,38 (1H, d, *J*=5,5Hz), 8,60 (1H, d, *J*=5,5Hz), 9,60 (1H, s). (ESI+): MH+ 349.

15: 3-**[4-(6-Amino-piridin-3-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol**

De un modo similar a **12**, el 3-[4-(6-amino-piridin-3-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol se preparó por tratamiento de 3-[4-(6-fluoro-piridin-3-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol con amoniaco acuoso en un tubo herméticamente cerrado,

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ_H 6,69 (1H, d, *J*=8,8Hz), 6,73 (2H, s ancho), 6,91 (1H, d, *J*=8,5Hz), 7,32 (1H, t, *J*=7,8Hz), 7,70 (1H, d, *J*=5,5Hz), 8,00-8,03 (2H, m), 8,36 (1H, dd, *J*=8,8Hz, 2,5Hz), 8,50 (1H, d, *J*=5,5Hz), 8,95 (1H, d, *J*=2,5Hz), 9,55 (1H, s). (ESI+): MH+ 321.

10: 3-**[4-(2-Amino-piridin-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol**

También de un modo similar, el 3-[4-(2-amino-piridin-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol se preparó por tratamiento de 3-[4-(2-fluoro-piridin-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol con amoniaco acuoso en un tubo herméticamente cerrado.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ_H 6,35 (2H, s ancho), 6,93-6,95 (1H, m), 7,25-7,28 (2H, m), 7,34-7,38 (1H, m), 7,77, (1H, d, *J*=5,5Hz), 8,01-8,03 (2H, m), 8,20 (1H, d, *J*=5,2Hz), 8,59 (1H, d, *J*=5,5Hz), 9,61 (1H, ancho). (ESI+): MH+ 322,

16: 4-[2-(3-Hidroxi-fenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]- piridina-2-carbonitrilo

Una mezcla de 3-[4-(2-cloro-piridin-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol (90 mg), cianuro de sodio (26 mg), bromuro de níquel (II) (58 mg) y NMP se calentó bajo irradiación de microondas a 200ºC durante 30 minutos. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y el precipitado se recogió por filtración. El compuesto del epígrafe se aisló por cromatografía en columna de desarrollo rápido (31 mg).

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ_H 6,95 (1H, d, *J*=8,0Hz), 7,38 (1H, t, *J*=7,8Hz), 7,84 (1H, d, *J*=5,5Hz), 8,04-8,09 (2H, m), 8,51 (1H, d, *J*=5,0Hz), 8,70 (1H, d, *J*=5,5Hz), 8,79 (1H, s), 9,10 (1H, d, *J*=5,2Hz), 9,62 (1H, s). (ESI+): MH+ 331,

17: Amida del ácido 4-[2-(3-hidroxi-fenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-piridina-2-carboxílico

Una mezcla de 4-[2-(3-hidroxi-fenil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo (48 mg), hidróxido de sodio (1 M, 0,3 mL) y peróxido de hidrógeno acuoso (30%, 0,1 mL) se agitó en metanol (3 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró a vacío, se neutralizó con HCl (2 M), y se diluyó con agua, dando un precipitado. Este se recogió por filtración y se purificó usando cromatografía de desarrollo rápido dando el compuesto del epígrafe (29 mg).

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ_H 6,94-6,98 (1H, m), 7,38 (1H, t, *J*=8,0Hz), 7,30-7,36 (2H, m), 8,04-8,08 (2H, m), 8,30 (1H, s ancho), 8,43 (1H, dd), 8,67 (1H, d, *J*=5,5Hz), 8,87 (1H, s), 9,00 (1H, d, *J*=5,1Hz), 9,69 (1H, s). (ESI+): MH+ 349.

Ejemplo 5: **Otros compuestos de la invención**

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar al compuesto **14**, a partir de 2-cloro-4-piridin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina y el ácido borónico/éster boronilato apropiado.

6: 2-(1H-Indazol-4-il)-4-piridin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

^{1}H RMN (400MHz, MeOD, $CDCl_3$) δ_H 7,58 (1H, t, *J*=8,2Hz), 7,69 (1H, d, *J*=8,3Hz), 7,78 (1H, d, *J*=5,4Hz), 8,12 (1H, d, *J*=5,4Hz), 8,22 (2H, d, *J*=4,5Hz), 8,57 (1H, d, *J*=7,4Hz), 8,92 (2H, d, *J*=4,4Hz), 9,21 (1H, s), 10,20 (1H, s ancho). MS: (ESI+): MH+ 330.

7: 2-(1H-Indol-4-il)-4-piridin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ_H 7,36-7,41 (2H, m), 7,59 (1H, d, *J*=7,9Hz), 7,75-7,1 (2H, m), 8,04 (1H, d, *J*=5,6Hz), 8,22 (2H, d, *J*=4,5Hz), 8,35 (1H, s ancho), 8,48 (1H, d, *J*=7,9Hz), 8,92 (2H, d, J=4,5Hz). MS:(ESI+): MH+ 329.

Ejemplo 6: **3-(4-Tiazol-5-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol (18)**

Una suspensión de 3-(4-bromo-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol (150 mg, 0,49 mmol), 5-tributilestannil-tiazol (275 mg, 0,735 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (28 mg, 0,0245 mmol) en DMA anhidro (4 mL) se calentó en un horno de microondas a 150ºC durante 15 minutos. La mezcla de reacción se extrajo en acetato de etilo, se lavó con salmuera y agua antes de secar la capa orgánica sobre $MgSO_4$. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de desarrollo rápido usando como eluyente acetato de etilo/gasolina 1:1. El sólido resultante se trituró con diclorometano dando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blancuzco (22 mg, 14%).

RMN (DMSO, 400MHz), 6,94 (1H, dd, *J*=1,6, 0,7), 7,37 (1H, t, *J*=8), 7,79 (1H, d, *J*=5,5), 7,97-7,99 (2H, m), 8,63 (1H, d, *J*= 5,5), 8,87 (1H, s), 9,48 (1H, s), 9,68 (1H, s). MS: (ESI+): MH+ = 312 (M+MeCN) = 353.

Ejemplo 7: **3-[4-(2-Amino-tiazol-5-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-fenol (19)**

Una suspensión de 3-(4-bromo-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fenol (128 mg, 0,42 mmol), éster *terc*.butílico del ácido (5-tributilestannil-tiazol-2-il)-carbámico (306 mg, 0,63 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (25 mg, 0,021 mmol) en DMA anhidro (4 mL) se calentó en un horno de microondas a 150ºC durante 15 minutos. La mezcla de reacción se absorbió sobre sílice y se purificó usando como eluyente metanol al 10% en acetato de etilo dando el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blancuzco (30 mg, 22%).

RMN (DMSO, 400MHz), 6,97 (1H, dd, *J*=7, 2,3), 7,38 (1H, t, *J*=8), 7,73 (1H, d, *J*= 5,5), 7,96-8,0 (4H, m), 8,1 (1H, s), 8,52 (1H, d, *J*=5,4), 9,65 (1H, s).EM: (ESI+): MH+ = 368.

Ejemplo 8: **Ensayos biológicos**

Los compuestos de la invención, preparados como se ha descrito en los Ejemplos precedentes fueron sometidos a un ensayo de cribado bioquímico con la enzima PI3K.

Se determinó la inhibición de la PI3K por el compuesto en un ensayo radiométrico usando la enzima recombinante purificada y ATP a una concentración de 1 μM. Todos los compuestos se diluyeron en serie en DMSO al 100%. La mezcla reacción de la quinasa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente, y la reacción se terminó por la adición de PBS. Posteriormente se determinaron los valores de la CI_{50} usando un ajuste sigmoidal de la curva dosis-respuesta (pendiente variable). Todos los compuestos ensayados tenían un valor de la CI_{50} frente a la PI3K de 50 μM o menos.

Ejemplo 9: **Composición de comprimidos**

Comprimidos, que pesaban cada uno 0,15 g y que contenían 25 mg de un compuesto de la invención, se fabrican como sigue:

Composición para 10.000 comprimidos

Compuesto activo (250 g)

Lactosa (800 g)

Almidón de maíz (415 g)

Polvo de talco (30 g)

Estearato de magnesio (5 g)

Se mezclan el compuesto activo, la lactosa y la mitad del almidón de maíz. La mezcla se fuerza luego a través de un tamiz de malla 0,5 mm. El almidón de maíz (10 g) se pone en suspensión en agua caliente (90 mL). La pasta

resultante se usa para granular el polvo. El granulado se seca y se disgrega en pequeños fragmentos sobre un tamiz de tamaño de malla de 1,4 mm. Se añade la cantidad restante de almidón, talco y estearato de magnesio, se mezclan cuidadosamente y se transforma en comprimidos.

Ejemplo 10: **Formulación inyectable**

Formulación A

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

El compuesto de la invención se disuelve en la mayor parte de agua (35º-40ºC) y se ajusta el pH hasta entre 4,0 y 7,0 con ácido clorhídrico o hidróxido de sodio según sea apropiado. El lote se completa luego hasta el volumen con agua y se filtra a través de un filtro de microporos estéril en viales estériles de vidrio de color ámbar de 10 mL (tipo 1) y se cierran herméticamente con cierres estériles y cierres inviolables.

Formulación B

Compuesto activo	125 mg
Tampón de fosfato estéril,	
exento de pirógenos, pH 7 c.s. hasta	25 mL
Compuesto activo	200 mg
Alcohol bencílico	0,10 g
Glicofurol 75	1,45 g
Agua para inyecciones c.s. hasta	3,00 mL

El compuesto activo se disuelve en el glicofurol. Luego se añade el alcohol bencílico y se disuelve, y se añade agua hasta 3 mL. La mezcla se filtra luego a través de un filtro de microporos estéril y se cierra herméticamente en viales estériles de vidrio de 3 mL (de tipo 1).

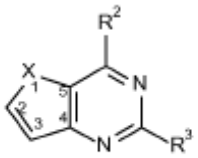
Ejemplo 11: **Formulación de jarabe**

Compuesto activo	250 mg
Solución de sorbitol	1,50 g
Glicerol	2,00 g
Benzoato de sodio	0,005 g
Aroma	0,0125 mL
Agua purificada c.s. hasta	5,00 mL

El compuesto de la invención se disuelve en una mezcla del glicerol y la mayor parte del agua purificada. Luego se añade a la solución una solución acuosa del benzoato de sodio, seguido por adición de la solución de sorbitol y finalmente el aroma. Se completó el volumen con agua purificada y se mezcla bien.

REIVINDICACIONES

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

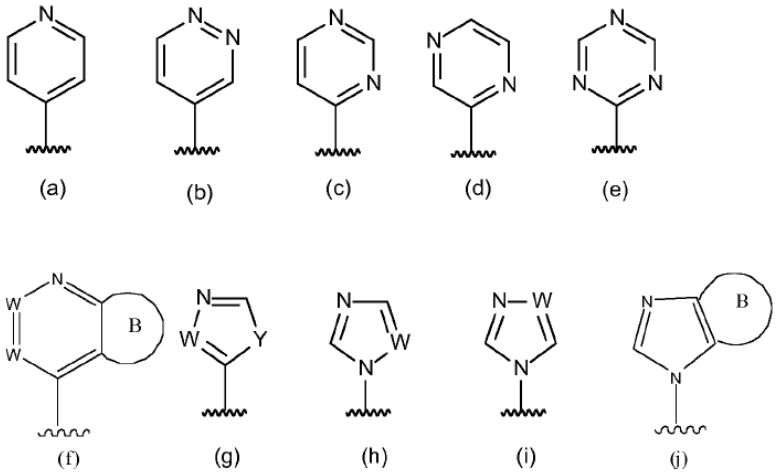


(Ia)

en donde:

X es S;

R^2 es un grupo heteroarilo seleccionado de las siguientes estructuras (a) a (j):



en donde:

cada W es, independientemente, -CH o N;

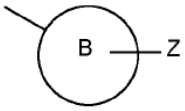
Y es N, O o S; y

B es un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o no saturado de 5, 6 o 7 miembros, cuyo grupo está no sustituido o sustituido con un grupo R^{20} o con alquilo que está no sustituido o sustituido con un grupo R^{20};

R^{20} se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxi, carbociclilo, un grupo heterocíclico que contiene N saturado de 5 o 6 miembros como se ha definido antes, OH, SR, CN, nitro, NR_2, -COOR, -C(O)R, $S(O)_mR$ y $–CONR_2$, en donde cada R es H, alquilo no sustituido o cicloalquilo de C_3-C_{10} y m es 1 o 2;

y R^3 se selecciona de:

(a) un grupo de la siguiente fórmula:



en donde B es un anillo de fenilo que está no sustituido o sustituido y Z se selecciona de H, -OR, -SR, $-CH_2OR$, $-CO_2R$, CF_2OH, $CH(CF_3)OH$, $C(CF_3)_2OH$, $-(CH_2)_qOR$, $-(CH_2)_qNR_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-NR_2$, -NRC(O)R, $-S(O)_mN(R)_2$, -OC(O)R, $OC(O)N(R)_2$, $NRS(O)_mR$, $-RC(O)N(R)_2$, CN y $-NO_2$, en donde cada R se selecciona independientemente de H, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_{10} y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, estando el grupo no sustituido o sustituido, m es 1 o 2 y q es 0, 1 o 2;

(b) un grupo heteroarilo que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno en el anillo y 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O y S, siendo dicho grupo monocíclico o bicíclico y estando no sustituido o sustituido; y

(c) un grupo que comprende un anillo de benceno que está no sustituido o sustituido y que está condensado con un grupo heteroarilo como se ha definido antes;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de:

3-(4-piridin-4-il-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-fenol;

3-(4-imidazol-1-il-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-fenol;

3-[4-(1H-pirazol-4-il)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il]-fenol;

4-[2-(3-hidroxi-fenil)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il]-1H-piridin-2-ona;

3-(4-piridin-3-il-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-fenol;

2-(1H-indazol-4-il)-4-piridin-4-il-tieno[3,2-*d*]pirimidina;

2-(1H-indol-4-il)-4-piridin-4-il-tieno[3,2-*d*]pirimidina;

3-(4-pirimidin-5-il-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-fenol;

3-[4-(2-fluoro-piridin-4-il)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il]-fenol;

3-[4-(2-amino-piridin-4-il)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il]-fenol;

3-[4-(3-cloro-piridin-4-il)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il]-fenol;

3-[4-(2-dimetilamino-piridin-4-il)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il]-fenol;

5-[2-(3-hidroxi-fenil)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il]-piridin-2-ol;

3-[4-(2-cloro-piridin-4-il)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il]-fenol;

3-[4-(6-amino-piridin-3-il)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il]-fenol;

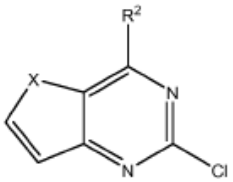
4-[2-(3-hidroxi-fenil)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il]-piridina-2-carbonitrilo; y

Amida del ácido 4-[2-(3-hidroxi-fenil)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il]-piridina-2-carboxílico;

3-(4-tiazol-5-il-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-fenol; y

3-[4-(2-amino-tiazol-5-il)-tieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il]-fenol; y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos libres antes mencionados.

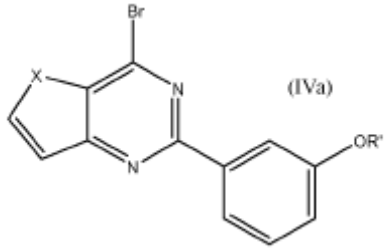
3. Un procedimiento para producir un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento tratar un compuesto de la fórmula (IIa)



(IIa)

en donde X y R^2 son como se ha definido en la reivindicación 1, con un ácido borónico o uno de sus ésteres de fórmula $R^3B(OR^{15})_2$, en el que R^3 es como se ha definido en la reivindicación 1 y cada uno de R^{15} es H o alquilo de C_1-C_6 o los dos grupos OR^{15} forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un grupo éster pinacolato-boronato, en presencia de un catalizador de Pd.

4. Un procedimiento para producir un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1, en donde R^3 es un grupo 3-hidroxifenilo, comprendiendo dicho procedimiento tratar un compuesto de la fórmula (IVa):



(IVa)

en donde X es como se ha definido en la reivindicación 1 y R' es H o un grupo protector de hidroxi, con un ácido borónico o uno de sus ésteres de fórmula $R^2B(OR^{15})_2$, en el que R^2 es como se ha definido en la reivindicación 1 y cada uno de R^{15} es H o alquilo de C_1-C_6 o los dos grupos OR^{15} forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un grupo éster pinacolato-boronato, en presencia de un catalizador de Pd.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R' es un grupo protector, comprendiendo dicho procedimiento adicionalmente retirar el grupo protector.

6. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, un compuesto según la reivindicación 1 o 2.

7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, que está formulada para administración oral.

8. Un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1, para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

9. Un compuesto que es una pirimidina condensada de fórmula (Ia) como se ha definido en la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de cáncer, trastornos inmunitarios, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos del metabolismo/endocrinos y trastornos neurológicos.

10. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el cáncer se selecciona de tumores sólidos de colon, mama, cerebro, hígado, ovarios, pulmón, cabeza y cuello, tumores gástricos; glioblastoma; melanoma; neuroblastoma; cánceres de próstata, endometrial, de ovarios, hepatocelular y de tiroides, y cáncer del cuello de la matriz, de próstata, de testículos, del tracto génitourinario, de esófago, de laringe, glioblastoma, de estómago o piel, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma, de hueso, adenoma, de páncreas, de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático, y cáncer de los conductos biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, de células pilosas, de la cavidad bucal y de la faringe (oral), de labios, de lengua, de boca, de faringe, de intestino delgado, de colon-recto, de intestino grueso, de recto, de cerebro, del sistema nervioso central, de Hodgkins y leucemia.

11. Un kit para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de cáncer, trastornos inmunitarios, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos del metabolismo/endocrinos y trastornos neurológicos, que comprende:

(a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en la reivindicación 9;

(b) instrucciones para su uso, y;

(c) una segunda composición farmacéutica, en donde la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto que tiene actividad anti-hiperproliferante y las instrucciones son para administración simultánea, secuencial o separada de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que las necesite.

12. Un producto que comprende:

(a) un compuesto como se ha definido en la reivindicación 9; y

(b) un compuesto que tiene actividad anti-hiperproliferante;

para administración separada simultánea, secuencial o en el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.