

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 028**

51 Int. Cl.:

C07D 491/048 (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: **05.12.2007 E 07865255 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2114950**

54 Título: **Compuestos inhibidores de fosfoinositida 3-cinasa y métodos de uso**

30 Prioridad:

07.12.2006 US 873422 P

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

23.05.2016

73 Titular/es:

**GENENTECH, INC. (50.0%)
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990, US y
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CASTANEDO, GEORGETTE;
DOTSON, JENNAFER;
GOLDSMITH, RICHARD;
GUNZNER, JANET;
HEFFRON, TIM;
MATHIEU, SIMON;
OLIVERO, ALAN;
STABEN, STEVEN;
SUTHERLIN, DANIEL P.;
TSUI, VICKIE;
WANG, SHUMEI;
ZHU, BING-YAN;
BAYLISS, TRACY;
CHUCKOWREE, IRINA;
FOLKES, ADRIAN y
WAN, NAN CHI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 571 028 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos inhibidores de fosfoinositida 3-cinasa y métodos de uso

Campo de la invención

5 La invención se refiere en general a compuestos con actividad antineoplásica y más específicamente a compuestos que inhiben la actividad de la PI3 cinasa. La invención se refiere además a compuestos para uso diagnóstico *in vitro*, *in situ* e *in vivo* o tratamiento de células mamíferas, o patologías asociadas.

Antecedentes de la invención

10 El fosfatidilinositol (en lo sucesivo abreviado como "PI") es uno de una serie de fosfolípidos que se encuentran en las membranas celulares. En los últimos años, se puso en evidencia que el PI cumple una función importante en la transducción de señales intracelulares. La señalización celular vía fosfoinositidas 3'-fosforiladas ha estado implicada en una diversidad de procesos celulares, p. ej., transformación maligna, señalización de factores de crecimiento, inflamación e inmunidad (Rameh et al (1999) J. Biol Chem, 274:8347-8350). La enzima responsable de generar estos productos de señalización fosforilados, fosfatidilinositol 3-cinasa (también denominada PI 3-cinasa o PI3K), se identificó originalmente como una actividad asociada con oncoproteínas víricas y con tirosina cinasas de los receptores del factor de crecimiento que fosforilan el fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en 3'-hidroxilo del anillo inositol (Panayotou et al (1992) Trends Cell Biol 2:358-60).

15 Las fosfoinositida 3-cinasas (PI3K) son cinasas de lípidos que fosforilan lípidos en el residuo 3-hidroxilo de un anillo inositol (Whitman et al (1988) Nature, 332:664). Los fosfolípidos 3-fosforilados (PIP3) generados por PI3-cinasas actúan como segundos mensajeros reclutando cinasas con dominios de unión de lípidos (incluidas regiones de homología con pleckstrina (PH)), tales como Akt y cinasa 1 dependiente de fosfoinositida (PDK1). La unión de Akt a las PIP3 de las membranas causa la translocación de Akt a la membrana plasmática, poniendo a Akt en contacto con PDK1, que es responsable de activar Akt. La fosfatasa supresora de tumores, PTEN, desfosforila PIP3 y por lo tanto actúa como un regulador negativo de la activación de Akt. Las PI3-cinasas Akt y PDK1 son importantes en la regulación de muchos procesos celulares, incluida la regulación del ciclo celular, la proliferación, supervivencia, apoptosis y movilidad, y son componentes importantes de los mecanismos moleculares de enfermedades tales como cáncer, diabetes e inflamación inmunitaria (Vivanco et al (2002) Nature Rev. Cancer 2:489; Phillips et al (1998) Cancer 83:41).

20 La isoforma principal de PI3-cinasa en el cáncer es la PI3-cinasa de Clase I, p 110 α (alfa) (US 5824492; US 5846824; US 6274327). Otras isoformas están implicadas en enfermedad cardiovascular e inmunoinflamatoria (Workman P (2004) Biochem Soc Trans 32:393-396; Patel et al (2004) Proceedings of the American Association of Cancer Research (Abstract LB-247) 95th Annual Meeting, marzo 27-31, Orlando, Florida, EE. UU.; Ahmadi K y Waterfield MD (2004) Encyclopedia of Biological Chemistry (Lennarz W J, Lane M D eds) Elsevier/Academic Press).

25 La vía de PI3 cinasa/Akt/PTEN es una diana atractiva para el desarrollo de fármacos antineoplásicos, dado que se esperaría que dichos agentes inhibieran la proliferación, revirtieran la represión de apoptosis y superaran la resistencia a agentes citotóxicos en células cancerosas. Se han notificado los inhibidores de PI3 cinasa (Yaguchi et al (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556; US 7173029; US 7037915; US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; US 6703414; WO 97/15658; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO 2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; US 2003/158212; EP 1417976; US 2004/053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070).

30 Ciertos compuestos de tienopirimidina poseen actividad inhibidora de unión de la cinasa PI3 p110 alfa, e inhiben el desarrollo de células cancerosas (WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/122410; WO 2007/127183; WO 2007/127175; Ser de EE. UU. No. 11/789,423, "PHARMACEUTICAL COMPOUNDS", Chuckowree et al, fecha de presentación 24 de abril de 2007; documento provisional de EE. UU. No. 60/873,448, "PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE", Bailiss et al, fecha de presentación 7 de diciembre de 2006; documento provisional de EE. UU. No. 60/977,257, "PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE", Bayliss et al, fecha de presentación 3 de octubre de 2007).

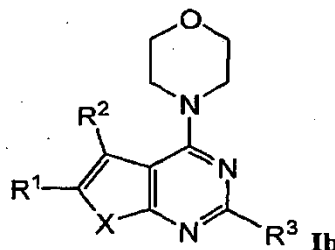
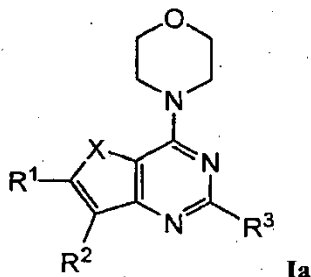
Compendio de la invención

35 La invención se refiere en general a compuestos heteroarilo 2-monocíclico, tienopirimidina y furanopirimidina sustituidos en 4-morfolino con actividad antineoplásica, y más específicamente con actividad inhibidora de PI3 cinasa. Ciertos trastornos hiperproliferativos se caracterizan por la modulación de la función de PI3 cinasa, por ejemplo por mutaciones o sobreexpresión de las proteínas. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, tales como cáncer. Los compuestos pueden inhibir el crecimiento de tumores en mamíferos y pueden ser útiles para tratar a pacientes humanos que padecen cáncer.

40 La invención se refiere además a métodos de uso de los compuestos para diagnóstico *in vitro*, *in situ* e *in vivo* o

tratamiento de células mamíferas, organismos o patologías asociadas.

Más específicamente, un aspecto de la invención da a conocer compuestos heteroarilo 2-monocíclicos, tienopirimidina (X = S) y furanopirimidina (X = O) sustituidos en 4-morfolino de las Fórmulas Ia y Ib:



5 y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los grupos R¹, R², R³ y mor son como se definen en este documento.

Otro aspecto de la invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto tienopirimidina o furanopirimidina de Fórmula Ia-b y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede además comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre agentes antiproliferativos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, factores neurotrópicos, agentes para tratar enfermedad cardiovascular, agentes para tratar enfermedad hepática, agentes antivíricos, agentes para tratar trastornos de la sangre, agentes para tratar diabetes y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

Otro aspecto de la invención da a conocer un compuesto de Fórmula Ia-b para uso en métodos para inhibir la actividad de la PI3 cinasa.

15 Otro aspecto de la invención da a conocer un compuesto de Fórmula Ia-b para uso en métodos para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno modulado por PI3 cinasas. Los ejemplos de dichas enfermedades, afecciones y trastornos incluyen, aunque sin limitarse a ello, trastornos hiperproliferativos (p. ej., cáncer, incluidos melanoma y otros tipos de cáncer de piel), neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña, enfermedades neurotraumáticas, accidentes cerebrovasculares, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedades víricas, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, enfermedades hormonales, afecciones asociadas con trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos óseos destructivos, trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas, afecciones asociadas con muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombinas, leucemia mielógena crónica (CML), enfermedad hepática, afecciones inmunitarias patológicas que implican la activación de células T y trastornos del SNC.

Otro aspecto de la invención da a conocer un compuesto de Fórmula Ia-d, o su estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que tienen propiedades antihiperproliferativas para uso en métodos de prevención o tratamiento de un trastorno hiperproliferativo.

30 En otro aspecto, la presente invención da a conocer un compuesto de Fórmula Ia-b para uso en un método de uso de un compuesto de la presente invención para tratar una enfermedad o afección modulada por la PI3 cinasa en un mamífero.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección modulada por la PI3 cinasa en un mamífero.

Otro aspecto de la invención incluye kits que comprenden un compuesto de Fórmula Ia-b, o su estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable, un recipiente y opcionalmente un prospecto o etiqueta que indica un tratamiento.

Otro aspecto de la invención incluye métodos para preparar, métodos para separar y métodos para purificar los compuestos de Fórmula Ia-b.

Otro aspecto incluye intermedios nuevos útiles para preparar compuestos de la Fórmula Ia-d.

Las ventajas adicionales y las características nuevas de la presente invención se exponen en parte en la descripción que sigue, y en parte serán obvias para el experto en la técnica tras examinar la siguiente memoria, o se pueden conocer mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención se pueden materializar y lograr mediante las instrumentalidades, combinaciones, composiciones y métodos particularmente señalados en las reivindicaciones anejas.

Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas

Se hará referencia ahora en detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Si bien la invención será descrita junto con las realizaciones enumeradas, se ha de entender que no se tiene como fin limitar la invención a esas realizaciones. El experto en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en este documento, que se podrían utilizar en la práctica de la presente invención. La presente invención no se limita en modo alguno a los métodos y materiales descritos. En caso de que una o más de las bibliografías, patentes y materiales similares incorporados difiera o se contradiga con la presente solicitud, incluidos aunque sin limitarse a ello, los términos, el uso de términos, las técnicas descritas o similares, regirá la presente solicitud.

10 Definiciones

El término "alquilo" tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono (C₁-C₁₂), en donde el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más de los sustituyentes descritos a continuación. En otra realización, un radical alquilo es uno a ocho átomos de carbono (C₁-C₈), o uno a seis átomos de carbono (C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, aunque sin limitarse a ello, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈) con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp² carbono-carbono, en donde el radical alqueno puede estar opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en este documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, aunque sin limitarse a ello, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂) y similares.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono (C₂-C₈) con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, en donde el radical alquino puede estar opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en este documento. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitarse a ello, etino (-C≡CH), propino (propargilo, -CH₂C≡CH) y similares.

Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo monovalente saturado o parcialmente insaturado, no aromático que tiene 3 a 12 átomos de carbono (C₃-C₁₂) como un anillo monocíclico de 7 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen 7 a 12 átomos pueden disponerse, por ejemplo, como un sistema de biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos de carbono pueden disponerse como un sistema de biciclo [5,6] o [6,6], o como sistemas puente tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, aunque sin limitarse a ello, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y similares.

"Ariilo" significa un radical hidrocarbonado aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono (C₆-C₂₀) derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un sistema de anillos aromáticos original. Algunos grupos ariilo se representan en las estructuras ilustrativas como "Ar". Ariilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo carbocíclico aromático condensado a un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los grupos ariilo típicos incluyen, aunque sin limitarse a ello, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. Los grupos ariilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos en este documento.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se usan de manera intercambiable en este documento y hacen referencia a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles enlaces y/o triples enlaces dentro del anillo) de 3 a 20 átomos de anillos en el que por lo menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, en donde el resto de los átomos de anillo son C, en donde uno o más átomos de anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene 3 a 7 miembros de anillo (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S) o un biciclo que tiene 7 a

10 miembros de anillo (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Los heterociclos se describen en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularmente en los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 a la actualidad), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; and J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heterociclilo" también incluye radicales en los que los radicales heterociclo se condensan con un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, aunque sin limitarse a ello, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo, dihidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirranilo, 4H-pirranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropirranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolínulo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo [3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo quinolizínulo y N-piridil ureas. Los restos espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición. Los ejemplos de un grupo heterocíclico en donde 2 átomos de carbono de anillo se substituyen con restos oxo (=O) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolínulo. Los grupos heterociclo de este documento están opcionalmente substituidos independientemente con uno o más substituyentes descritos en este documento.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5, 6 o 7 miembros, e incluye sistemas de anillo condensados (por lo menos uno que es aromático) de 5-20 átomos, que contiene uno o más heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (que incluye, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (que incluye, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínulo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente substituidos independientemente con uno o más substituyentes descritos en este documento.

Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar enlazados a un carbono (unidos a carbono) o nitrógeno (unidos a nitrógeno) si esto es posible. A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos o heteroarilos están unidos al carbono en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, en la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, en la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, en la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, en la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofuranilo, tiofuranilo, tiofeno, pirrolo o tetrahidropirrolo, en la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, en la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, en la posición 2 o 3 de una aziridina, en la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina.

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos o heteroarilos enlazados a nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, en la posición 2 de un isoindol o isoindolina, en la posición 4 de una morfolina, y en la posición 9 de un carbazol, o β -carbolina.

La expresión "heteroarilo monocíclico" se refiere a un radical heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros no substituido o substituido, que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados entre N, O y S. El heteroarilo monocíclico puede estar unido en la posición C-2 del anillo pirimidina de acuerdo con las Fórmulas Ia-d en cualquier átomo de carbono (unido a carbono) o nitrógeno (unido a nitrógeno) del grupo R³ del heteroarilo monocíclico. Los radicales heteroarilo monocíclicos incluyen, aunque sin limitarse a ello: 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-triazolilo, 1-triazolilo, 5-tetrazolilo, 1-tetrazolilo y 2-tetrazolilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente substituidos independientemente con uno o más substituyentes descritos en este documento.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto a tratamiento terapéutico como profiláctico, y a medidas preventivas, en donde el objeto es prevenir o demorar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o la propagación del cáncer. Para los fines de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, aunque sin limitarse a ello, alivio de los síntomas, disminución del grado de enfermedad, estado de enfermedad estabilizado (es decir que no empeora), retraso o demora del avance de la enfermedad, reducción o alivio del estado de enfermedad y remisión (parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" puede también significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos con necesidad de tratamiento incluyen a aquellos con la afección o el trastorno, como también a aquellos propensos a padecer la afección o el trastorno o aquellos en los que se debe prevenir la afección o el trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención

que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, alivia o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o demora el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular que se describe en este documento. En el caso de cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir la cantidad de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; 5 inhibir (es decir, demorar en algún grado y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, demorar en alguna medida y preferiblemente detener) la metástasis de tumores; inhibir, en alguna medida, el crecimiento de tumores; y/o aliviar en alguna medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida que el fármaco pueda prevenir el desarrollo y/o exterminar células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, la eficacia puede medirse, por 10 ejemplo, evaluando el tiempo hasta el avance de la enfermedad y/o determinando el índice de respuesta.

Los términos "cáncer" y "canceroso" hacen referencia o describen la afección fisiológica en mamíferos que típicamente se caracteriza por un crecimiento celular desregulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, aunque sin limitarse a ello, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o tumores malignos linfoides. Los ejemplos más particulares de dichos tipos de cáncer incluyen cáncer de 15 células escamosas (p. ej., cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón, incluido cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas ("NSCLC"), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, incluido cáncer gastrointestinal, pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de las glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer 20 vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma peniano, así como también cáncer de cabeza y cuello.

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), 25 fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), sunitib (SUTENT®, Pfizer/Sugen), letrozol (FEMARA®, Novartis), imatinib mesilato (GLEEVEC®, Novartis), finasunato (VATALANIB®, Novartis), oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracil), leucovorin, Rapamicina, RAPAMUNE®, Wyeth), Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafamib (SCH 66336), sorafenib (NEXAVAR, Bayer Labs) y gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, agentes alquilantes tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclosfosfamida; alquil sulfonatos tales como busulfán, 30 improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen alretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilmelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluido el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluidos sus análogos sintéticos de adozelesin, carzelesin y bizelesin); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina duocarmicina (incluidos los 35 análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobin; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreuro de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocin, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enediino (p. ej., calqueamicina, especialmente calqueamicina gamma11 y 40 calqueamicina omegal1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, incluida dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una espermicina; como también cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos antibióticos de cromoproteína enediina relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, 45 marbelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamina, oligomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidin, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracil (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterin, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, 50 carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, dromostanolona propionato, epitioestano, mepitioestano, testolactono; anti-suprarrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reforzador de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracil; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptnio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinan; Ionidainina; maytansinoides tales como maytansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; 55 pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacáridos PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquna; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurin A, roridin A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazona; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosisina; 60 arabinosida ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, p. ej., TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (libre de Cremophor), formulaciones de nanopartículas modificadas con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois) y TAXOTERE® (docetaxel, doxetaxel; Sanofi-Aventis); cloranbucil; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino

tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

También se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores tales como antiestrógenos y moduladores de los receptores de estrógenos selectivos (SERM), incluidos, por ejemplo, tamoxifeno (incluido NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógenos en las glándulas adrenérgicas tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserrelina; como también troxacitabina (un análogo de 1,3-dioxolano nucleósido citosina); (iv) inhibidores de la proteína cinasa; (v) inhibidores de lípido cinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos que inhiben la expresión de genes en las vías de señalización implicadas en la proliferación de células aberrantes, como por ejemplo PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (p. ej., inhibidores de la expresión de ANGIOZYME®) y HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

El término "profármaco", tal como se emplea en esta solicitud, se refiere a un precursor o forma derivada de un compuesto que puede ser menos tóxico para las células que el compuesto original o el fármaco, y capaz de ser enzimática o hidrolíticamente activado o convertido en la forma original más activa. Véase, p. ej., Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pág. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) y Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt et al., (ed.), pág. 247-267, Humana Press (1985). Los profármacos de la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptidos, profármacos modificados con D-aminoácidos, profármacos glucosilados, profármacos que contienen β-lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituida, profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituida, 5-fluorocitosina y otros profármacos de 5-fluorouridina que pueden convertirse al fármaco libre citotóxico más activo. Los ejemplos de fármacos citotóxicos que pueden derivarse en una forma de profármaco para uso en esta invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, compuestos de la invención y los agentes quimioterapéuticos tales como los anteriormente descritos.

Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o su sal. Los metabolitos de un compuesto se pueden identificar usando técnicas de rutina conocidas en el campo y sus actividades determinarse usando ensayos tales como aquellos descritos en este documento. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto administrado.

Un "liposoma" es una vesícula pequeña compuesta por varios tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensoactivo, que es útil para la administración de un fármaco (tal como los inhibidores de cinasa P13 descritos en este documento y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico) a un mamífero. Los componentes del liposoma comúnmente se disponen en una formación bicapa, similar a la disposición de lípidos de las membranas biológicas:

El término "prospecto" se usa para hacer referencia a instrucciones habitualmente incluidas en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias sobre el uso de dichos productos terapéuticos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse en una imagen reflejada en espejo, si bien el término "aquiral" se refiere a moléculas que se superponen en su imagen reflejada en espejo.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes espejadas unas de otras. Los diastereoisómeros tienen diferentes propiedades físicas, p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse por procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" hace referencia a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes espejadas superpuestas entre sí.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en este documento en general siguen S. P. Parker, Ed.,

McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros quirales o asimétricos, y por lo tanto existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se tiene como fin que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluidos sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, además de sus mezclas, como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de plano-luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se usan para ilustrar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro(s) quiral. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación del plano-luz polarizada por el compuesto, en donde (-) o l significa que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que tienen imágenes espejadas uno del otro. También se puede hacer referencia a un estereoisómero específico como a un enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros a menudo se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede ocurrir en donde no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. La expresión "mezcla racémica" y el término "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

El término "tautómero" o la expresión "forma tautomérica" se refieren a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera energética inferior. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros protótrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como ceto-enol e isomerizaciones de imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones enlazadores.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se emplea en este documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales ilustrativas incluyen, aunque sin limitarse a ello, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, sales de 1,1'-metilen-bis(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ión de acetato, un ión de succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el compuesto original. Asimismo, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que átomos cargados múltiples son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. En consecuencia, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido de piranosidilo, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalino térreo, o similar. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, aunque sin limitarse a ello, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible, química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el mamífero que se esté tratando con ella.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas disolventes y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, aunque sin limitarse a ello, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

La expresión "grupo protector" se refiere a un sustituyente que comúnmente se emplea para bloquear o proteger una funcionalidad particular a la vez que se hace reaccionar con otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad

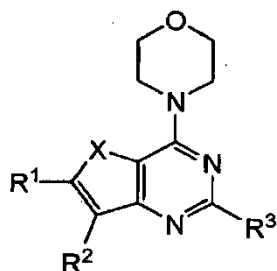
amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). De modo similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores de carboxi comunes incluyen fenilsulfonietilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

- 5
- 10 Las expresiones "compuesto de la presente invención," y "compuestos de la presente invención" y "compuestos de Fórmula la-b" incluyen compuestos de Fórmulas la-b y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

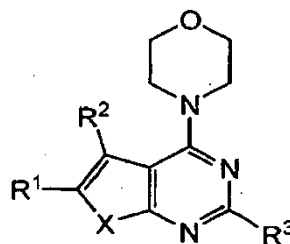
El término "mamífero" incluye, aunque sin limitarse a ello, seres humanos, ratones, ratas, cobayas, monos, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos y ovejas.

- 15 Compuestos inhibidores de cinasa Pi3

La presente invención da a conocer compuestos 4-morfolino tienopirimidina y furanopirimidina, y sus formulaciones farmacéuticas, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por PI3 cinasas. Más específicamente, la presente invención da a conocer compuestos de las Fórmulas la y lb.



Ia



Ib

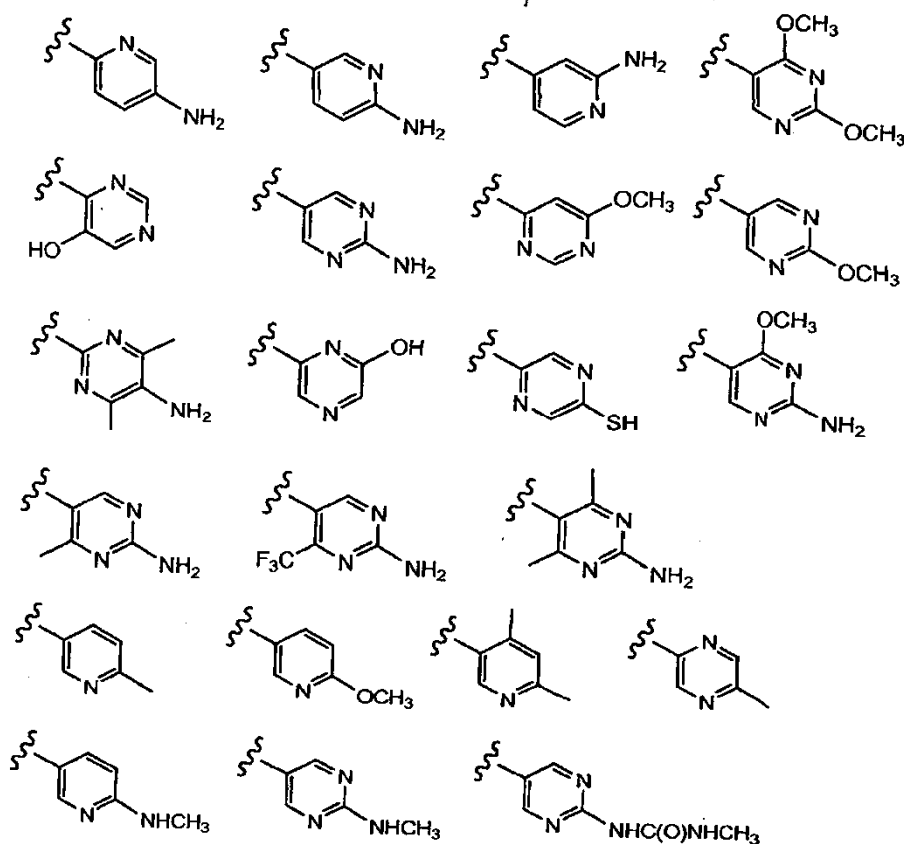
- 20 y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

X es O o S;

- 25 R^1 se selecciona entre F, Cl, Br, I, $-C(\text{alquilo } C_1-C_6)_2NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{10}R^{11}$, $-C(R^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y)R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}S(O)_2R^{10}$, $-CH(OR^{10})R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-C(=Y)R^{10}$, $-C(=Y)OR^{10}$, $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-C(=Y)NR^{12}OR^{10}$, $-C(=O)NR^{12}S(O)_2R^{10}$, $-C(=O)NR^{12}(CR^{14}R^{15})_mNR^{10}R^{11}$, NO_2 , $-NHR^{12}$, $-NR^{12}C(=Y)R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{10}$, $-NR^{12}SO_2NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-SC(=Y)R^{10}$, $-SC(=Y)OR^{10}$, alquilo C_1-C_{12} , alquenoilo C_2-C_8 , alquinoilo C_2-C_8 , carbociclilo C_3-C_{12} , heterociclilo C_2-C_{20} , arilo C_6-C_{20} o heteroarilo C_1-C_{20} ;

- 30 R^2 se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, arilo C_6-C_{20} , heteroarilo C_1-C_{20} y alquilo C_1-C_6 ;

R³ es un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado entre



R¹⁰, R¹¹ y R¹² son independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ o heteroarilo C₁-C₂₀,

5 o R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno al que están unidos opcionalmente forman un anillo heterocíclico C₃-C₂₀ que opcionalmente contiene uno o más átomos de anillos adicionales seleccionados entre N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre oxo, (CH₂)_nOR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, CF₃, F, Cl, Br, I, SO₂R¹⁰, C(=O)R¹⁰, NR¹²C(=Y)R¹¹, C(=Y)NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ y heteroarilo C₁-C₂₀;

10 R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂ o -(CH₂)_n-arilo,

o R¹⁴ y R¹⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado C₃-C₁₂,

15 en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CN, CF₃, -NO₂, oxo, -C(=Y)R¹⁰, -C(=Y)OR¹⁰, -C(=Y)NR¹⁰R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁰R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹⁰, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=Y)R¹⁰, -NR¹²C(=Y)OR¹¹, -NR¹²C(=Y)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂R¹⁰, =NR¹², OR¹⁰, -OC(=Y)R¹⁰, -OC(=Y)OR¹⁰, -OC(=Y)NR¹⁰R¹¹, -OS(O)₂(OR¹⁰), -OP(=Y)(OR¹⁰)(OR¹¹), -OP(OR¹⁰)(OR¹¹), SR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NR¹¹, -S(O)(OR¹⁰), -S(O)₂(OR¹⁰), -SC(=Y)R¹⁰, -SC(=Y)OR¹⁰, -SC(=Y)NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido, carbociclilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₂₀ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido;

Y es O, S o NR¹²;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

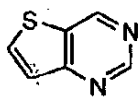
25 t es 2, 3, 4, 5 o 6.

con la excepción de:

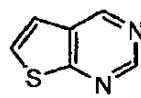
6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2-(2-(metoxi-pirimidin-5-il)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-*d*]pirimidina.

Los compuestos de Fórmula la-b son regioisómeros, es decir, difieren en la disposición del átomo X en el sistema de anillos tienopirimidina (X = azufre) o furanopirimidina (X = oxígeno). Las moléculas originales de los compuestos de Fórmula la-b son:

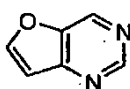
5



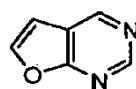
tieno[3,2-*d*]pirimidina



tieno[2,3-*d*]pirimidina

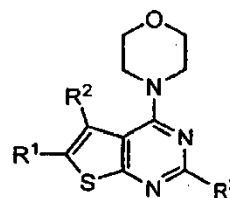
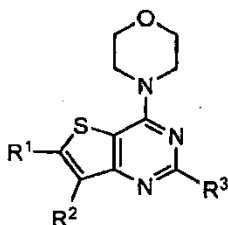


furo[3,2-*d*]pirimidina

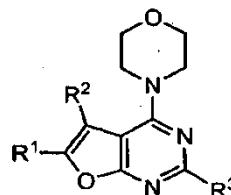
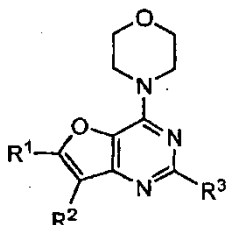


furo[2,3-*d*]pirimidina

Compuestos de la invención, por lo tanto incluyen ambos regioisómeros de cada uno de los compuestos 4-morfolino tienopirimidina y 4-morfolino furanopirimidina, y las formas sustituidas descritas por R¹, R² y R³ en este documento:



10



15

En determinadas realizaciones, R¹ es fenilo opcionalmente sustituido, en donde el fenilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre N-metilcarboxamida, isopropilsulfonilamino, metilsulfonilo, 2-hidroxi-2-metilpropanamida, 2-hidroxiopropanamida, 2-metoxiacetamida, (propan-2-ol)sulfonilo, 2-amino-2-metilpropanamida, 2-aminoacetamida, 2-hidroxiacetamida, metilsulfonilamino, 2-9dimetilamino)acetamida, amino, acetilamino, carboxamida, (4-metilsulfonilpiperazino)-1-metil, (4-metilpiperazino)-1-metilo, hidroximetilo y metoxi.

En ciertas realizaciones, R¹ es piridilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido o pirimidilo opcionalmente sustituido.

20

En ciertas realizaciones, R¹ es -CH(CH₃)NR¹⁰R¹¹, -C(CH₃)₂NR¹⁰R¹¹, -C(R¹⁴R¹⁵)NR¹²C(=O)R¹⁰, -C(R¹⁴R¹⁵)NR¹²S(O)₂R¹⁰, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ o -C(R¹⁴R¹⁵)OR¹⁰.

En ciertas realizaciones, R² es H o CH₃.

En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo monocíclico está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -OH, -OCH₃, -C(O)CH₃, NHC(O)CH₃, -N(C(O)CH₃)₂, -NHC(O)NH₂, -CO₂H, -CHO, -CH₂OH, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NH₂ y -CH₃.

25

Los compuestos de la Fórmula la-b de la invención pueden contener centros quirales o asimétricos, y por lo tanto existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se tiene como fin que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluidos sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, además de sus mezclas, como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

30

A su vez, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de la Fórmula la-b incorpora un doble enlace o un anillo condensado, las formas cis y trans, además de sus mezclas, se abarcan dentro del alcance de la invención. Tanto los isómeros de posición individuales como la mezcla

de isómeros de posición están dentro del alcance de la presente invención.

En las estructuras que se muestran en este documento, en donde la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no está especificada, se contemplan todos los estereoisómeros y se incluyen como compuestos de la invención. Si se especifica la estereoquímica con una cuña sólida o línea de puntos representando una configuración particular, entonces el estereoisómero se especifica y define así.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma no solvatada y solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se tiene como fin que la invención abarque las formas solvatadas y no solvatadas.

Los compuestos de la presente invención pueden también existir en diferentes formas tautoméricas, y todas esas formas se abarcan dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o la expresión "forma tautomérica" se refieren a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera energética inferior. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros protrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como ceto-enol e isomerizaciones de imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones enlazadores.

La presente invención abarca también compuestos isotópicamente marcados de la presente invención que son idénticos a aquellos enumerados en este documento, pero por el hecho de que uno o más se reemplazan con un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que usualmente se encuentra en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular especificado se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención y sus usos. Los isótopos ilustrativos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención (p. ej., aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en los ensayos del compuesto y/o de distribución de tejido de sustrato. Los isótopos tritados (^3H) y de carbono-14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede producir ciertas ventajas terapéuticas que resultan en una mayor estabilidad metabólica (p. ej., mayor semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosis) y en consecuencia se puede preferir en algunas circunstancias. Los isótopos de emisión de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) a fin de examinar la ocupación de los receptores de sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención pueden en general prepararse siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que siguen, sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado con uno reactivo isotópicamente marcado.

Preparación de compuestos de fórmula la-b

Los compuestos de tienopirimidina y furanopirimidina de Fórmula la-b se pueden sintetizar por rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a aquellos conocidos en la técnica química, particularmente en luz de la descripción contenida en este documento. Los materiales de partida en general están disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando métodos conocidos por el experto en la técnica (p. ej., se preparan por métodos en general descritos en Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluidos suplementos (también disponibles mediante la base de datos en línea de Beilstein).

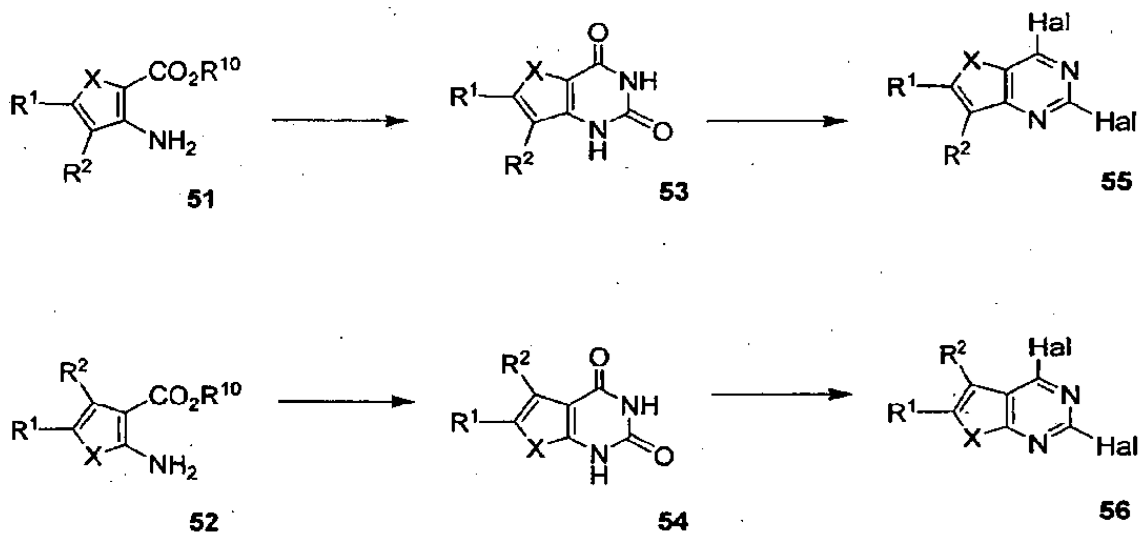
En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula la-b se pueden preparar fácilmente usando procedimientos conocidos para preparar tiofenos, furanos, pirimidinas (US 6608053; US 6492383; US 6232320; US 6187777; US 3763156; US 3661908; US 3475429; US 5075305; US 2003/220365; GB 1393161; WO 93/13664;) y otros heterociclos, que se describen en: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Editors Katritzky and Rees, Pergamon Press, 1984.

Los compuestos de Fórmula la-b se pueden preparar individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden por lo menos 2, por ejemplo 5 a 1.000 compuestos, o 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de Fórmula la-d se pueden preparar por un planteamiento combinatorio de 'división y mezcla' o por múltiples síntesis paralelas usando o bien química de fase disolución o de fase sólida, por procedimientos conocidos por el experto en la técnica. Por lo tanto, según otro aspecto de la invención, se da a conocer una biblioteca de compuestos que comprende por lo menos 2 compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Para propósitos ilustrativos, los Esquemas 1-7 exhiben métodos generales para preparar los compuestos de la presente invención, así como intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos a continuación. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden usar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos inventivos. Si bien los materiales de partida y reactivos específicos se ilustran en los Esquemas y se analizan en lo sucesivo, se pueden sustituir fácilmente con otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos a continuación pueden también

modificarse en función de la presente descripción, usando química convencional conocidas por los expertos en la técnica.

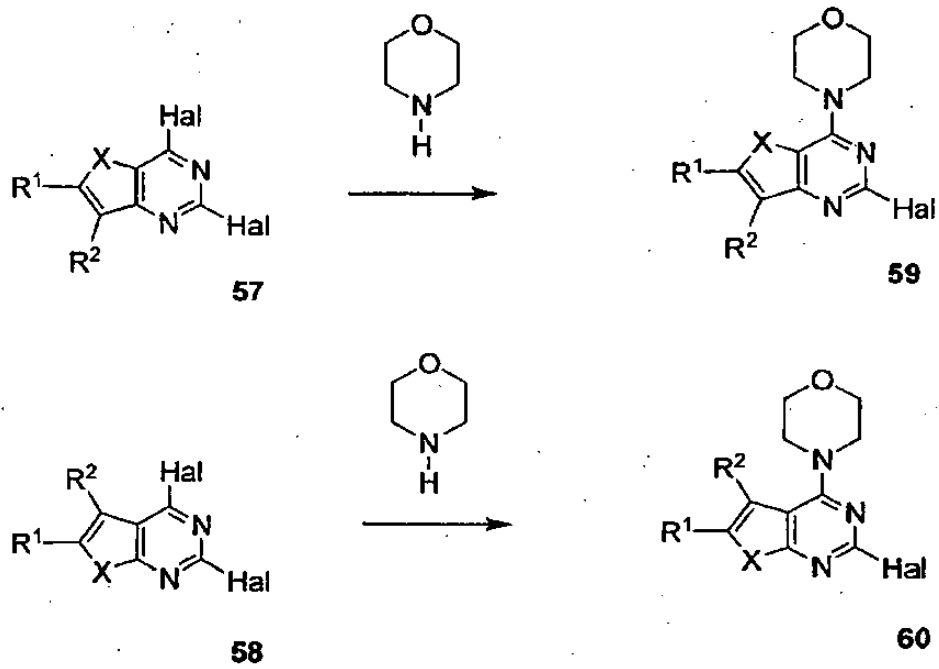
5 En la preparación de los compuestos de las Fórmulas la-b, puede ser necesaria la protección de la funcionalidad remota (p. ej., amina primaria o secundaria) de intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección puede ser fácilmente determinada por el experto en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.



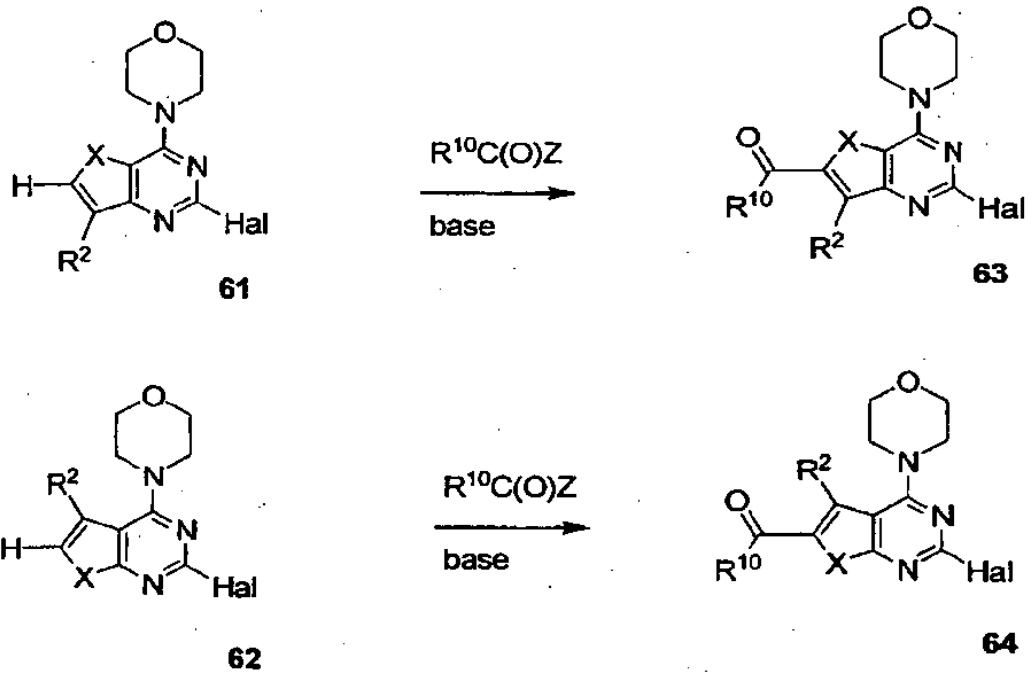
Esquema 1

10

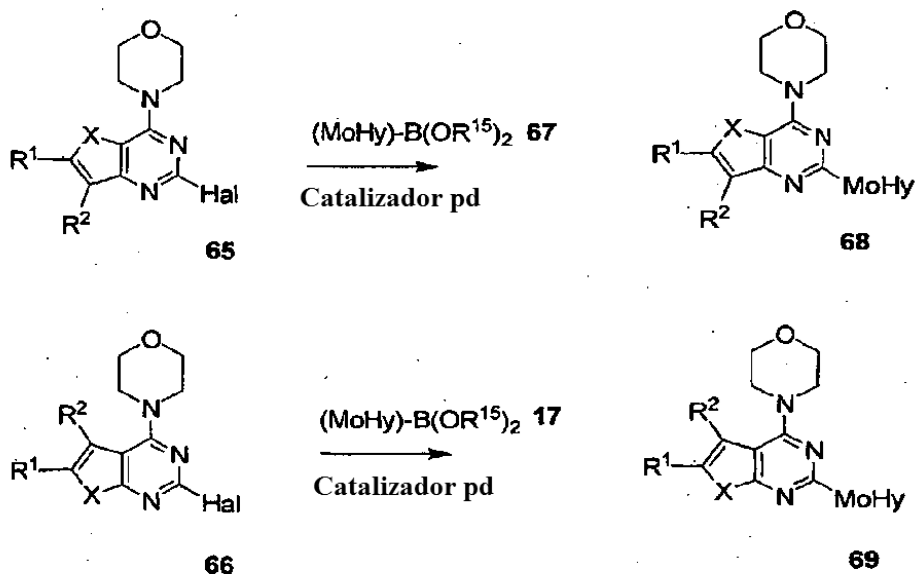
El Esquema 1 muestra un método general para la preparación de los intermediarios de tienopirimidina y furanopirimidina 55 y 56 a partir de los reactivos 2-carboxiéster, 3-amino tiofeno (X = S) y furano (X = O), y 2-amino, 3-carboxi éster tiofeno (X = S) y furano (X = O), respectivamente 51 y 52, en donde X es O o S; Hal es Cl, Br, o I; y R¹, R² y R¹⁰ son como se define para los compuestos de la Fórmula la-b.

**Esquema 2**

El Esquema 2 demuestra un método general para desplazar selectivamente un 4-haluro de los intermedios bis-halo tienopirimidina y 4-morfolino furanopirimidina 57 y 58 con morfolina bajo condiciones básicas en un disolvente orgánico para preparar compuestos 2-halo, 4-morfolino tienopirimidina y 4-morfolino furanopirimidina 59 y 60 respectivamente, en donde X es O o S; Hal es Cl, Br, o I; y R¹ y R² son como se define para los compuestos de la Fórmula la-b.

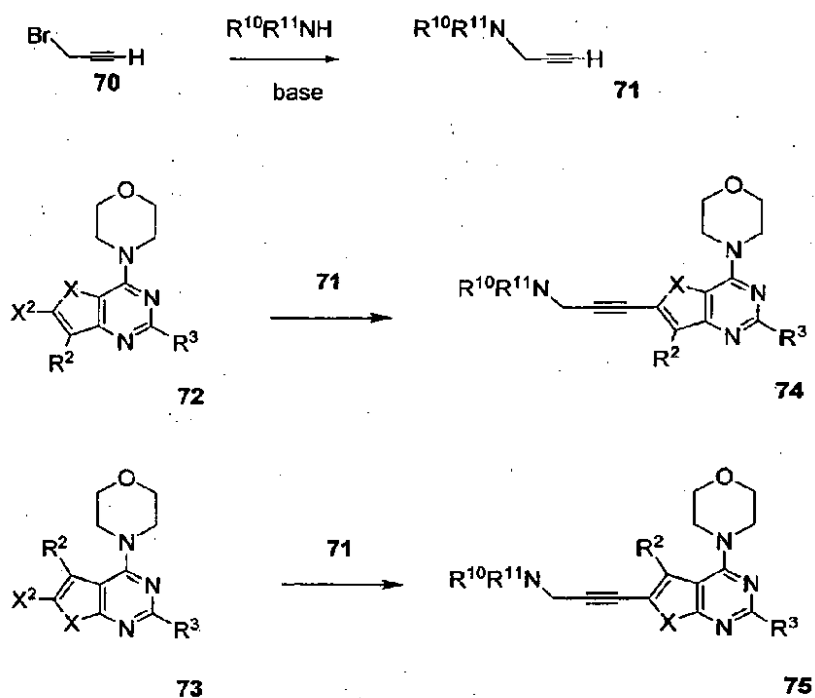
**Esquema 3**

El Esquema 3 muestra un método general para derivar la posición 6 de los compuestos 2-halo, 4-morfolino, 6-hidrógeno tienopirimidina y 4-morfolino furanopirimidina 61 y 62 en donde R^1 es H. El tratamiento de 61 o 62 con un reactivo litante para eliminar el protón de la posición 6, seguido de añadir un reactivo acilante $R^{10}C(O)Z$ en donde Z es un grupo saliente, tal como haluro, NHS éster, carboxilato o dialquilamino, da los compuestos 2-halo, 4-morfolino, 6-acil tienopirimidina y 4-morfolino furanopirimidina 63 y 64, en donde X es O o S; Hal es Cl, Br, o I; y R^2 y R^{10} son como se define para los compuestos de Fórmula Ia-d, o sus precursores o profármacos. Un ejemplo de $R^{10}C(O)Z$ para preparar compuestos 6-formilo ($R^{10} = H$) es N,N'-dimetilformamida (DMF).

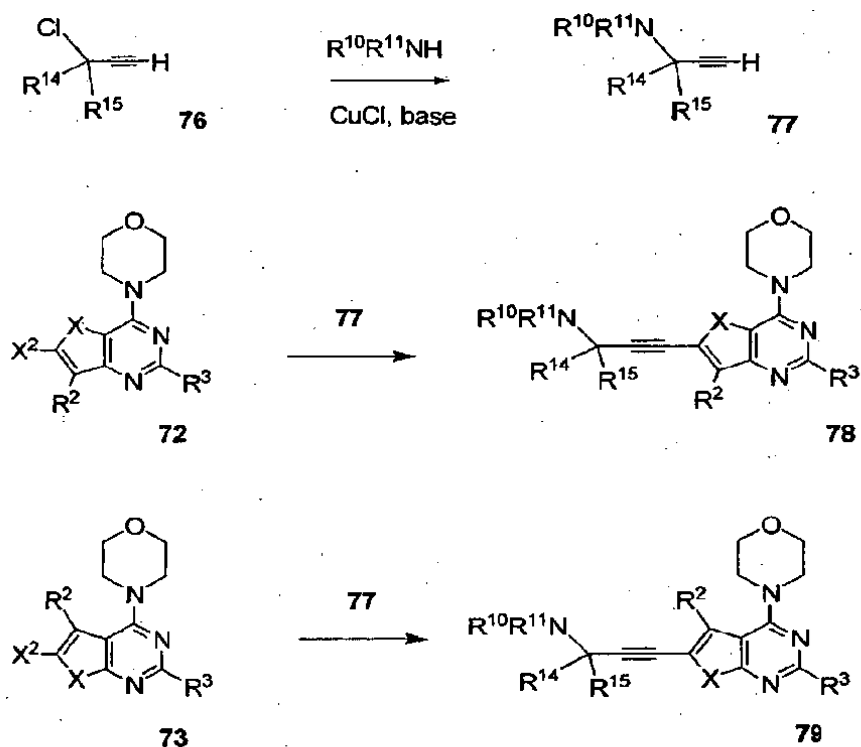


Esquema 4

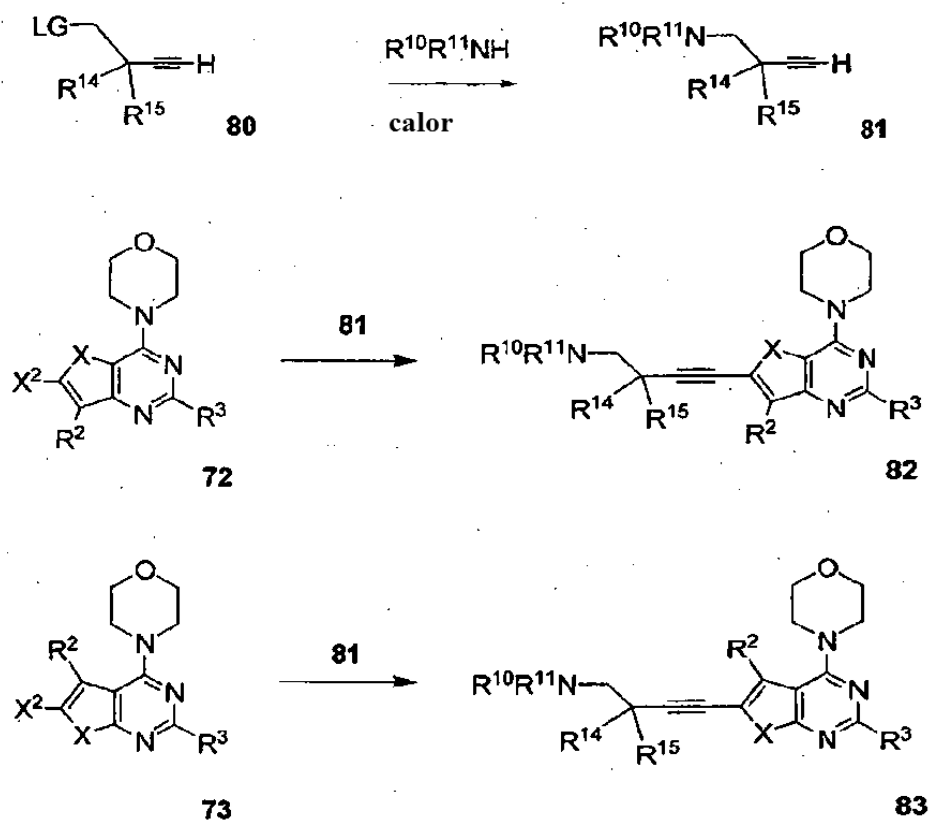
El Esquema 4 muestra un método general para el acoplamiento de tipo Suzuki de un intermedio de 2-halo pirimidina (65 y 66) con un reactivo de ácido de heteroaril boronato monocíclico ($R^{15} = H$) o éster ($R^{15} =$ alquilo) 67 para preparar los compuestos heteroarilo 2-monocíclico (MoHy), 4-morfolino tienopirimidina y 4-morfolino furanopirimidina (68 y 69) de Fórmulas Ia-d en donde X es O o S; Hal es Cl, Br, o I; y R^1 y R^2 son como se define para los compuestos de Fórmula Ia-d, o sus precursores o profármacos. Para revisiones de la reacción Suzuki, véase: Miyaura et al. (1995) Chem. Rev. 95:2457-2483; Suzuki, A. (1999) J. Organomet. Chem. 576:147-168; Suzuki, A. en Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Diederich, F., Stang, P.J., Eds., VCH, Weinheim, DE (1998), pág 49-97. El catalizador de paladio puede ser cualquier catalizador utilizado para los acoplamientos cruzados de tipo Suzuki, tales como $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Pt-Bu}_3$ (Owens et al (2003) Bioorganic & Med. Chem. Letters 13:4143-4145; Molander et al (2002) Organic Letters 4(11):1867-1870; US 6448433).

**Esquema 5**

El Esquema 5 demuestra un método general para la síntesis de alquinos 71, que se puede utilizar para preparar derivados alquilados de los compuestos 72 y 73. Las aminas propargílicas 71 se pueden preparar por reacción de bromuro de propargilo 70 con una amina de la fórmula $R^{10}R^{11}NH$ (en donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre H, alquilo, arilo y heteroarilo, o R^{10} y R^{11} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico) en presencia de una base adecuada (CS_2CO_3 o similar). Para revisiones de alquilaminas y síntesis relacionadas, véase Booker-Milburn, K.I., *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* (1995), 2:1039-1074; y Viehe, H.G., (1967) *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, 6(9):767-778. Los alquinos 71 pueden posteriormente hacerse reaccionar con los intermedios 72 (X^2 = bromo o yodo) o 73 (mediante acoplamiento Sonogashira), para proveer los compuestos 74 y 75, respectivamente, en donde X es O o S, y R^2 y R^3 son como se define para los compuestos de la Fórmula la-b.

**Esquema 6**

El Esquema 6 muestra un método general para la síntesis de alquinos 77, que se puede usar para preparar derivados alquinilados de los compuestos 72 y 73. Las aminas propargílicas del tipo gemas 77 se pueden preparar usando los métodos descritos por Zaragoza et al (2004) J. Med. Chem., 47:2833. Según el Esquema 6, el cloruro de dialquilo de tipo gema 76 (R^{14} y R^{15} son independientemente metilo, etilo u otro grupo alquilo) puede someterse a reacción con una amina de la fórmula $\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{NH}$ (en donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre H, alquilo, arilo y heteroarilo, o R^{10} y R^{11} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico) en presencia de CuCl y una base adecuada (p. ej., TEA o similar) para proveer el alquino 77. El alquino 77 puede someterse a reacción con los intermedios 72 o 73 (mediante acoplamiento de Sonogashira) para dar los compuestos 78 y 79, respectivamente, en donde X es O o S, y R^2 y R^3 son como se define para los compuestos de la Fórmula la-b.

**Esquema 7**

El Esquema 7 muestra un esquema general para la síntesis de alquinos 81, que se puede usar para preparar derivados alquilados de los compuestos 72 y 73. Las but-3-in-1-aminas 81 (en donde R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente H, alquilo, arilo, heteroarilo, o R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico) se pueden preparar a partir de la reacción de los alquinos 80 (LG = tosilato u otro grupo saliente) con una amina de la fórmula R¹⁰R¹¹NH (en donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre H, alquilo, arilo y heteroarilo, o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico) usando el protocolo descrito por Olomucki M. et al (1960) Ann. Chim. 5:845. Los alquinos 81 posteriormente pueden someterse a reacción con los intermedios 72 o 73 (mediante acoplamiento de Sonogashira), de acuerdo con las descripciones provistas para los Esquemas 5 y 6 para dar los compuestos 82 y 83, respectivamente, en donde X es O o S, y R² y R³ son como se define para los compuestos de Fórmula Ia-b.

Métodos de separación

En los métodos de preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser ventajoso separar los productos de reacción unos de otros y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (en lo sucesivo se separan) hasta el grado deseado de homogeneidad por las técnicas comunes del campo. Habitualmente, dichas separaciones implican extracción de múltiples fases, cristalización a partir de un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos, incluidos, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión por tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía de líquidos de alta, media y baja presión; método analítico a pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía en capa fina o gruesa preparativa, además de técnicas de cromatografía ultrarrápida y en capa fina a pequeña escala.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unir o tornar de otro modo separable un producto deseado, un material de partida sin reaccionar, un producto secundario de reacción o similares. Dichos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbono activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico o similares. De manera alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción de líquido/iones líquidos (LIX) o similares.

La selección de métodos adecuados de separación depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, el punto de ebullición y peso molecular en la destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de materiales en medios ácidos y básicos en extracción múltiple y

similares. El experto en la técnica aplicará las técnicas que más probablemente logren la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físico-químicas por métodos conocidos por el experto en la técnica, tales como cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (p. ej., auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (p. ej., hidrolizando) los diastereoisómeros individuales a los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (p. ej., biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. Los enantiómeros pueden también separarse por uso de una columna de HPLC quiral.

- 5 diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (p. ej., auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (p. ej., hidrolizando) los diastereoisómeros individuales a los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (p. ej., biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. Los enantiómeros pueden también separarse por uso de una columna de HPLC quiral.
- 10 Un estereoisómero individual, p. ej., un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero puede obtenerse por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquier método adecuado, lo que incluye: (1) formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivación quirales, separación de los diastereómeros y conversión a los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente bajo condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).
- 15 20

Bajo el método (1), las sales diastereoméricas se pueden formar por reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina), y similares con compuestos asimétricos que portan funcionalidad ácida, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden inducirse por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tal como ácido alcanforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede resultar en la formación de las sales diastereoméricas.

25

Alternativamente, por el método (2), el sustrato a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos se pueden formar sometiendo a reacción compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales enantioméricamente puros o enriquecidos. Un método para determinar la pureza óptica implica efectuar ésteres quirales, tales como éster metílico, p. ej., cloroformiato de metilo (-) en presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro ^1H NMR para presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar por cromatografía de fase normal e inversa siguiendo los métodos para separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111). Por el método (3), se puede separar una mezcla racémica de dos enantiómeros por cromatografía, usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir por métodos utilizados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

30 35 40

Evaluación biológica

La determinación de la actividad de PI3 cinasa de un compuesto de Fórmula la-b es posible mediante una serie de métodos de detección directos e indirectos. Ciertos compuestos ilustrativos descritos en este documento se ensayaron para su actividad de unión a PI3K (Ejemplo 460) y actividad *in vitro* contra células tumorales (Ejemplo 461). El intervalo de actividades de unión de PI3K fue de menos de 1 nM (nanomolar) a aproximadamente 10 μM (micromolares). Determinados compuestos ilustrativos de la invención tuvieron valores CI_{50} de actividad de unión a PI3K de menos de 10 nM. Determinados compuestos de la invención tuvieron valores CI_{50} de actividad basada en las células tumorales de menos de 100 nM.

45

La actividad citotóxica o citostática de los compuestos ilustrativos de la Fórmula la-b se midió: estableciendo una línea celular de tumor proliferativa de mamífero en un medio de cultivo celular, añadiendo un compuesto de la Fórmula la-d, cultivando las células por un periodo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 5 días; y midiendo la viabilidad celular (Ejemplo 461). Los ensayos celulares *in vitro* se usaron para medir la viabilidad, es decir, la proliferación (CI_{50}), la citotoxicidad (FC_{50}) y la inducción de apoptosis (activación de caspasa).

50

La potencia *in vitro* de los compuestos ilustrativos de la Fórmula la-b se midió con un ensayo de proliferación celular, Ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo[®], comercializado por Promega Corp., Madison, WI (Ejemplo 461). Este método de ensayo homogéneo se basa en la expresión recombinante de luciferasa *Coleoptera* (documentos US 5583024; US 5674713; US 5700670) y determina la cantidad de células viables en el cultivo en función de la cuantificación del ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas (Crouch et al (1993)

55

J. Immunol. Meth. 160:81-88; US 6602677). Se efectuó el ensayo CellTiter-Glo® en un formato de 96 o 384 pocillos, haciéndolo susceptible a selección de alto rendimiento (HTS) (Cree et al (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404). El procedimiento de ensayo homogéneo implica añadir el reactivo individual (CellTiter-Glo® Reagent) directamente a las células cultivadas en medio enriquecido con suero. No son necesarias las etapas de lavado celular, eliminación de medio e introducción con pipeta. El sistema detecta tan solo 15 células/pocillo en un formato de 384 pocillos en 10 minutos después de añadir reactivo y mezclar.

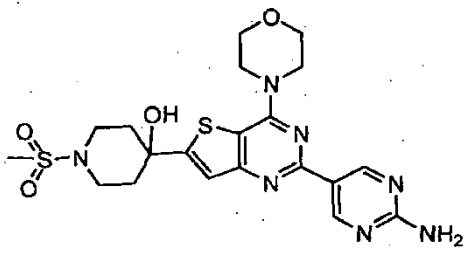
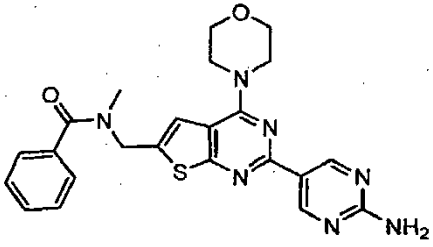
El formato homogéneo de "añadir-mezclar-medir" resulta en lisis celular y generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente. La cantidad de ATP es directamente proporcional al número de células presentes en el cultivo. El ensayo CellTiter-Glo® genera una señal luminiscente de "tipo brillo", producida por la reacción de luciferasa, que tiene una semivida en general mayor a cinco horas, dependiendo del medio y del tipo celular que se utilicen. Las células viables se reflejan en unidades de luminiscencia relativa (RLU). El sustrato, luciferina de escarabajo, se descarboxila oxidativamente con luciferasa de luciérnaga recombinante con conversión concomitante de ATP a AMP y generación de fotones. La semivida extendida elimina la necesidad de usar los inyectores de reactivo y ofrece flexibilidad para el modo continuo o en lotes de múltiples placas. El ensayo de proliferación celular se puede usar con diversos formatos de múltiples pocillos, p. ej., un formato de 96 o 384 pocillos. Los datos se pueden registrar por un luminómetro o dispositivo de imágenes de cámara CCD. El rendimiento de la luminiscencia se presenta como unidades de luz relativa (RLU), que se mide con el transcurso del tiempo.

Los efectos antiproliferativos de los compuestos ilustrativos de Fórmula Ia-b se midieron con el ensayo CellTiter-Glo® (Ejemplo 461) contra varias líneas celulares de tumores, incluidas PC3, Detroit 562 y MDAMB361.1. Se establecieron los valores CE₅₀ para los compuestos ensayados. El intervalo de actividades de potencia celular *in vitro* fue de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 10 µM.

Ciertas propiedades de ADME se midieron usando ciertos compuestos ilustrativos mediante ensayos que incluyen: Permeabilidad Caco-2 (Ejemplo 462), aclaramiento de hepatocitos (Ejemplo 463), inhibición del citocromo P450 (Ejemplo 464), inducción del citocromo P450 (Ejemplo 465), unión de proteína plasmática (Ejemplo 466) y bloqueo de los canales de hERG (Ejemplo 467).

Los compuestos ilustrativos de Fórmula Ia-b No. 101-397 en la Tabla 1 y No. 398-546 en la Tabla 2, que se efectuaron de acuerdo con los métodos de la presente invención, tienen las siguientes estructuras y sus correspondientes nombres (ChemDraw Ultra, Versión 9.0.1, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) en las Tablas 1 y 2. Los siguientes compuestos que no se incluyen bajo el alcance del conjunto de reivindicaciones actuales son realizaciones de referencia.

Tabla 1

Compuesto	Estructura	Nombre
101		4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)N-metilsulfonilpiperidin-4-ol
102		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)methyl)-N-metilbenzamida

Compuesto	Estructura	Nombre
103		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilnicotinamida
104		5-(6-(3-(N-metilsulfonilaminometil)fenil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
105		5-(6-(3-N-metilsulfonilaminofenil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
106		5-(6-(6-aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
107		5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
108		5-(7-metil-4-morfolino-6-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

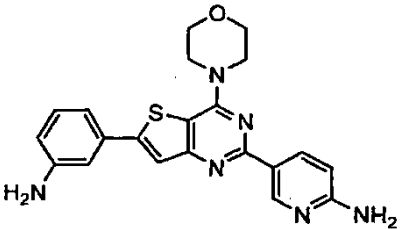
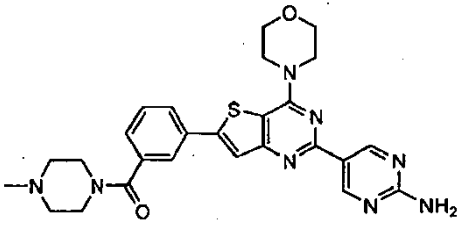
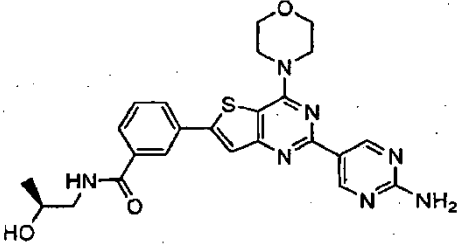
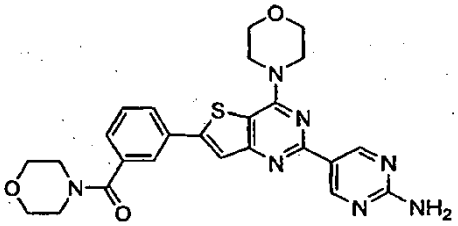
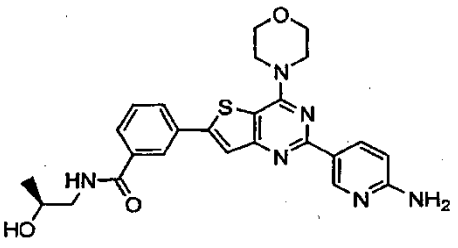
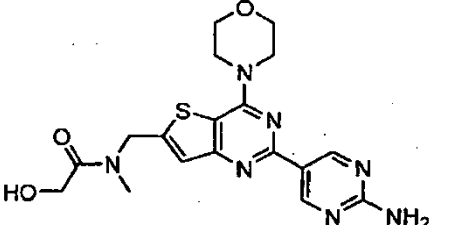
Compuesto	Estructura	Nombre
109		5-(6-(4-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
110		5-(6-(3-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
111		5-(6-(4-amino-3-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
112		N-(2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)-3-metoxibenzamida
113		N-(2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)-4-metoxibenzamida
114		5-(6-(4-N-metilsulfonilaminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

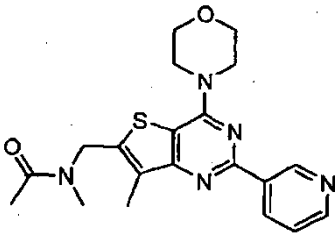
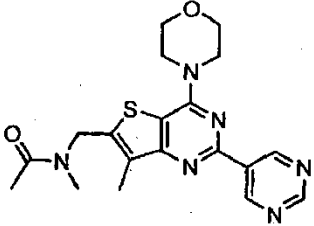
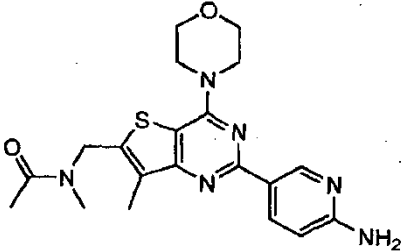
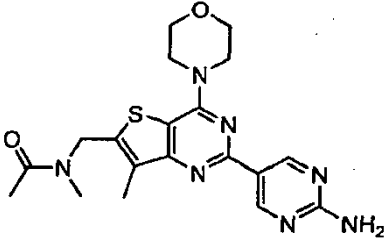
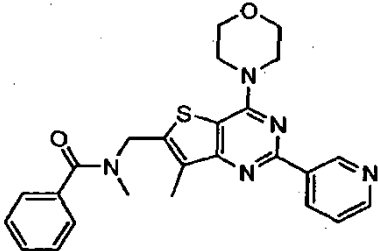
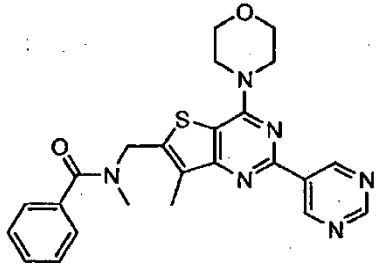
Compuesto	Estructura	Nombre
115		N-(2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)nicotinamida
116		N-(2-(4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)benzamida
117		N-(2-(2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)benzamida
118		5-(4-morfolino-6-(3-morfolinosulfonil)feniltieno [3, 2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
119		5-(4-morfolino-6-(3-morfolinosulfonil)feniltieno[3, 2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina

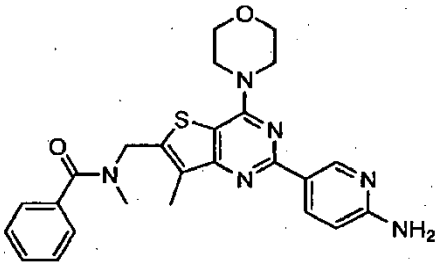
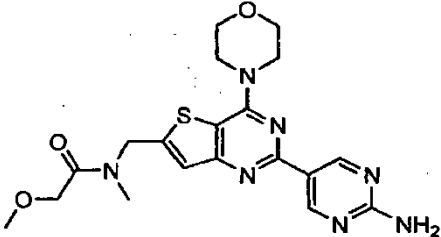
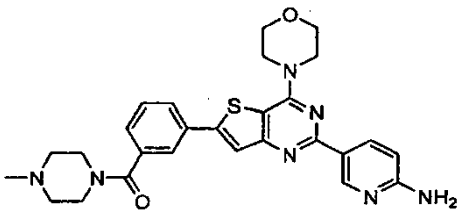
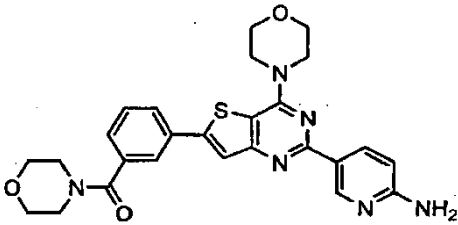
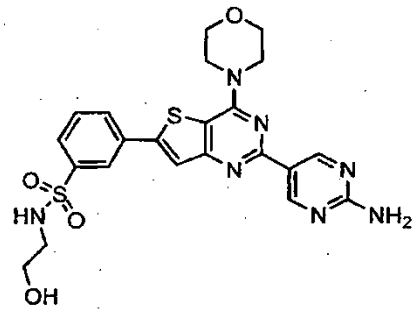
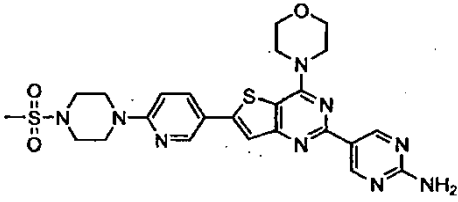
Compuesto	Estructura	Nombre
120		5-(4-morfolino-6-(3-(2-hidroxiethylamino)sulfonyl)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
121		5-(4-morfolino-6-(3-aminosulfonyl)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
122		5-(4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
123		5-(4-morfolinotieno[3,2-d] pirimidin-2-il)piridin-2-amina
124		(S)-N-((4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiopropanamida
125		N-((4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiacetamida

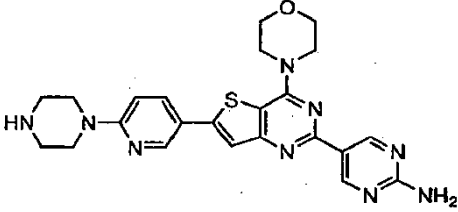
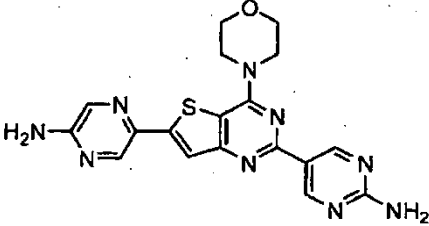
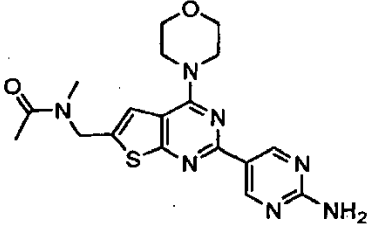
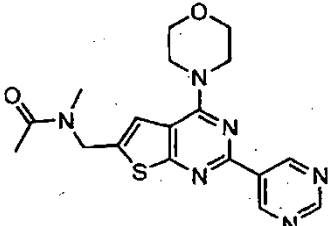
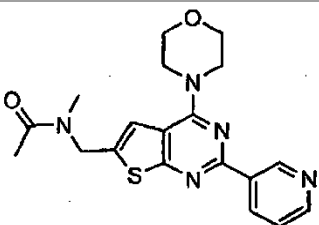
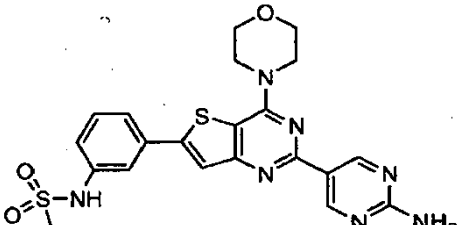
Compuesto	Estructura	Nombre
126		(2S)-N-((3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiopropanamida
127		N-((3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)acetamida
128		N-((3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiacetamida
129		(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona
130		(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(morfolino)metanona

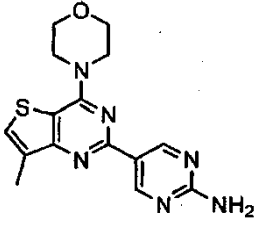
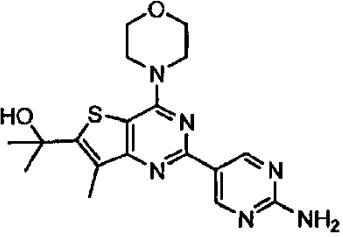
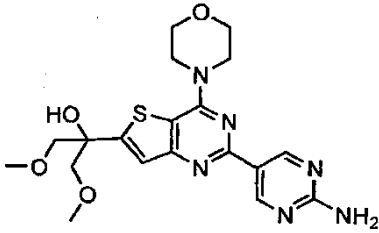
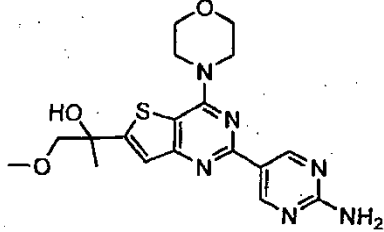
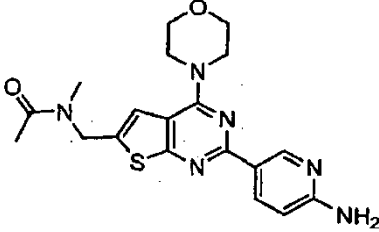
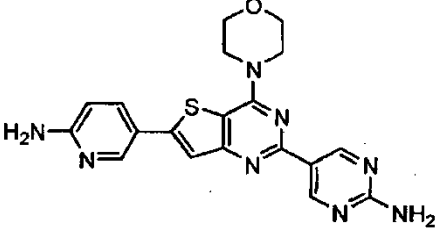
Compuesto	Estructura	Nombre
131		(4-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona
132		(4-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(morfolino)metanona
133		5-(6-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
134		ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico
135		ácido 3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico
136		5-(6-(3-aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

Compuesto	Estructura	Nombre
137		5-(6-(3-aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
138		(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona
139		3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-((S)-2-hidroxi-propil)benzamida
140		(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(morfolino)metanona
141		3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-((S)-2-hidroxi-propil)benzamida
142		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-hidroxi-N-metilacetamida

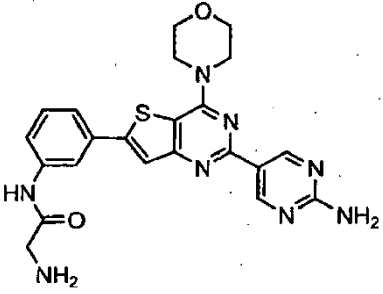
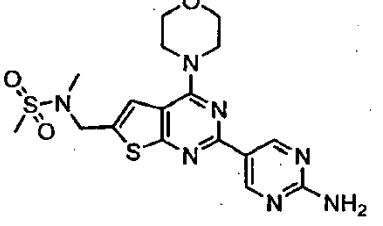
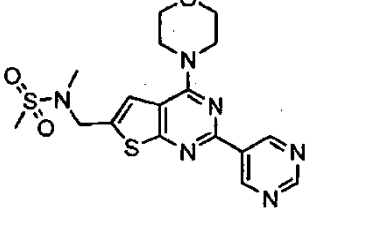
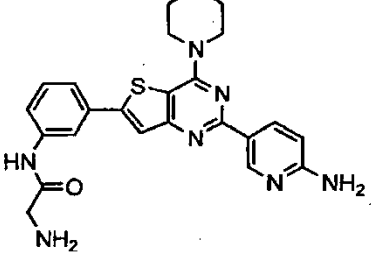
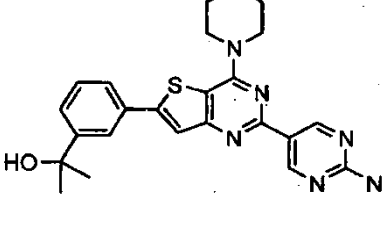
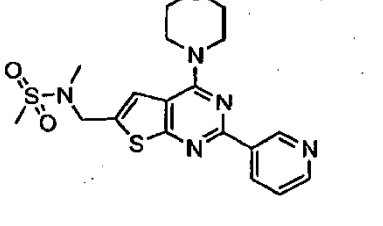
Compuesto	Estructura	Nombre
143		N-metil-N-((7-metil-4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)acetamida
144		N-metil-N-((7-metil-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)acetamida
145		N-((2-(6-aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida
146		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida
147		N-metil-N-((7-metil-4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)benzamida
148		N-metil-N-((7-metil-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)benzamida

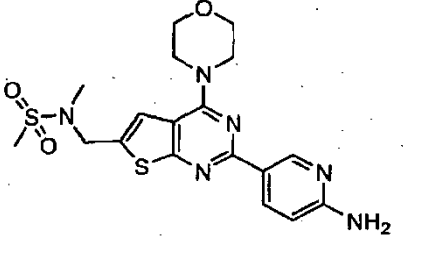
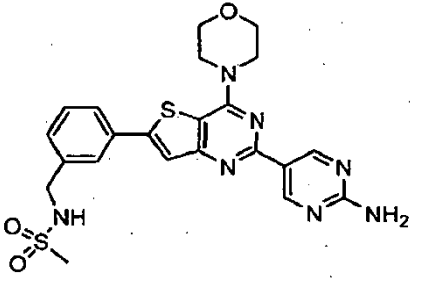
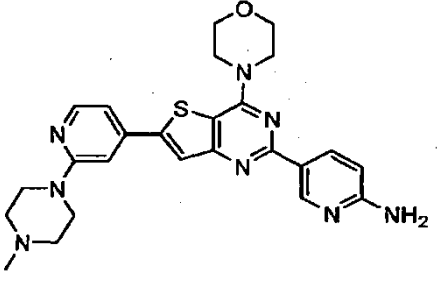
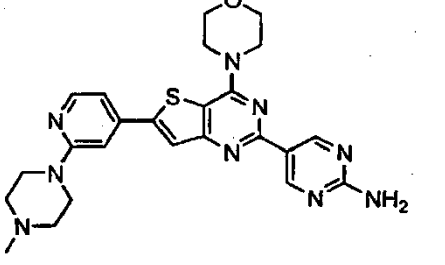
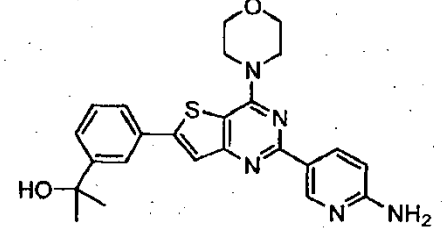
Compuesto	Estructura	Nombre
149		N-((2-(6-aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida
150		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-metoxi-N-metilacetamida
151		(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona
152		(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(morfolino)metanona
153		5-(4-morfolino-6-(3-N-2-hidroxietilaminosulfonil)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
154		5-(4-morfolino-6-(6-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

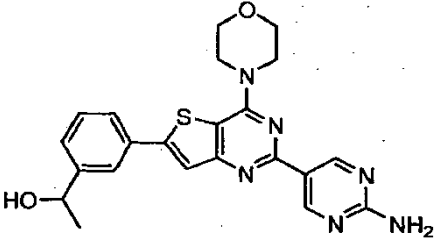
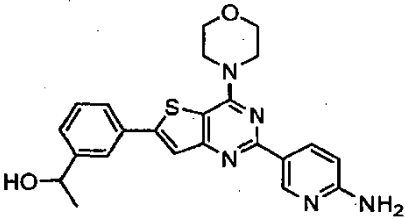
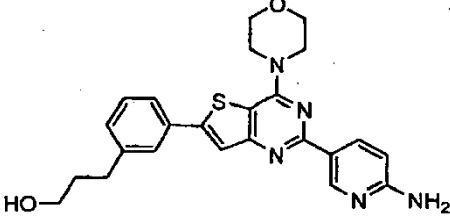
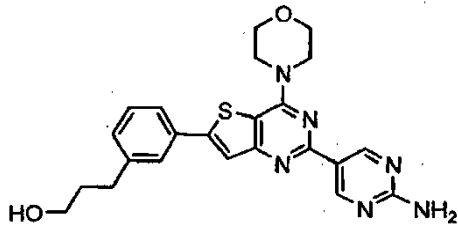
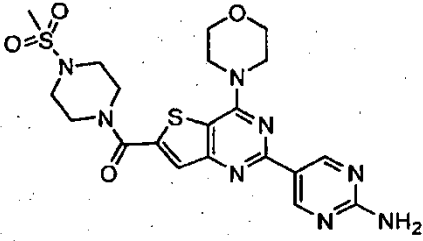
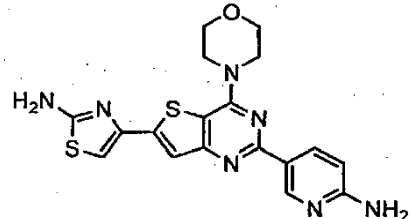
Compuesto	Estructura	Nombre
155		5-(4-morfolino-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
156		5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)pirazin-2-amina
157		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida
158		N-metil-N-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)acetamida
159		N-metil-N-((4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)acetamida
160		5-(6-(3-metilsulfonilaminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

Compuesto	Estructura	Nombre
161		5-(7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
162		2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
163		2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,3-dimetoxipropan-2-ol
164		2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1-metoxipropan-2-ol
165		N-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida
166		5-(6-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

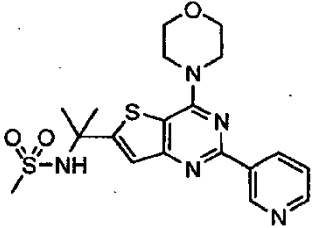
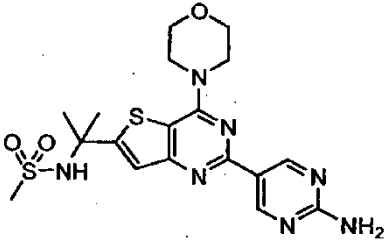
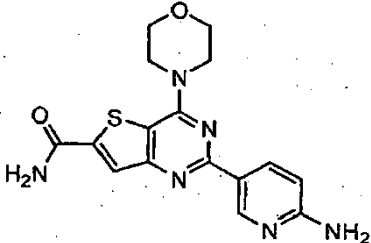
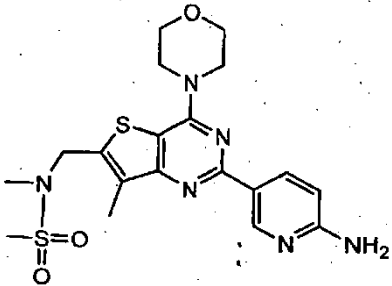
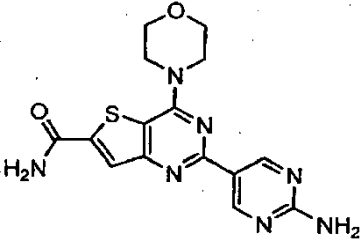
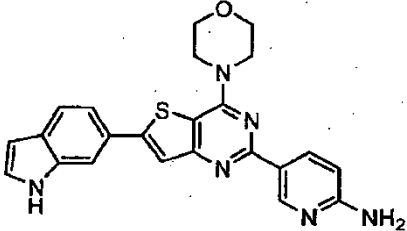
Compuesto	Estructura	Nombre
167		(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metanona
168		(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona
169		2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolino-N-(2-(piperidin-1-il)etil)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida
170		(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(morfolino)metanona
171		2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-N-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida
172		5-(6-((E)-3-metoxiprop-1-enil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

Compuesto	Estructura	Nombre
173		2-amino-N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida
174		5-(6-((N-metil,N-metilsulfonilamino)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
175		N-metil,N-metilsulfonil(4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metanamina
176		2-amino-N-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida
177		2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-2-ol
178		N-metil,N-metilsulfonil(4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metanamina

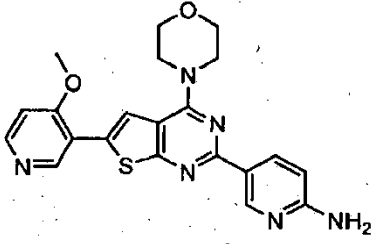
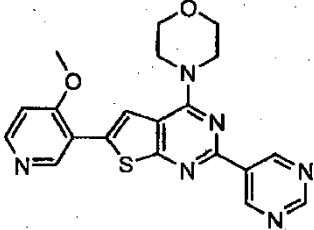
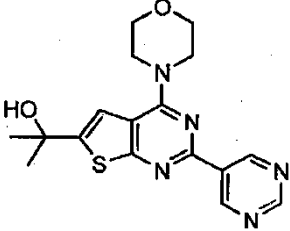
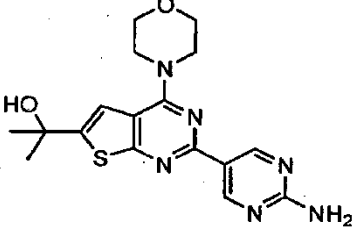
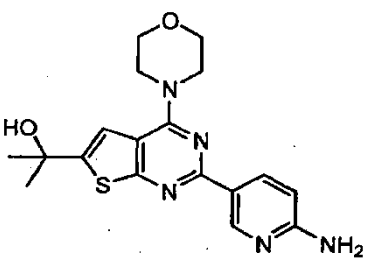
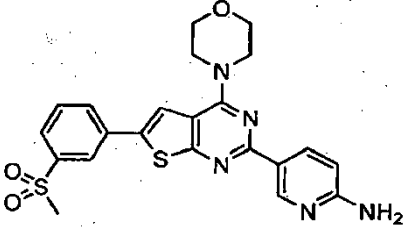
Compuesto	Estructura	Nombre
179		5-(6-((N-metil,N-metilsulfonilamino)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
180		5-(6-(3-(N-metilsulfonilaminometil)fenil)morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina -4-
181		5-(6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
182		5-(6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
183		2-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-2-ol

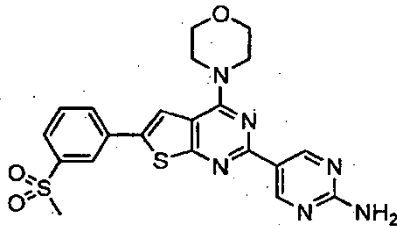
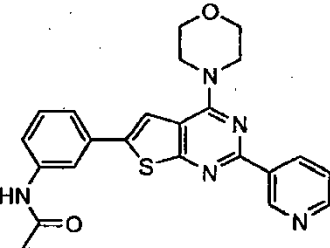
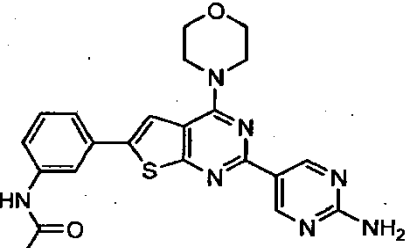
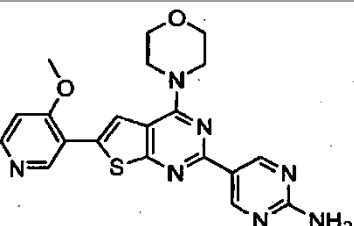
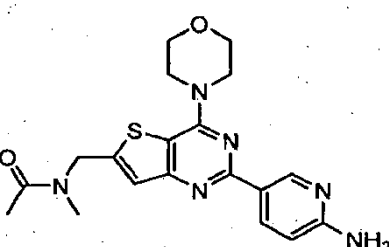
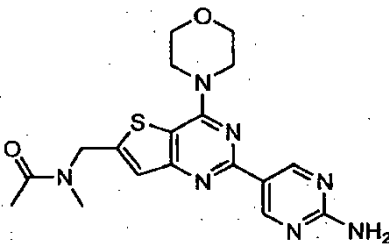
Compuesto	Estructura	Nombre
184		1-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)etanol
185		1-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)etanol
186		3-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-1-ol
187		3-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-1-ol
188		(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(N-4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metanona
189		5-(6-(2-aminotiazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina

Compuesto	Estructura	Nombre
190		5-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
191		5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
192		5-(4-morfolino-6-(6-morfolinopiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
193		5-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
194		N-(2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)acetamida
195		N-(2-(4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)acetamida

Compuesto	Estructura	Nombre
196		2-(4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-N-metilsulfonilamina
197		5-(6-(2-N-metilsulfonilaminopropan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
198		2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida
199		5-(7-metil-6-((N-metil,N-metilsulfonilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
200		2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida
201		5-(6-(1H-indol-6-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina

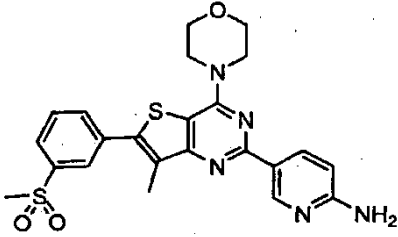
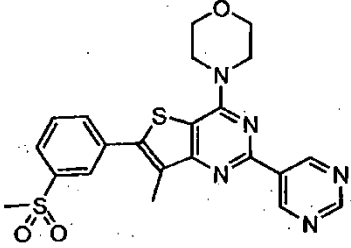
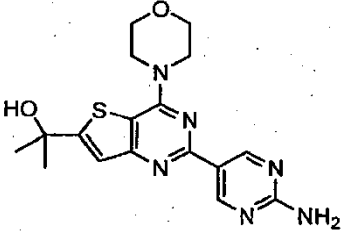
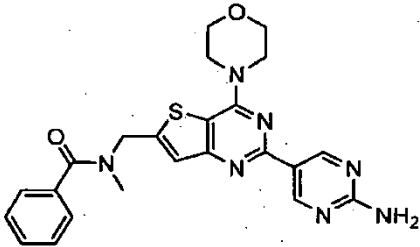
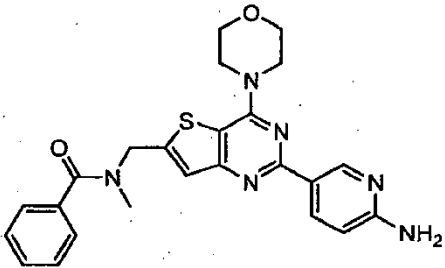
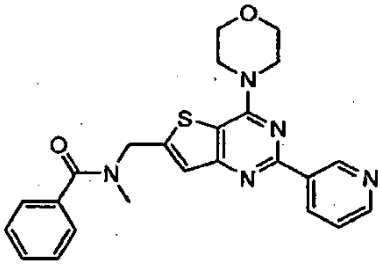
Compuesto	Estructura	Nombre
202		5-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-amina
203		2-(4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-amina
204		2-(4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno [3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-amina
205		5-(6-(2-aminopropan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
206		5-(6-(2-aminopropan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
207		N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida

Compuesto	Estructura	Nombre
208		5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
209		6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidina
210		2-(4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
211		2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
212		2-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
213		5-(6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina

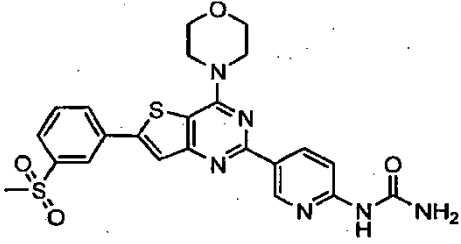
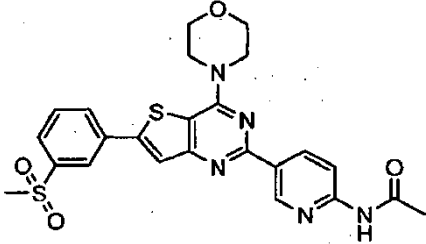
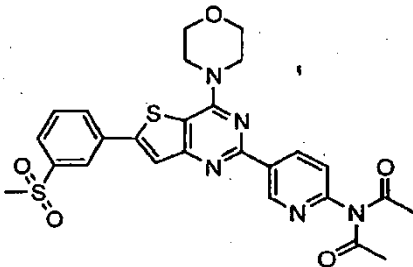
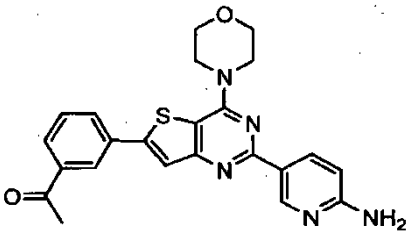
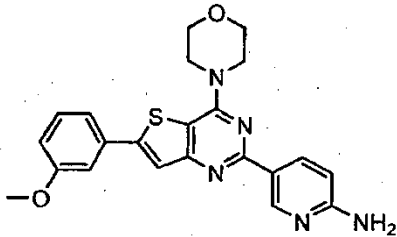
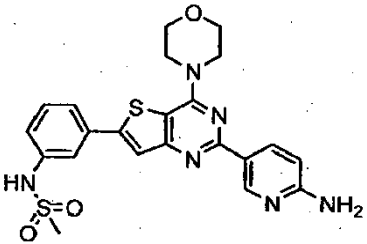
Compuesto	Estructura	Nombre
214		5-(6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
215		N-(3-(4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida
216		N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida
217		5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
218		N-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida
219		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida

Compuesto	Estructura	Nombre
220		N-metil-N-((4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)acetamida
221		N-metil-N-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)acetamida
222		N-acetil-N-(5-(6-((N-metil,N-metilsulfonilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-il)acetamida
223		N-(5-(6-((N-metil,N-metilsulfonilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-il)acetamida
224		N-(5-(6-((N-metil,N-metilsulfonilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida
225		5-(7-metil-6-((N-metil,N-metilsulfonilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

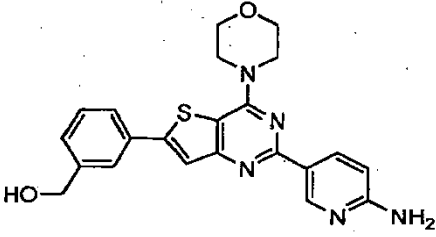
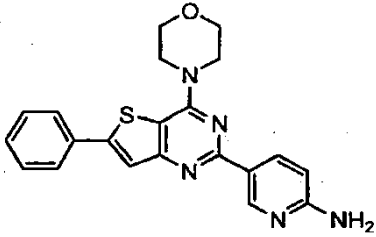
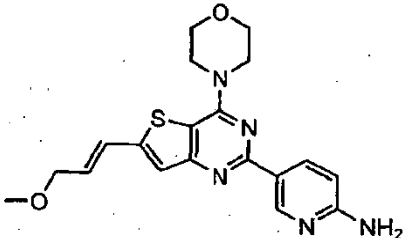
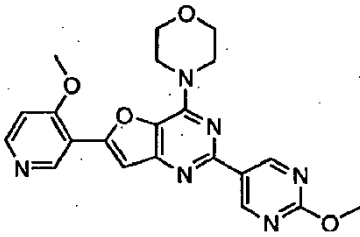
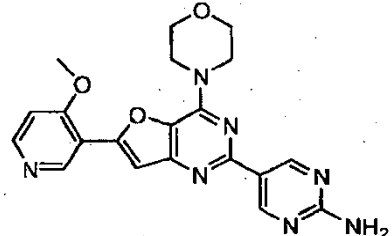
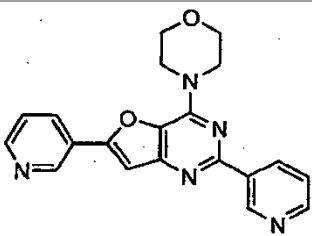
Compuesto	Estructura	Nombre
226		N-metil,N-metilsulfonil(4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanamina
227		N-metil-N-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)benzamida
228		N-metil,N-metilsulfonil(4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanamina
229		5-(6-((N-metil,N-metilsulfonilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
230		5-(6-((N-metil,N-metilsulfonilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
231		5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

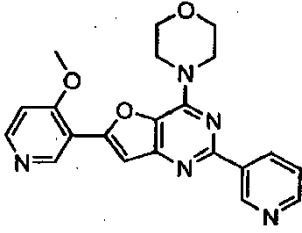
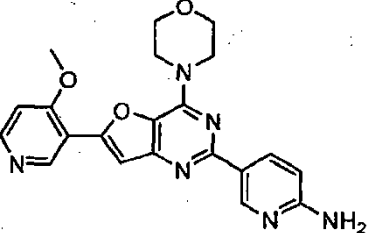
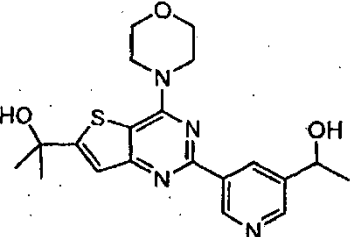
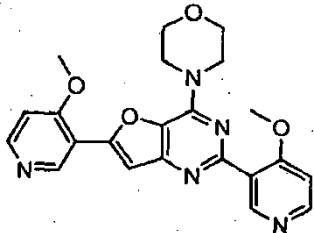
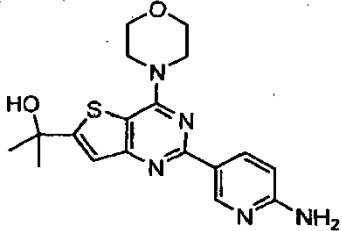
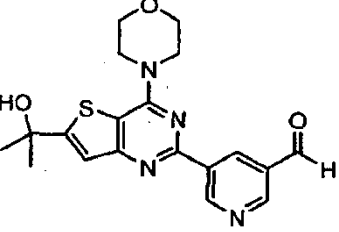
Compuesto	Estructura	Nombre
232		5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
233		7-metil-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno [3,2-d]pirimidina
234		2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
235		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida
236		N-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida
237		N-metil-N-((4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)benzamida

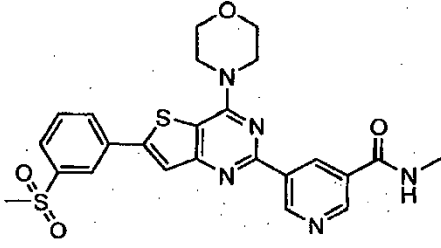
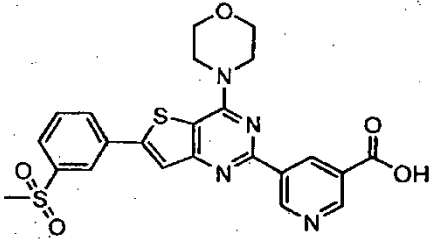
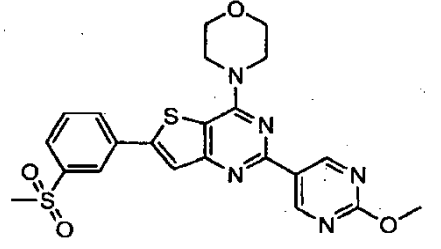
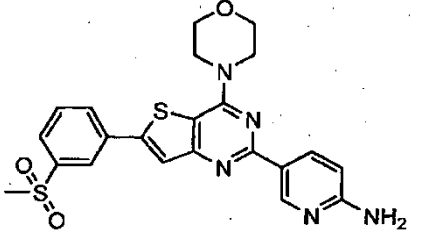
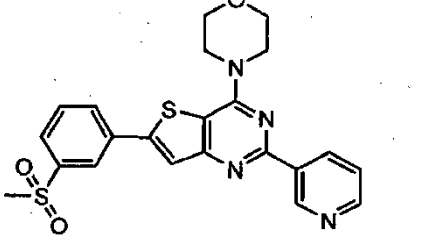
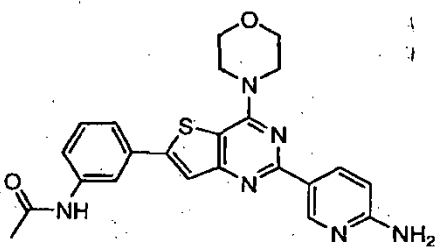
Compuesto	Estructura	Nombre
238		N-(2-(2-(2-aminopirimidin-5-yl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)propan-2-yl)benzamida
239		N-(2-(2-(6-aminopiridin-3-yl)-4-morpholinotieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)propan-2-yl)benzamida
240		N-(2-(4-morfolino-2-(piridin-3-yl)tieno[3,2-d]pirimidin-6-yl)propan-2-yl)benzamida
241		N-(5-(6-(4-metoxipiridin-3-yl)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-2-yl)piridin-2-yl)acetamida
242		N-(5-(6-(4-metoxipiridin-3-yl)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-2-yl)piridin-2-yl)formamida
243		5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-yl)pirimidin-2-amina

Compuesto	Estructura	Nombre
244		1-(5-(6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)urea
245		N-(5-(6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida
246		N-acetil-N-(5-(6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida
247		1-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)etanona
248		5-(6-(3-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
249		5-(6-(3-metilsulfonilaminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina

Compuesto	Estructura	Nombre
250		5-(6-(3-clorofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
251		3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilbenzamida
252		5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
253		5-(4-morfolino-6-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
254		3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamida
255		(4-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metanol

Compuesto	Estructura	Nombre
256		(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metanol
257		5-(4-morfolino-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
258		5-(6-((E)-3-metoxiprop-1-enil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
259		6-(4-metoxipiridin-3-il)-2-(2-metoxipiridin-5-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina
260		5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
261		4-morfolino-2,6-di(piridin-3-il)furo[3,2-d]pirimidina

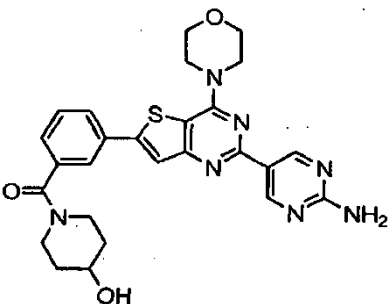
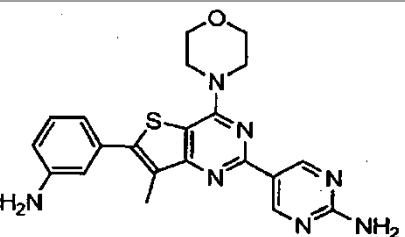
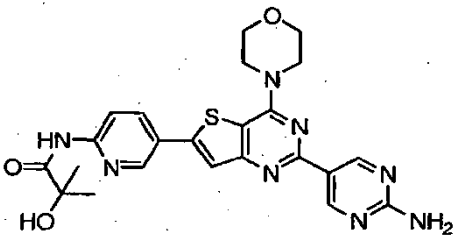
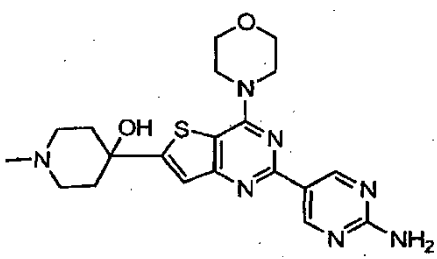
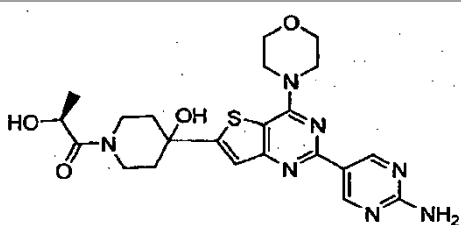
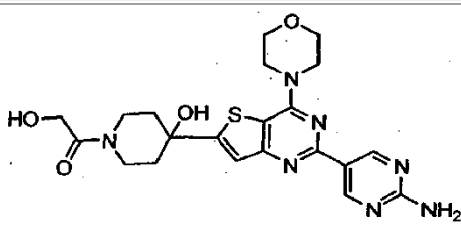
Compuesto	Estructura	Nombre
262		6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-2-(piridin-3-il)furo[3,2-d]pirimidina
263		5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
264		2-(2-(5-(1-hidroxi-etil)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
265		2,6-bis(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina
266		2-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
267		5-(6-(2-hidroxi-propan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridine-3-carbaldehide

Compuesto	Estructura	Nombre
268		N-metil-5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carboxamida
269		ácido 5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carboxílico
270		2-(2-metoxipirimidin-5-il)-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina
271		5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
272		6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina
273		N-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida

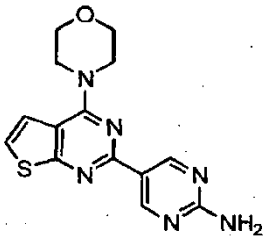
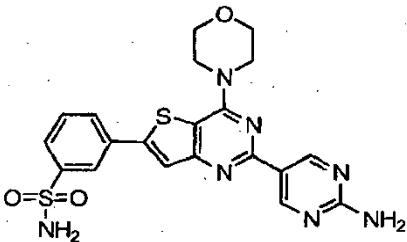
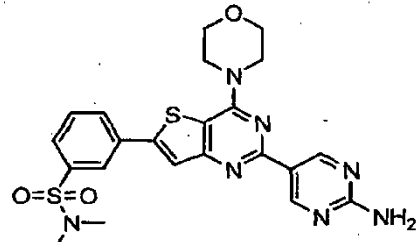
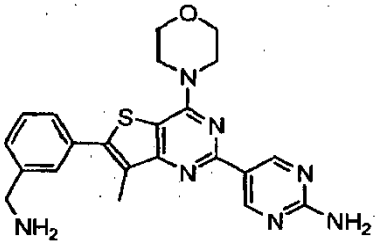
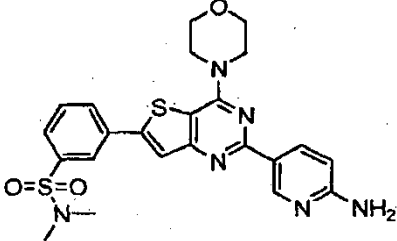
Compuesto	Estructura	Nombre
274		2-(2-(6-fluoropiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
275		2-(2-(2-fluoropiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
276		2-(2-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
277		2-(2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
278		2-(2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
279		2-(2-(2-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol

Compuesto	Estructura	Nombre
280		2-(4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
281		2-(2-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
282		2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol
283		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-(dimetilamino)-N-metilacetamida
284		3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-metoxietil)benzamida

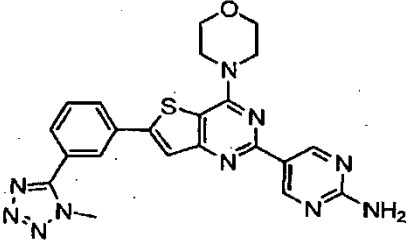
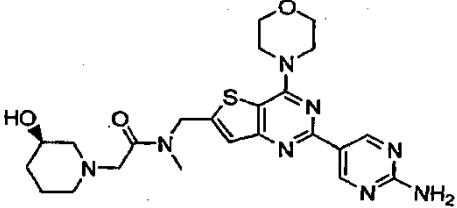
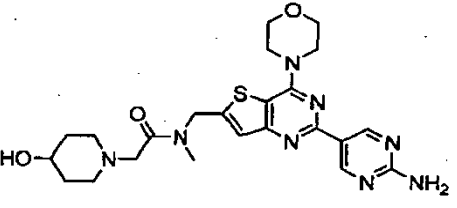
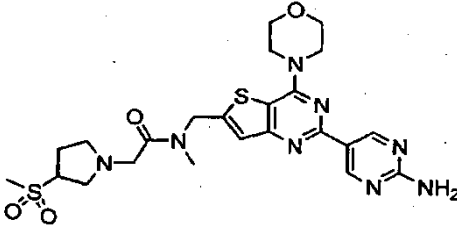
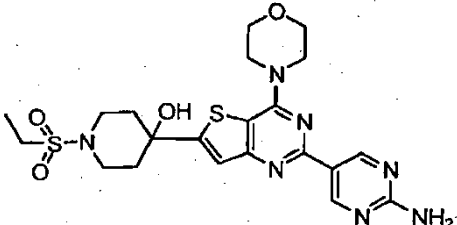
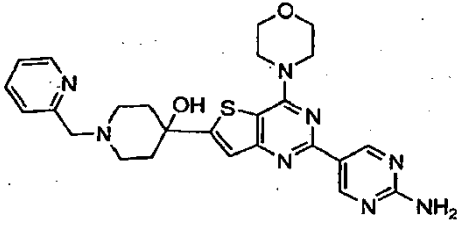
Compuesto	Estructura	Nombre
285		3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida
286		(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)metanona
287		(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(3-hidroxi)pirrolidin-1-il)metanona
288		3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-hidroxi)etil)benzamida

Compuesto	Estructura	Nombre
289		(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona
290		5-(6-(3-aminofenil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
291		N-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida
292		4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1-metilpiperidin-4-ol
293		(S)-1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona
294		1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)-2-hidroxietanona

Compuesto	Estructura	Nombre
295		1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona
296		1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona
297		2-amino-1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)etanona
298		2-amino-1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona
299		5-(6-((N-ciclopropilsulfonil,N-metilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
300		5-(6-(2-aminotiazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

Compuesto	Estructura	Nombre
301		5-(4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
302		5-(4-morfolino-6-(3-aminosulfonyl)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
303		5-(4-morfolino-6-(3-dimetilaminosulfonyl)feniltieno [3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
304		5-(6-(3-(aminometil)fenil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
305		5-(4-morfolino-6-(3-dimetilaminosulfonyl)feniltieno [3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina

Compuesto	Estructura	Nombre
306		(S)-1-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)propan-2-ol
307		4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-ol
308		(S)-1-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)propan-2-ol
309		(2S)-N-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-hidroxiopropanamida
310		(2S)-N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-hidroxiopropanamida

Compuesto	Estructura	Nombre
311		5-(6-(3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
312		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)-N-metilacetamida
313		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-N-metilacetamida
314		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil-2-(3-(metilsulfonyl)pirrolidin-1-il)acetamida
315		4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(4-N-etilsulfonyl)piperidin-4-ol
316		4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1-((piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol

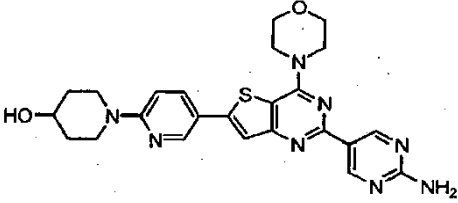
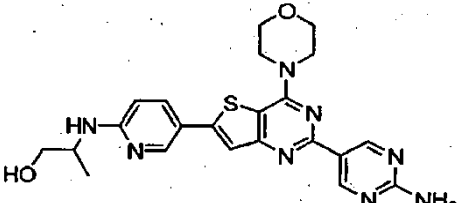
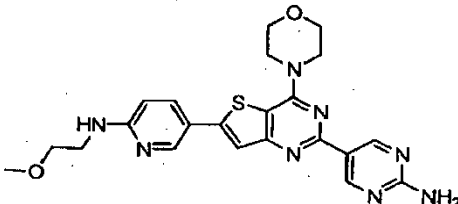
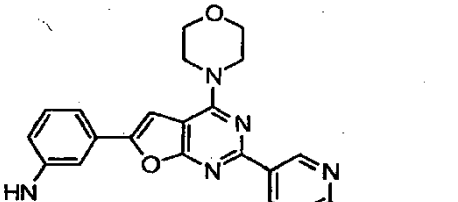
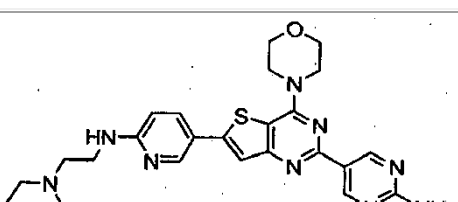
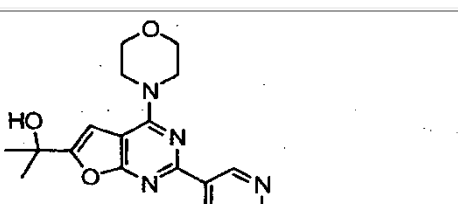
Compuesto	Estructura	Nombre
317		5-(7-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
318		(R)-1-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)propan-2-ol
319		(R)-1-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)propan-2-ol
320		5-(4-morfolino-6-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
321		2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ol
322		5-(6-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

Compuesto	Estructura	Nombre
323		5-(6-(3-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
324		5-(7-metil-4-morfolino-6-(3-(2-hidroxi-etil)aminosulfonyl)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
325		(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(4-(metilsulfonyl)fenil)metanol
326		2-(2-(2-aminotiazol-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
327		2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol
328		2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etanol

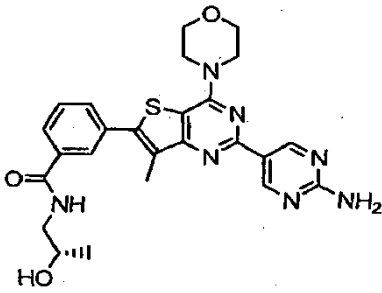
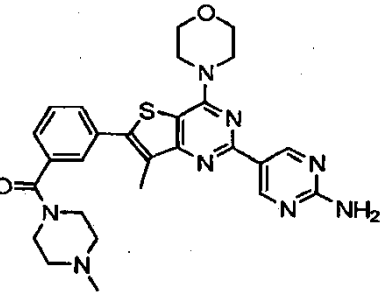
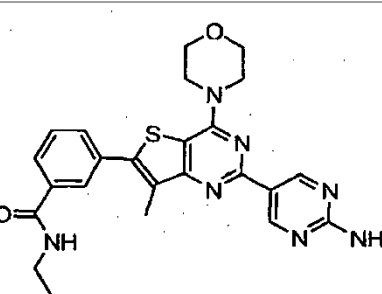
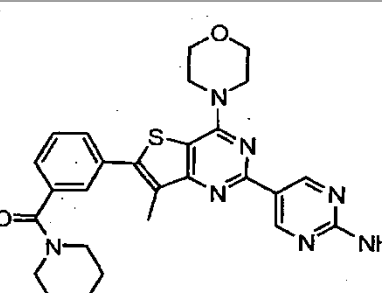
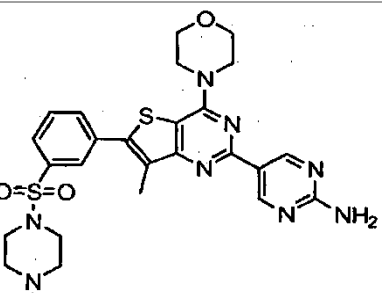
Compuesto	Estructura	Nombre
329		5-(7-metil-6-(4-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
330		5-(7-metil-6-(2-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
331		5-(7-metil-4-morfolino-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
332		5-(4-morfolino-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
333		5-(6-(5-((metilsulfonyl)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
334		5-(6-((N-etilsulfonyl,N-metilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

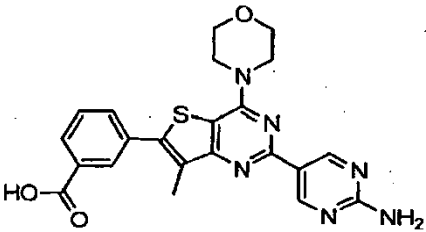
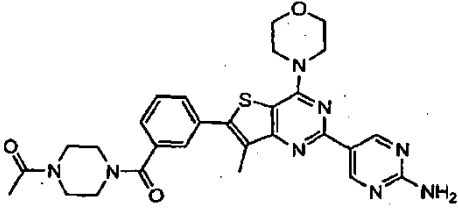
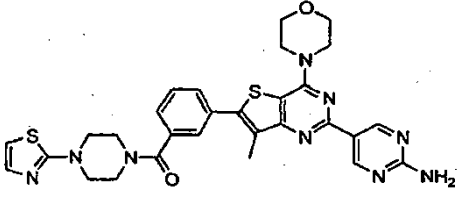
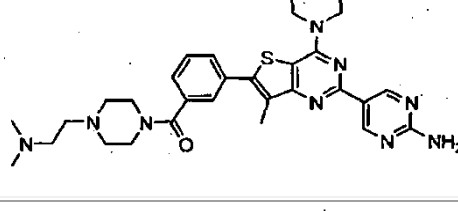
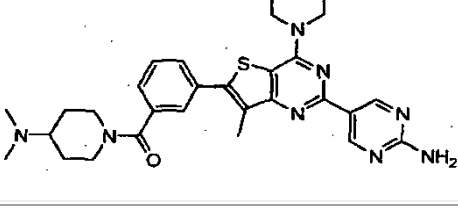
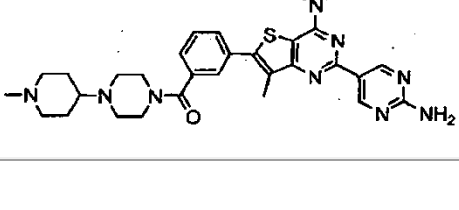
Compuesto	Estructura	Nombre
335		7-metil-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolino-2-(piridazin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina
336		1-etil-3-(5-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-il)urea
337		5-(6-((N-metilsulfonyl,N-metilamino)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-ol
338		N-metilsulfonyl,N-metil(2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metanamina
339		5-(7-metil-4-morfolino-6-(3-morfolinosulfonyl)fenil)tieno [3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

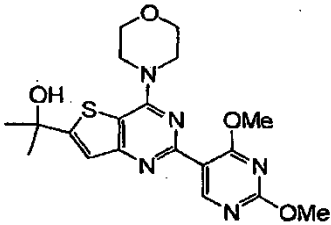
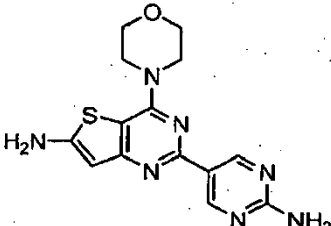
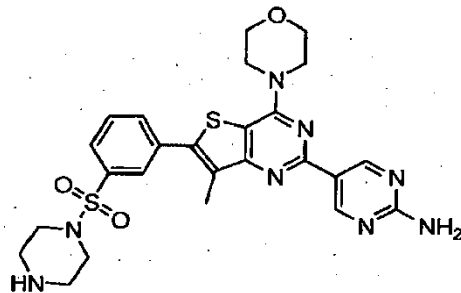
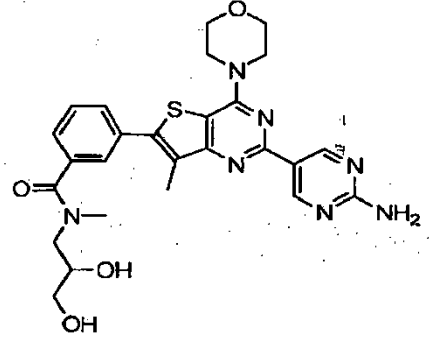
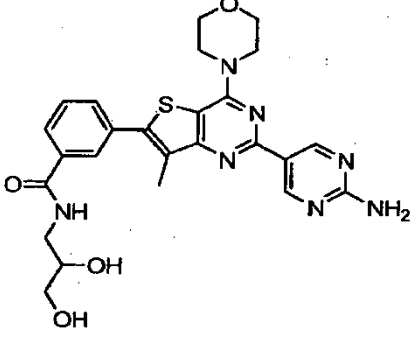
Compuesto	Estructura	Nombre
340		(2S)-N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-hidroxiopropanamida
341		N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-hidroxiacetamida
342		(S)-1-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)propan-2-ol
343		5-(4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
344		5-(6-(6-(N-(2-metoxietil)-N-5-(6-(6-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
345		5-(6-(6-(N-(2-dimetilamino)etil)-N-metilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

Compuesto	Estructura	Nombre
346		1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol
347		2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)propan-1-ol
348		5-(6-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
349		N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinofuro [2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida
350		5-(6-(6-(2-morfolinoetilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
351		2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinofuro[2,3-d]pirtidin-6-il)propan-2-ol

Compuesto	Estructura	Nombre
352		5-(6-(6-(2-(dimetilamino)etilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
353		(2S)-N-((3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiopropanamida
354		N-((3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiacetamida
355		3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-metoxietil)benzamida
356		3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida

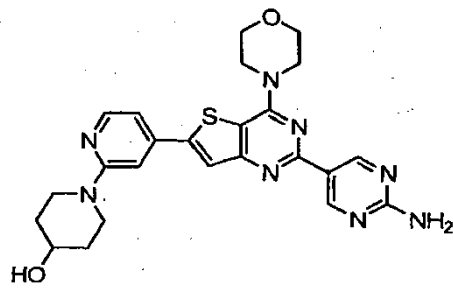
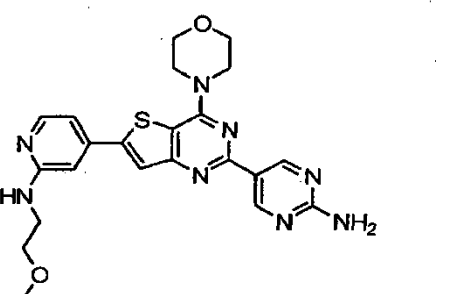
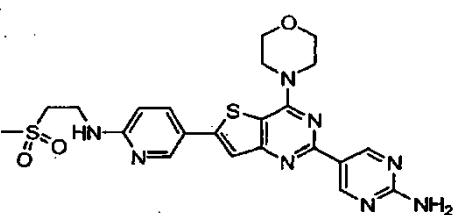
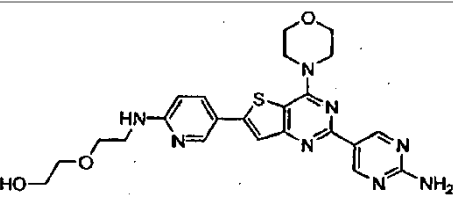
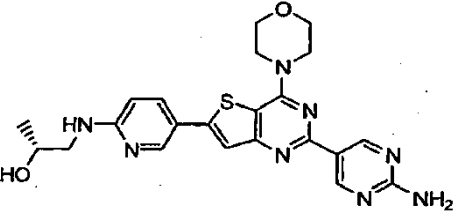
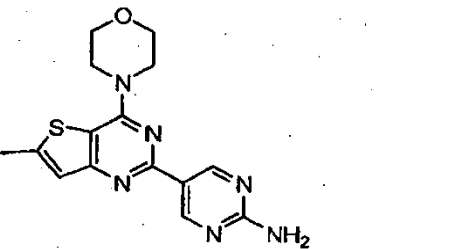
Compuesto	Estructura	Nombre
357		3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-((S)-2-hidroxiopropil)benzamida
358		(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona
359		3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-hidroxietil)benzamida
360		(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona
361		5-(7-metil-4-morfolino-6-(3-(4-metilpiperazinilsulfonil))feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

Compuesto	Estructura	Nombre
362		ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico
363		(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-acetilpiperazin-1-il)metanona
364		(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)metanona
365		(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)metanona
366		(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona
367		(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metanona

Compuesto	Estructura	Nombre
368		2-(2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
369		2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-amina
370		5-(7-metil-4-morfolino-6-(3-piperazinilsulfonil)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
371		3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-metilbenzamida
372		3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2,3-dihidroxiopropil)benzamida

Compuesto	Estructura	Nombre
373		2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-ilamino)etanol
374		(R)-1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-ol
375		5-(6-(6-(bis(2-metoxietil)amino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
376		5-(6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
377		5-(4-morfolino-6-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
378		5-(4-morfolino-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

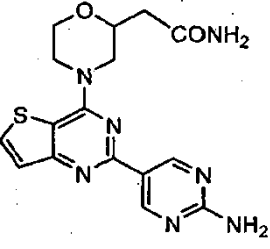
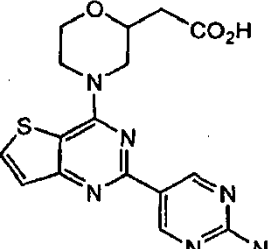
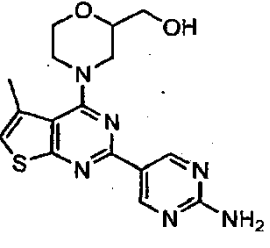
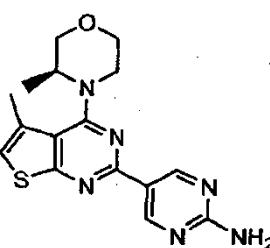
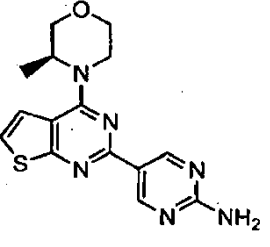
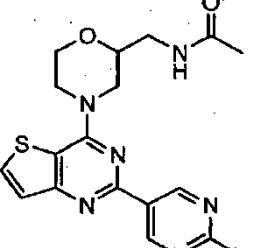
Compuesto	Estructura	Nombre
379		5-(4-morfolino-7-(tiazol-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
380		5-(4-morfolino-6-(2-(4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)propan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
381		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)tiazol-2-amina
384		5-(6-((N-isobutilsulfonil,N-metilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
385		7-metil-6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolino-2-(piridazin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina

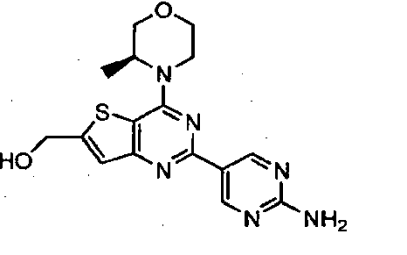
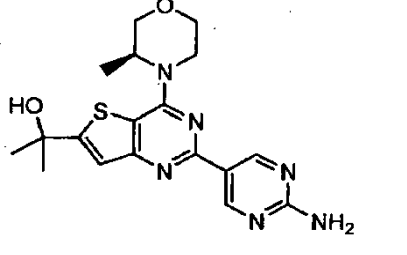
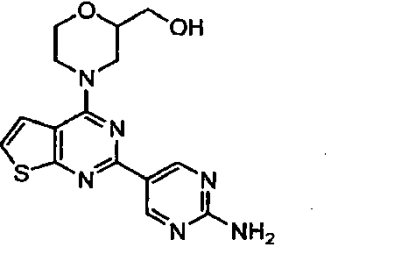
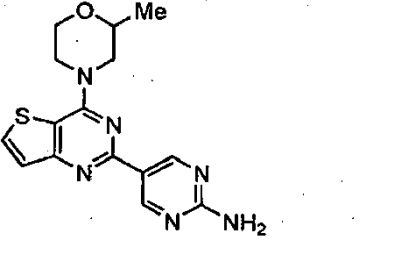
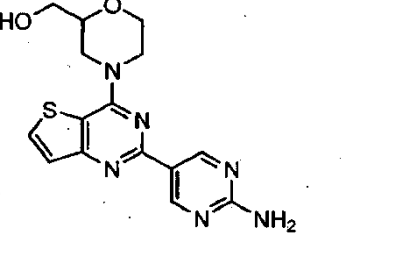
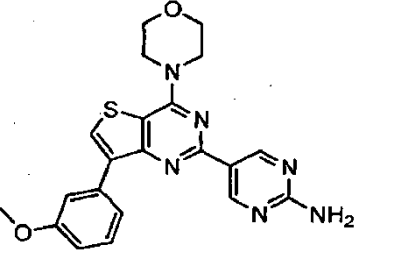
Compuesto	Estructura	Nombre
386		1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol
387		5-(6-(2-(2-metoxietilamino)piridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
388		5-(6-(6-(2-(metilsulfonil)etilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
389		5-(6-(6-(2-(2-hidroxietyl)oxietilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
390		(R)-1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)propan-2-ol
391		5-(6-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

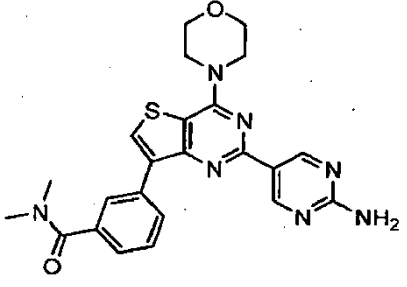
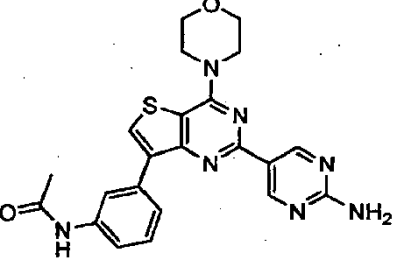
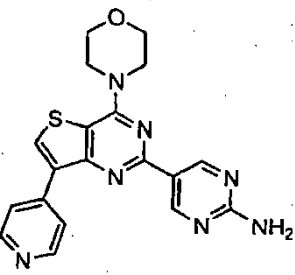
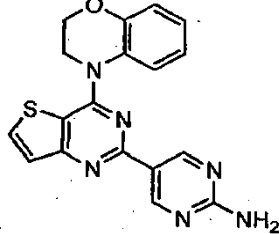
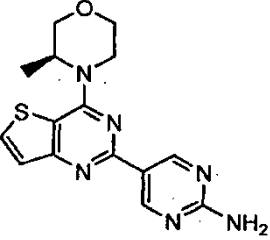
Compuesto	Estructura	Nombre
392		5-(6-metil-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
393		5-(6,7-dimetil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
394		5-(6-((N-metilsulfonyl,N-metilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
395		(2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metil,N-metilsulfonylmetanamina
396		N-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida
397		5-(6-((metilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

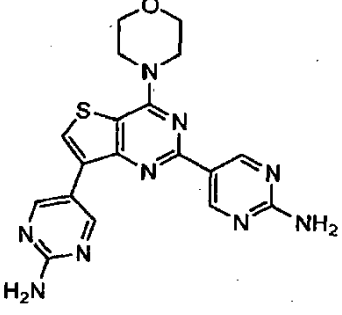
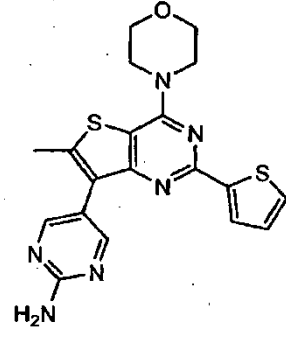
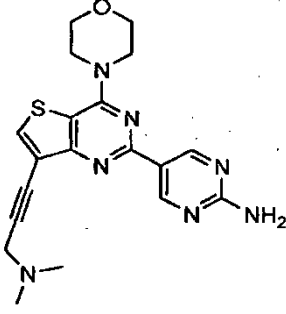
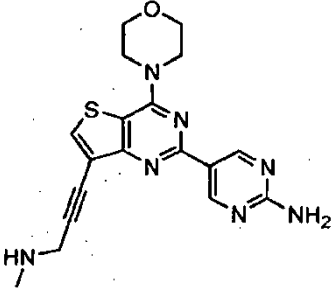
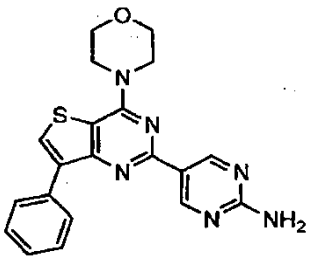
Tabla 2

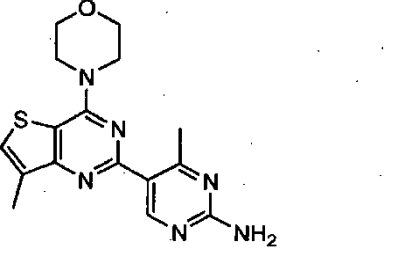
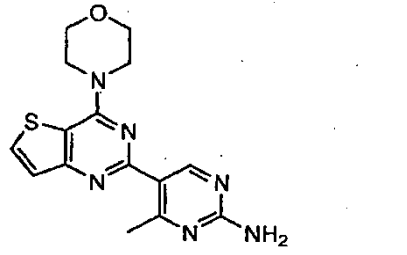
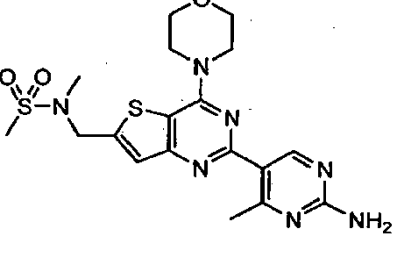
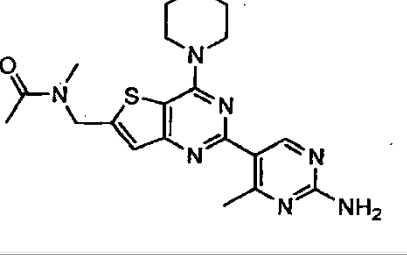
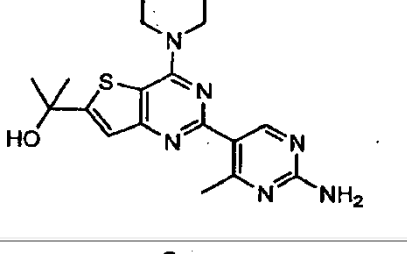
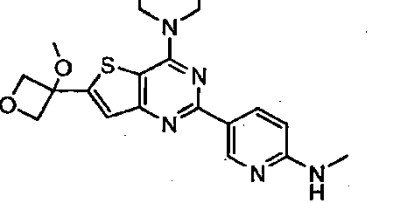
Ejemplo	Estructura	Nombre
398		N-((4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metil)benzamida
399		5-(4-(2-(aminometil)morfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
400		2-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona
401		5-(4-(2,2-dimetilmorfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
402		2-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-3-il)acetato de metilo

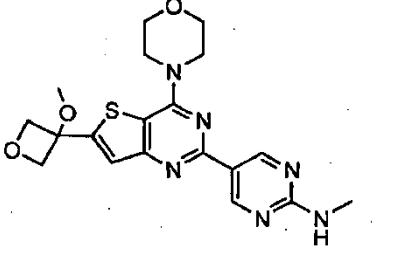
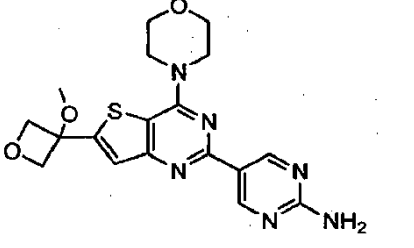
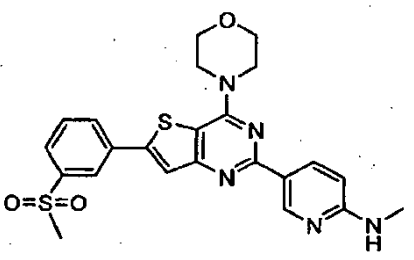
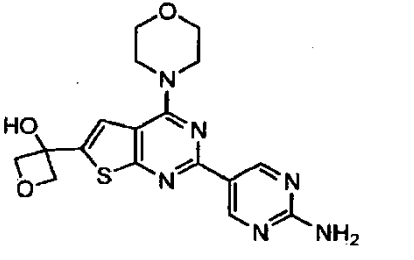
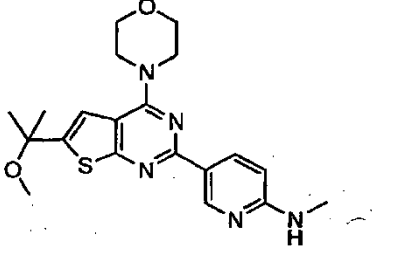
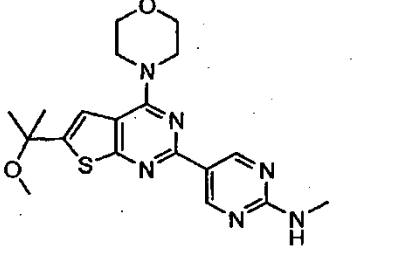
Ejemplo	Estructura	Nombre
403		2-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)acetamida
404		ácido 2-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)acético
405		(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metanol
406		(S)-5-(5-metil-4-(3-metilmorfolino)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
407		(S)-5-(4-(3-metilmorfolino)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
408		N-((4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metil)acetamida

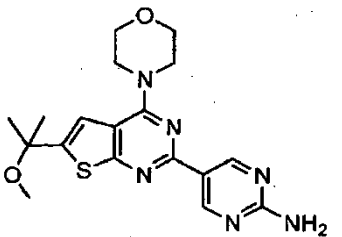
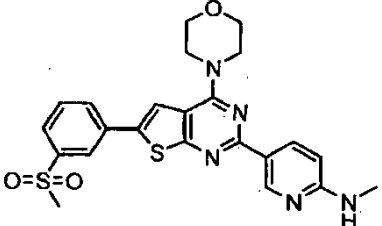
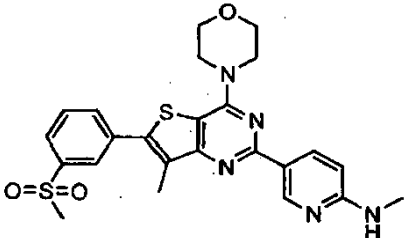
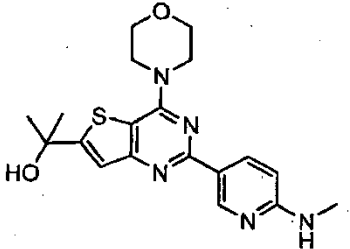
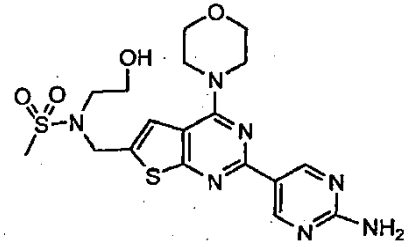
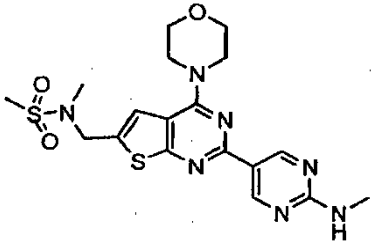
Ejemplo	Estructura	Nombre
409		(S)-2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-(3-metilmorfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanol
410		(S)-2-(2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-(3-metilmorfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
411		(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metanol
412		5-(4-(2-metilmorfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
413		(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metanol
414		5-(7-(3-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

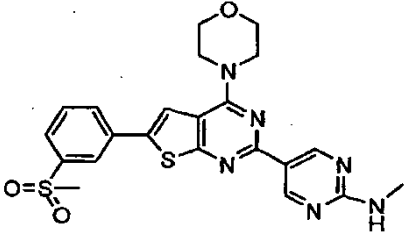
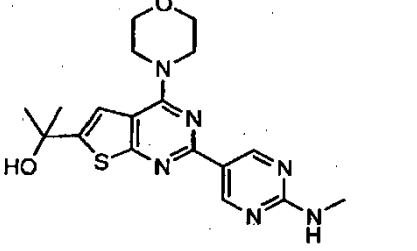
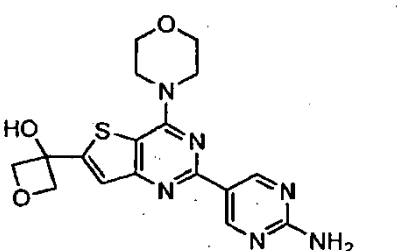
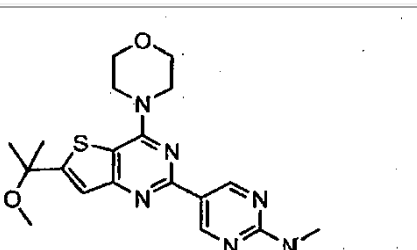
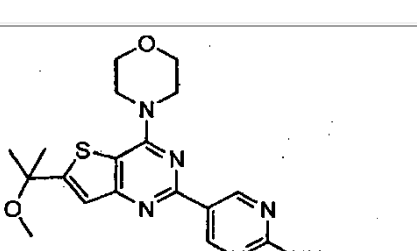
Ejemplo	Estructura	Nombre
415		3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida
416		N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)acetamida
417		5-(4-morfolino-7-(piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
418		5-(4-(2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
419		(S)-5-(4-(3-metilmorfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

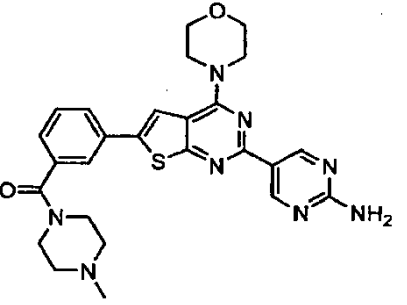
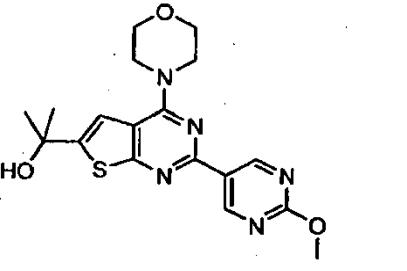
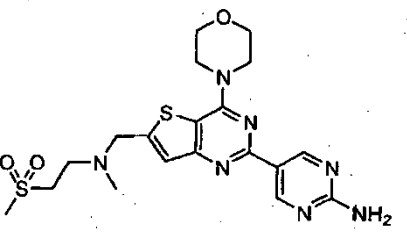
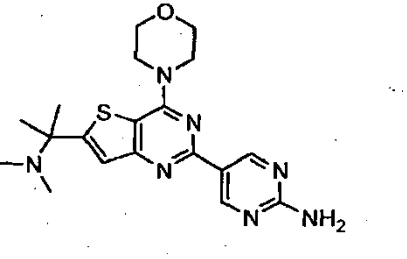
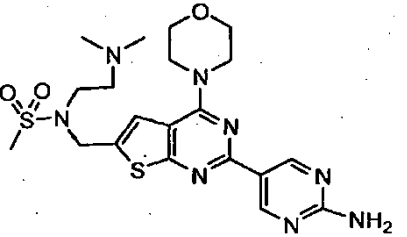
Ejemplo	Estructura	Nombre
420		5,5'-(4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidina-2,7-diil)dipirimidin-2-amina
421		5-(6-metil-4-morfolino-2-(tiofen-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)pirimidin-2-amina
422		5-(7-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
423		5-(7-(3-(metilamino)prop-1-inil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
424		5-(4-morfolino-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

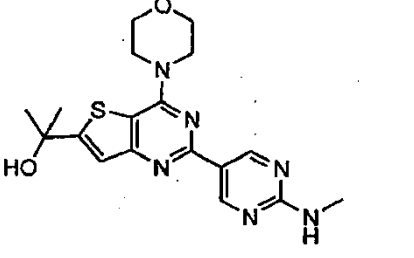
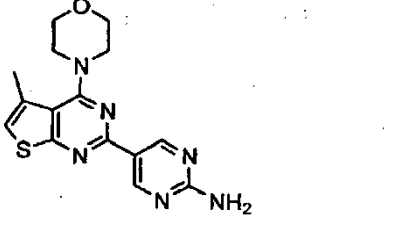
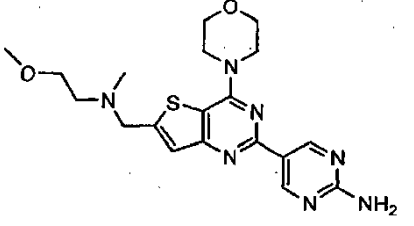
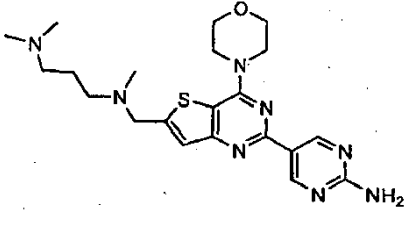
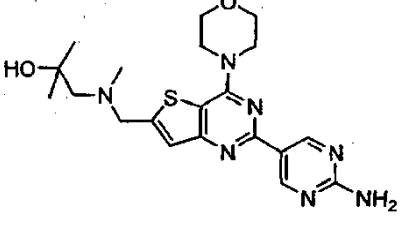
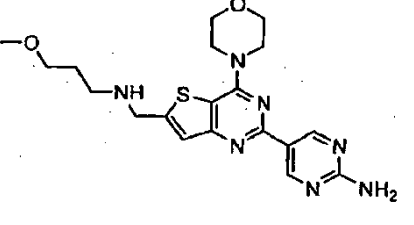
Ejemplo	Estructura	Nombre
425		4-metil-5-(7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
426		4-metil-5-(4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
427		N-((2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida
428		N-((2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida
429		2-(2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
430		5-(6-(3-metoxioetan-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-N-metilpiridin-2-amina

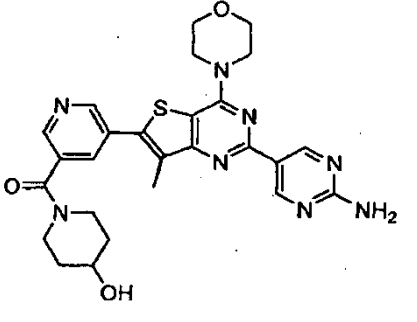
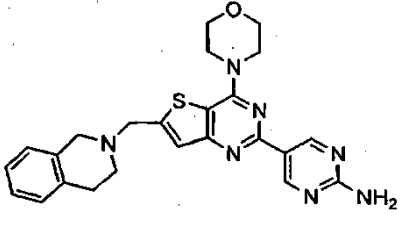
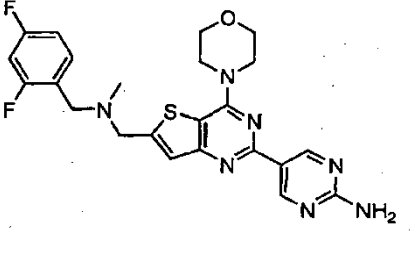
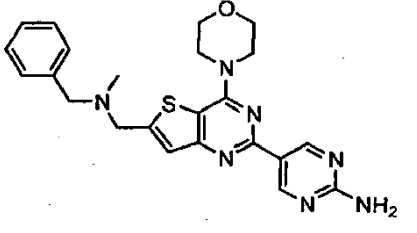
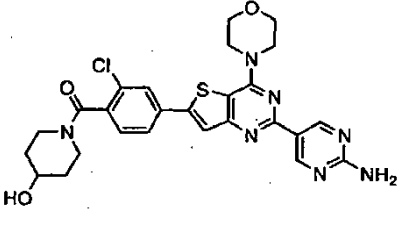
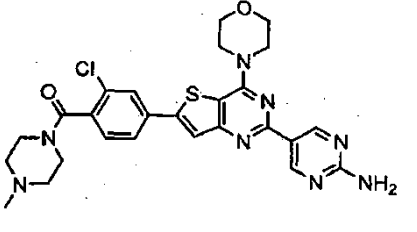
Ejemplo	Estructura	Nombre
431		5-(6-(3-metoxioxetan-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-N-metilpirimidin-2-amina
432		5-(6-(3-metoxioxetan-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
433		N-metil-5-(6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
434		3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)oxetan-3-ol
435		5-(6-(2-metoxipropan-2-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-N-metilpiridin-2-amina
436		5-(6-(2-metoxipropan-2-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-N-metilpirimidin-2-amina

Ejemplo	Estructura	Nombre
437		5-(6-(2-metoxipropan-2-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
438		N-metil-5-(6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
439		N-metil-5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
440		2-(2-(6-(metilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
441		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-hidroxi)etil)metanosulfonamida
442		N-metil-N-((2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)metanosulfonamida

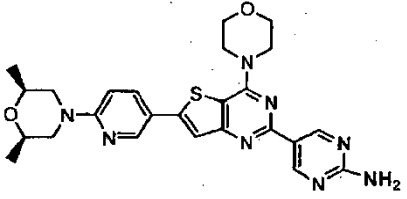
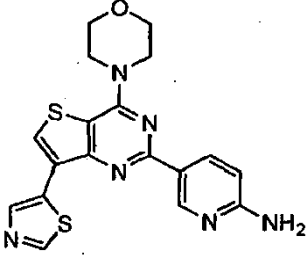
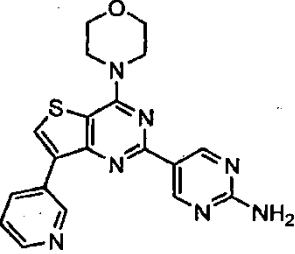
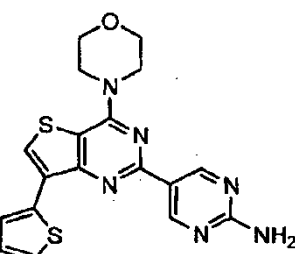
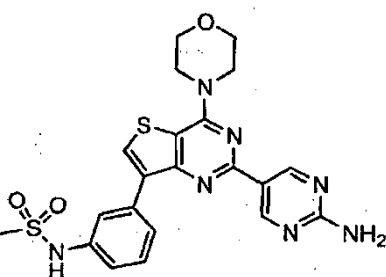
Ejemplo	Estructura	Nombre
443		N-metil-5-(6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
444		2-(2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
445		3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)oxetan-3-ol
446		5-(6-(2-metoxipropan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-N-metilpirimidin-2-amina
447		5-(6-(2-metoxipropan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

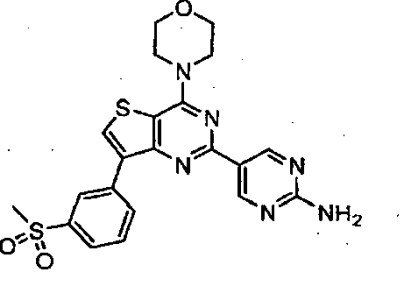
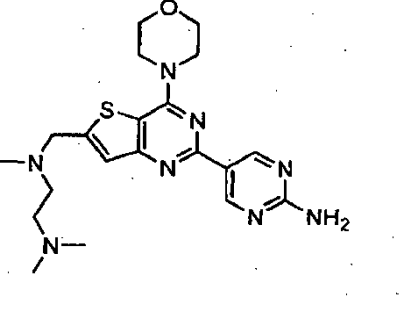
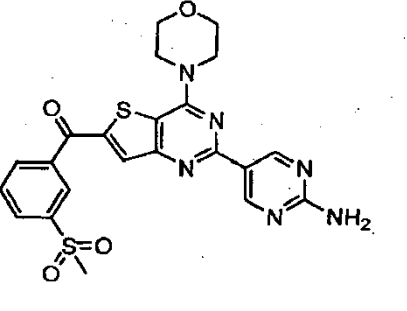
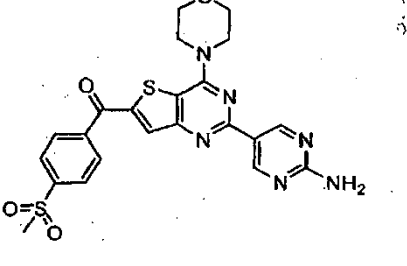
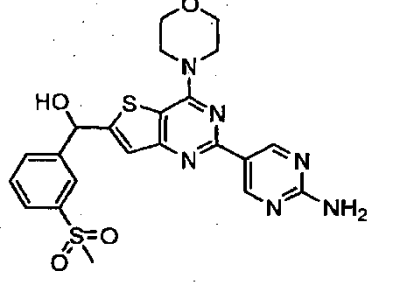
Ejemplo	Estructura	Nombre
448		(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona
449		2-(2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
450		5-(6-((metil(2-(metilsulfonyl)etil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
451		5-(6-(2-(dimetilamino)propan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
452		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-(dimetilamino)etil)metanosulfonamida

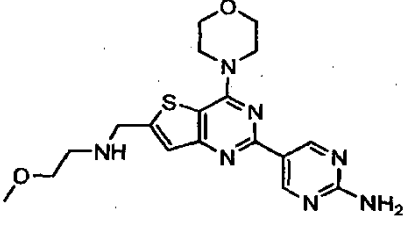
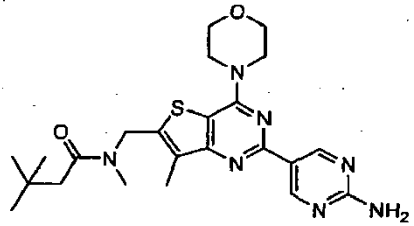
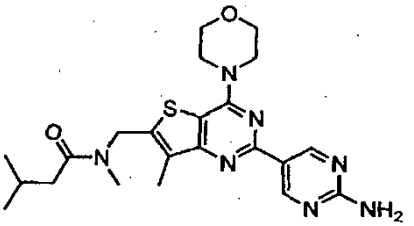
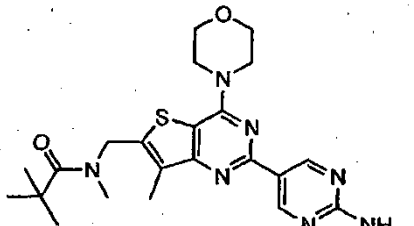
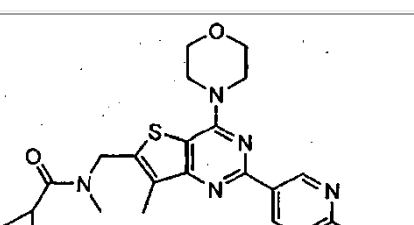
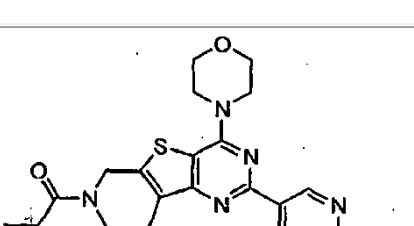
Ejemplo	Estructura	Nombre
453		2-(2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
454		5-(5-metil-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
455		5-(6-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
456		N1-((2-(2-(2-(aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N1,N3,N3-trimetilpropano-1,3-diamina
457		1-(((2-(2-(2-(aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-2-metilpropan-2-ol
458		5-(6-(((3-metoxipropilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

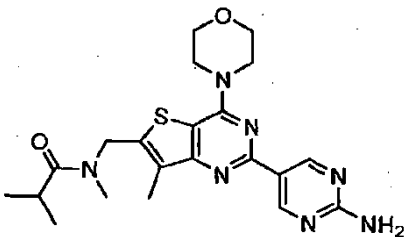
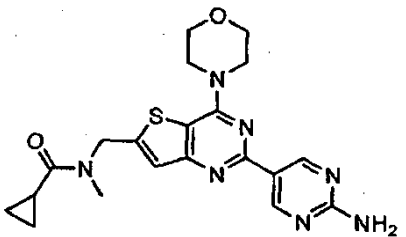
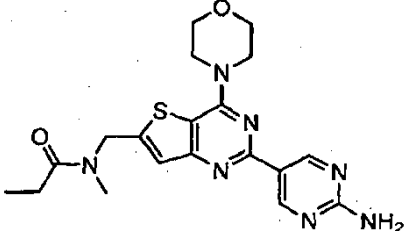
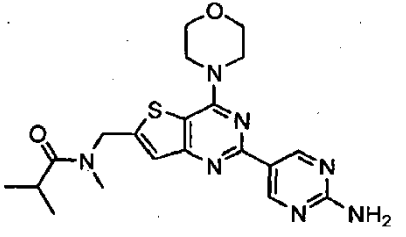
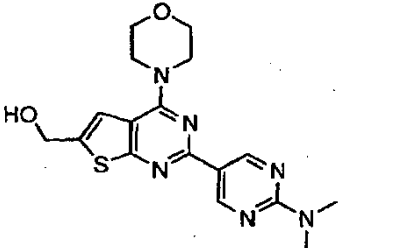
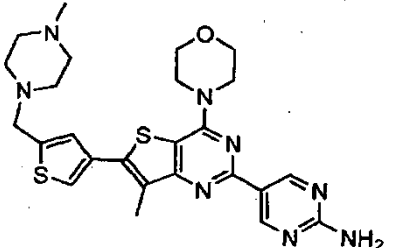
Ejemplo	Estructura	Nombre
459		(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-3-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona
460		5-(6-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
461		5-(6-(((2,4-difluorobenzil)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
462		5-(6-((benzil(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
463		(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-clorofenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona
464		(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-clorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

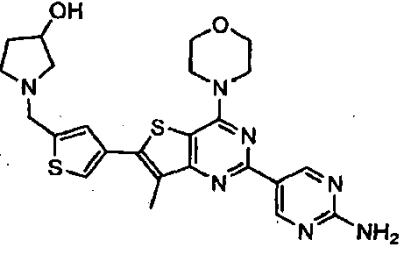
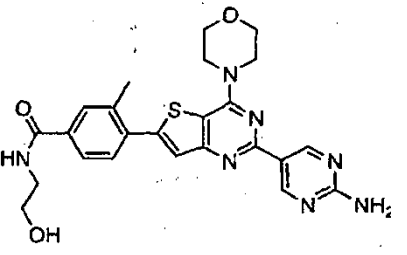
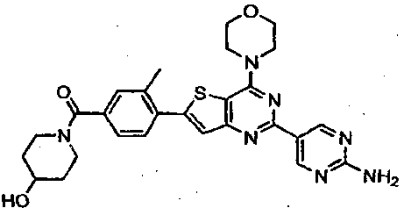
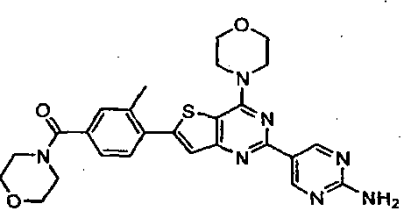
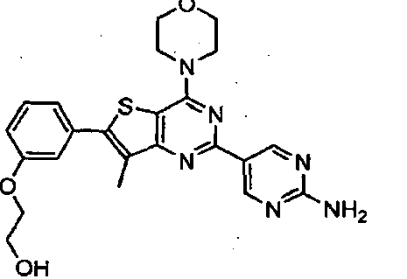
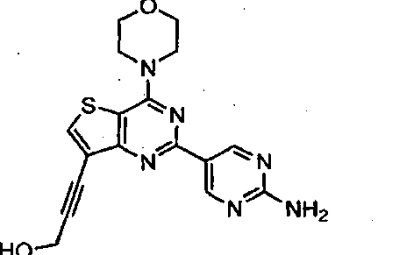
Ejemplo	Estructura	Nombre
465		N-metil-5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
466		N,N-dimetil-5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
467		(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiofen-2-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona
468		(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiofen-2-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona
469		(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiofen-2-il)(morfolino)metanona
470		4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil piperidina-1-carboxilato
471		5-(7-metil-4-morfolino-6-(6-(S,S-dioxo-tiomorfolino)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

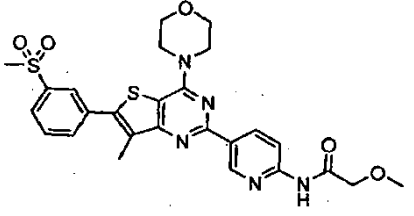
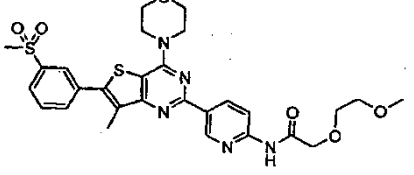
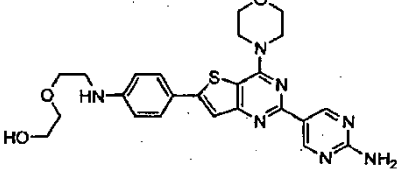
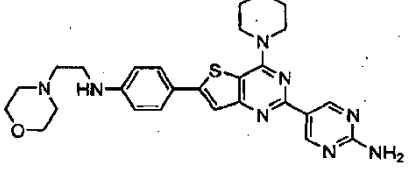
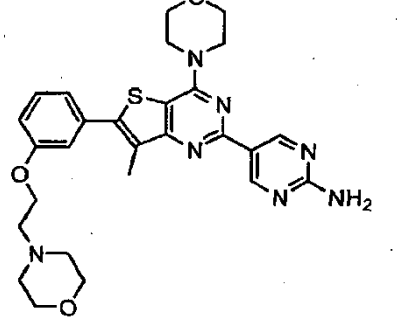
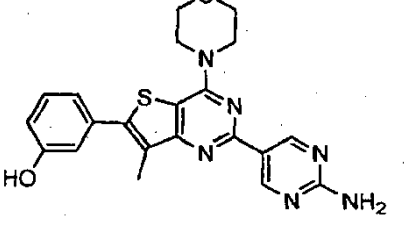
Ejemplo	Estructura	Nombre
472		5-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
473		5-(4-morfolino-7-(tiazol-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
474		5-(4-morfolino-7-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
475		5-(4-morfolino-7-(tiofen-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
476		N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)metanosulfonamida

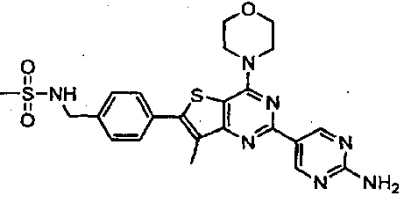
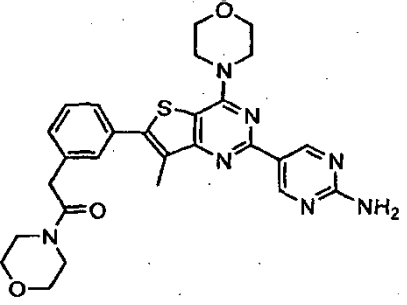
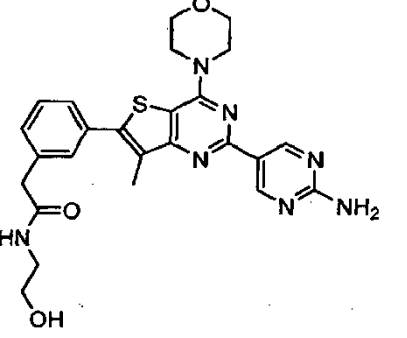
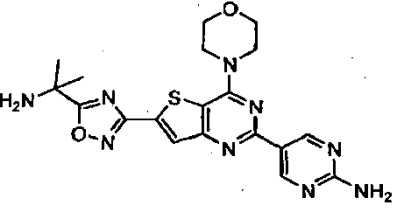
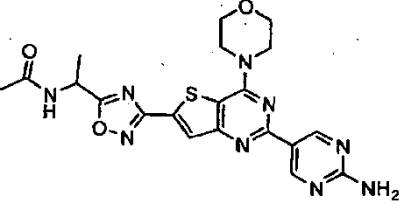
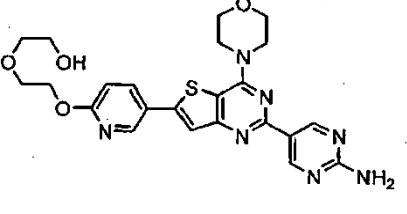
Ejemplo	Estructura	Nombre
477		5-(7-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
478		N1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N1,N2,N2-trimetiletano-1,2-diamina
479		(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(3-(metilsulfonyl)fenil)metanona
480		(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(4-(metilsulfonyl)fenil)metanona
481		(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(3-(metilsulfonyl)fenil)metanol

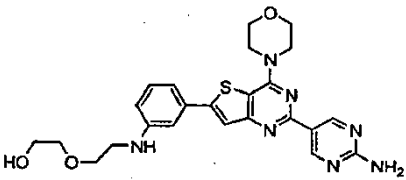
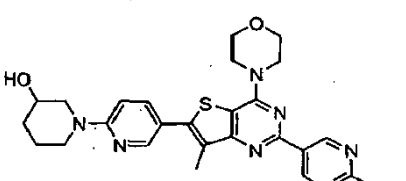
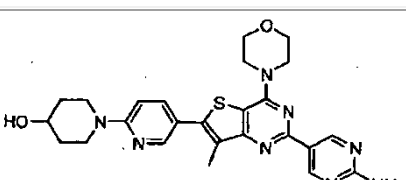
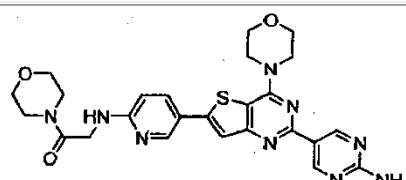
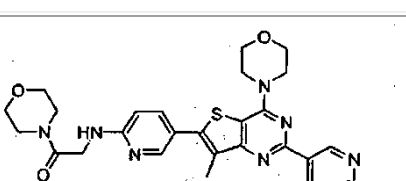
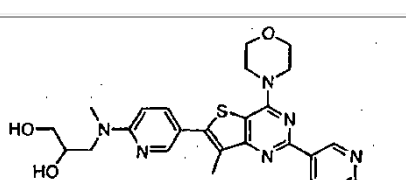
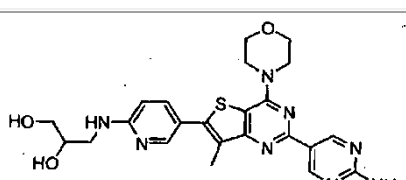
Ejemplo	Estructura	Nombre
482		5-(6-((2-metoxietilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
483		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,3,3-trimetilbutanamida
484		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,3-dimetilbutanamida
485		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpivalamida
486		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilciclopropanocarboxamida
487		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpropionamida

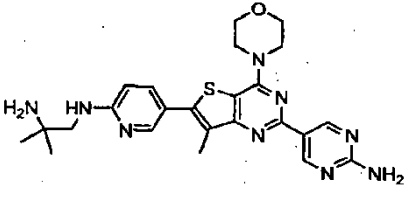
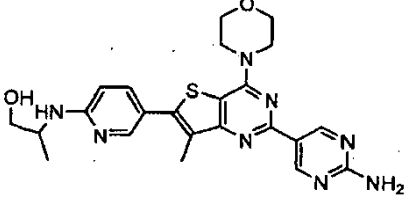
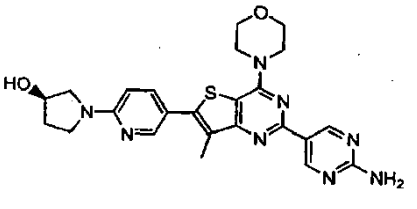
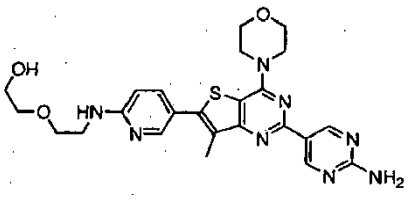
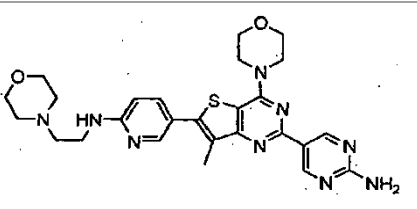
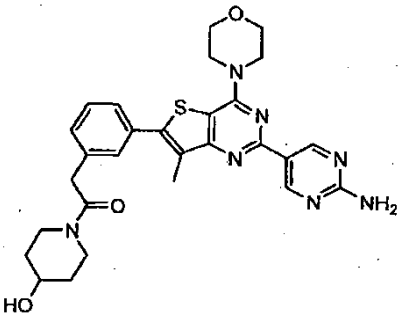
Ejemplo	Estructura	Nombre
488		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilisobutiramida
489		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilciclopropanocarboxamida
490		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpropionamida
491		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilisobutiramida
492		(2-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metanol
493		5-(7-metil-6-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofen-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

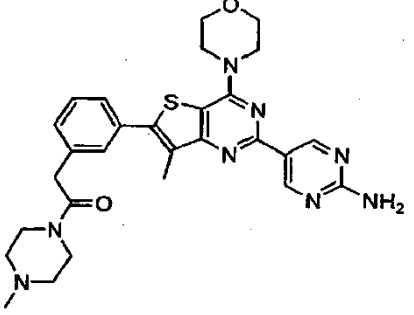
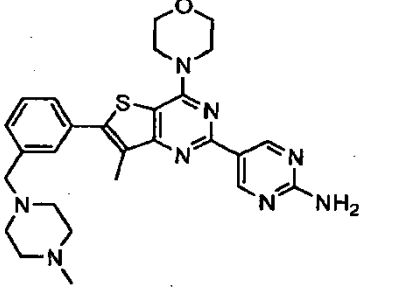
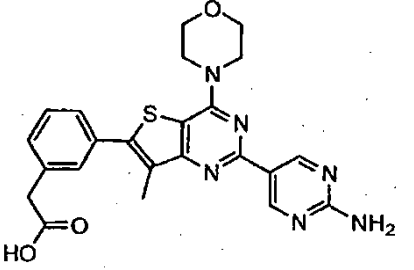
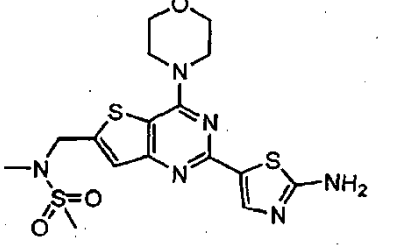
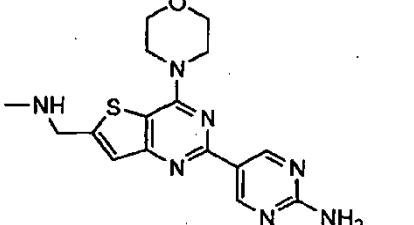
Ejemplo	Estructura	Nombre
494		1-((4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiofen-2-il)metil)pirrolidin-3-ol
495		4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-hidroxi-etil)-3-metilbenzamida
496		(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona
497		(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)(morfolino)metanona
498		2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)phenoxi)etanol
499		3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)prop-2-in-1-ol

Ejemplo	Estructura	Nombre
500		2-metoxi-N-(5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida
501		2-(2-metoxietoxi)-N-(5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida
502		2-(2-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilamino)etoxi)etanol
503		5-(4-morfolino-6-(4-(2-morfolinoetilamino)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
504		5-(7-metil-4-morfolino-6-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
505		3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)phenol

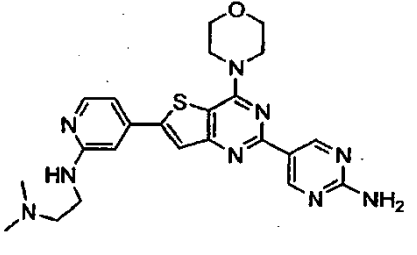
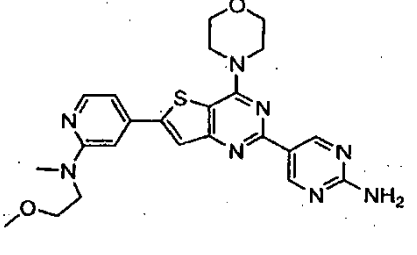
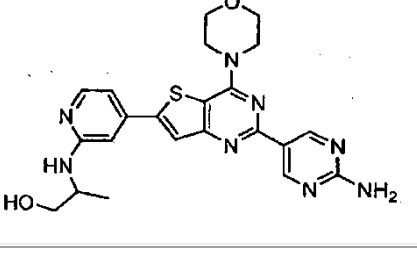
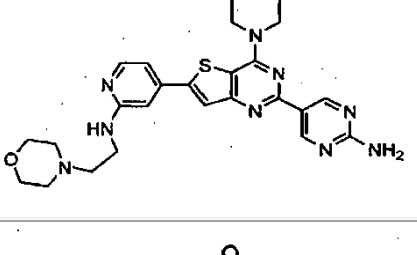
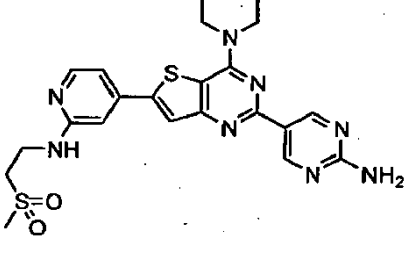
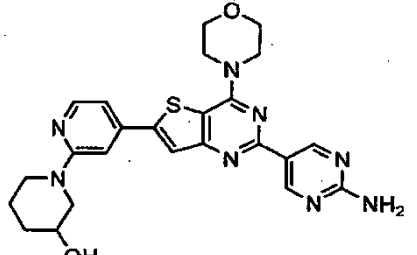
Ejemplo	Estructura	Nombre
506		N-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encil)metanosulfonamida
507		2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-1-morfolinoetanova
508		2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-N-(2-hidroxi)etil)acetamida
509		5-(6-(5-(2-aminopropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
510		N-(1-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)acetamida
511		2-(2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)oxi)etanol

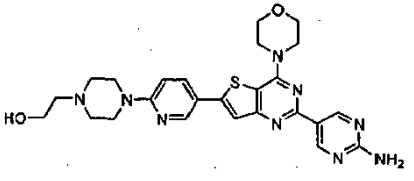
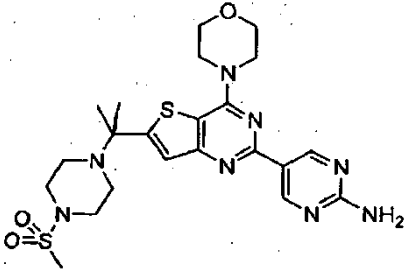
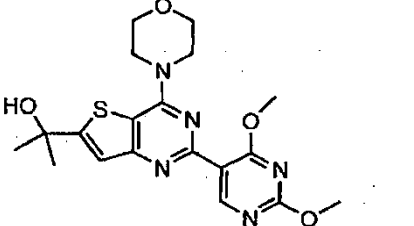
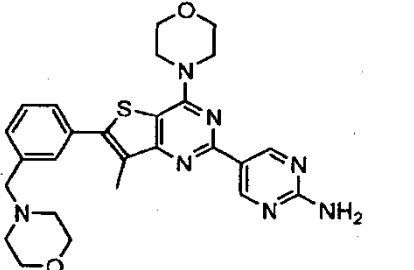
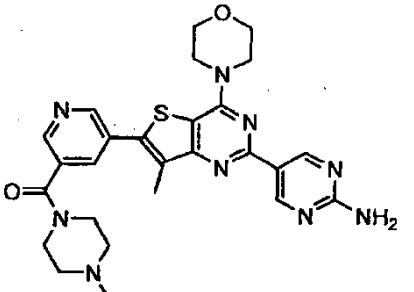
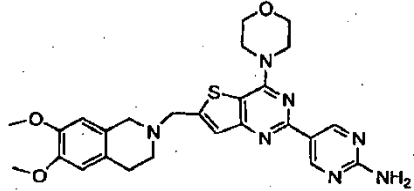
Ejemplo	Estructura	Nombre
512		2-(2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilamino)etoxi)etanol
513		1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)piperidin-3-ol
514		1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol
515		2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)-1-morfolinoetanon
516		2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)-1-morfolinoetanon
517		3-((5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)(metil)amino)propano-1,2-diol
518		3-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)propano-1,2-diol

Ejemplo	Estructura	Nombre
519		N1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)-2-metilpropano-1,2-diamina
520		2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)propan-1-ol
521		(R)-1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-ol
522		2-(2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)etoxi)etanol
523		5-(7-metil-4-morfolino-6-(6-(2-morfolinoetilamino)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
524		2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona

Ejemplo	Estructura	Nombre
525		2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona
526		5-(7-metil-6-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
527		ácido 2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acético
528		N-((2-(2-aminotiazol-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida
529		5-(6-((metilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

Ejemplo	Estructura	Nombre
530		N-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida
531		N-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida
532		(R)-1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-ol
533		5-(4-morfolino-6-(6-(2-morfolinoetoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
534		N-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)metanosulfonamida
535		5-(6-(2-(metilsulfonyl)piridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

Ejemplo	Estructura	Nombre
536		N1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)-N2,N2-dimetiletano-1,2-diamina
537		5-(6-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
538		2-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)propan-1-ol
539		5-(4-morfolino-6-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
540		5-(6-(2-(2-(metilsulfonil)etilamino)piridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
541		1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)piperidin-3-ol

Ejemplo	Estructura	Nombre
542		2-(4-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanol
543		5-(6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
544		2-(2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol
545		5-(7-metil-4-morfolino-6-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
546		(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-3-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona
547		5-(6-((3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisquinolin-2(1H)-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

Administración de los compuestos de la fórmula la-b

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier ruta adecuada para la dolencia que se ha de tratar. Las rutas adecuadas incluyen la ruta oral, parenteral (incluida subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluida bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para tratamiento inmunosupresor local, los compuestos se pueden administrar por administración intralesional, lo que incluye perfundir o poner en contacto el injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se ha de apreciar que la ruta preferida puede variar, por ejemplo, con la dolencia del receptor. Si el compuesto se administra por vía oral, se puede formular como una píldora, cápsula, comprimido, etc. con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Si el compuesto se administra por vía parenteral, se puede formular con un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una forma inyectable de dosis unitaria, como se detalla a continuación.

Una dosis para tratar a pacientes humanos puede oscilar entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto de la Fórmula la-d. Una dosis típica puede oscilar entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 300 mg del compuesto. Una dosis se puede administrar una vez por día (cuatro veces por día), dos veces por día o con mayor frecuencia, dependiendo de las propiedades de farmacocinética y farmacodinámica, incluida la absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden influir en el esquema de dosis y administración. Cuando se administran por vía oral, la píldora, la cápsula o el comprimido pueden ingerirse todos los días o con menor frecuencia por un periodo de tiempo especificado. El régimen puede repetirse por varios ciclos de terapia.

Métodos de tratamiento con los compuestos de fórmula la-d

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos que incluyen, aunque sin limitarse a ello, aquellos caracterizados por la sobreexpresión de cinasas lipídicas, p. ej., PI3 cinasa. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de fórmula la-b para uso en los métodos para tratar o prevenir enfermedades o afecciones que se pueden tratar o prevenir inhibiendo las cinasas lipídicas, incluida la PI3.

Las enfermedades y afecciones tratables con el uso de los compuestos de la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, cáncer, accidentes cerebrovasculares, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, una enfermedad hormonal, afecciones asociadas con trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos destructivos óseos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, afecciones asociadas con muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombinas, leucemia mielógena crónica (CML), enfermedad hepática, afecciones inmunitarias patológicas que implican la activación de las células T y trastornos del SNC en un paciente. En una realización, un paciente humano se trata con un compuesto de Fórmula la-b y un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto de Fórmula la-b está presente en una cantidad como para inhibir de forma detectable la actividad de la PI3 cinasa.

Los tipos de cáncer que se pueden tratar incluyen, aunque sin limitarse a ello, de mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículo, aparato urogenital, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, ceratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma pulmonar, óseo, de colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y vías biliares, carcinoma renal, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células vellosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, linfoma de Hodgkin y leucemia.

Las enfermedades cardiovasculares que se pueden tratar incluyen, aunque sin limitarse a ello, restenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva.

Las enfermedades neurodegenerativas que se pueden tratar incluyen, aunque sin limitarse a ello, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington e isquemia cerebral, y enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, neurotoxicidad por glutamato e hipoxia.

Las enfermedades inflamatorias que se pueden tratar incluyen, aunque sin limitarse a ello, artritis reumatoidea, psoriasis, dermatitis de contacto y reacciones de hipersensibilidad demorada.

Otro aspecto de la presente invención da a conocer un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones descritas en este documento en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que padece una enfermedad o afección. También se da a conocer el uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas en este documento en un animal de sangre caliente, tal como un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que padece dicho trastorno.

Formulaciones farmacéuticas

Con el fin de usar un compuesto de la presente invención para tratamiento terapéutico (incluido el tratamiento profiláctico) de mamíferos que incluyen seres humanos, normalmente se formula de acuerdo con una práctica farmacéutica convencional como una composición farmacéutica. Según este aspecto de la invención, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los expertos en la técnica conocen los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros hidrosolubles y/o expansibles en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatinas, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá de los medios y el propósito para el cual se aplica el compuesto de la presente invención. Los disolventes en general se seleccionan en base a disolventes reconocidos por los expertos en la técnica como seguros (GRAS) para administrar a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicol (p. ej., PEG 400, PEG 300), etc. y sus mezclas. Las formulaciones pueden también incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfume, saporíferos y otros aditivos conocidos por ofrecer una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica) o auxiliar en la preparación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos de disolución y mezclado convencionales. Por ejemplo, la sustancia del fármaco en volumen (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (p. ej., un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente formador de complejo conocido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes anteriormente descritos. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéuticas para ofrecer una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para permitir el cumplimiento del paciente con el régimen prescrito.

La composición farmacéutica (o formulación) para aplicación se puede envasar en una diversidad de formas, dependiendo del método utilizado para administrar el fármaco. En general, un artículo para distribución incluye un recipiente que tiene depositado allí la formulación farmacéutica en una forma adecuada. Los expertos en la técnica conocen los recipientes adecuados e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), sachets, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente puede también incluir un ensamblaje a prueba de adulteraciones para prevenir el acceso indiscreto a los contenidos del envase. Además, el recipiente tiene depositado allí una etiqueta que describe los contenidos del recipiente. La etiqueta puede además incluir advertencias apropiadas.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar por diversas rutas y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula la-d que tiene el grado de pureza deseado puede opcionalmente mezclarse con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.), en la forma de una formulación liofilizada, polvo molido o disolución acuosa. La formulación se puede realizar mezclando a temperatura ambiente y a pH apropiado, y grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos no tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero puede oscilar entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8. La formulación de un tampón de acetato a pH 5 es una realización adecuada.

El compuesto de la presente invención para uso en este documento es preferiblemente estéril. En particular, las formulaciones que se usarán para administración *in vivo* deben ser estériles. Dicha esterilización se logra fácilmente por filtración a través de membranas de filtración estériles.

El compuesto normalmente se puede almacenar como una composición sólida, una formulación liofilizada o una disolución acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se formularán, dosificarán y administrarán en un modo, es decir, en cantidades, concentraciones, esquemas, curso, vehículos y ruta de administración de conformidad con las buenas prácticas médicas. Los factores de consideración en este contexto incluyen el trastorno particular que se esté tratando, el mamífero particular que se esté tratando, el cuadro clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, el esquema de administración y otros factores conocidos por los médicos. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto que se va a administrar estará regida por dichas consideraciones, y será la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar o tratar el trastorno mediado por el factor de coagulación. Dicha cantidad está preferiblemente debajo de la cantidad que es tóxica para el hospedante o torna al hospedante significativamente más susceptible a hemorragias.

Como proposición general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del inhibidor administrada por vía parenteral por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg, a saber aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, siendo el intervalo inicial típico del compuesto 0,3 a 15 mg/kg/día.

5 Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizadores aceptables no son tóxicos para los receptores en las dosis empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluidos ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquil parabenos tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas; 10 polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos, incluidos glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (p. ej., complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticamente activos pueden 15 también estar atrapados en las microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980).

20 Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida de los compuestos de Fórmula Ia-b. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de Fórmula Ia-b, en donde las matrices tienen la forma de artículos conformados, p. ej., películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen polímeros hidrófobos, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietilmetacrilato), o alcohol poli(vinílico)), polilactidas (patente de EE. 25 UU. 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, etileno-vinil acetato no degradable, copolímeros de ácido glicólico-ácido láctico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas por copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

30 Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las rutas de administración detalladas en este documento. Las formulaciones pueden convenientemente presentarse en forma de dosis unitaria y prepararse por cualquier método conocido en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones en general se hallan en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo, lo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o 35 vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, conformando el producto.

Las formulaciones de un compuesto de Fórmula Ia-b adecuadas para administración oral se pueden preparar como unidades discretas tales como píldoras, cápsulas, sellos o comprimidos, en donde cada uno contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula Ia-b.

40 Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma fluida, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente activo de superficie o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden realizar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido en un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o ranurarse y opcionalmente se formulan como para proveer liberación lenta o controlada del ingrediente activo.

45 Los comprimidos, pastillas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, p. ej., cápsulas de gelatina, jarabes o elixires pueden prepararse para uso oral. Las formulaciones de los compuestos de Fórmula Ia-b destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para preparar composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluidos edulcorantes, saporíferos, colorantes y conservantes, con el fin de 50 proveer una preparación con sabor agradable. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos adecuados para la elaboración de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y desintegración, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como 55 estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar o estar recubiertos por técnicas conocidas, incluida microencapsulación para demorar la desintegración y adsorción en el tubo digestivo y así proveer una acción sostenida por un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora tal como gliceril monostearato o gliceril distearato solo o con una cera.

60 Para tratamiento ocular o de otros tejidos externos, p. ej., la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento tópico o crema que contiene el ingrediente(s) activo en una cantidad de, por

ejemplo, 0,075 a 20% p/p. Cuando se formulan como un ungüento, se pueden emplear los ingredientes activos con éter o con una base de ungüento parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema aceite en agua.

5 Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluido PEG 400) y sus mezclas. Las formulaciones tópicas pueden convenientemente incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del ingrediente activo en la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

10 La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede constituirse a partir de ingredientes conocidos en un modo conocido. Si bien la fase puede comprender exclusivamente un emulsionante, convenientemente comprende una mezcla de por lo menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto aceite como grasa. Juntos, el emulsionante(s) con o sin el estabilizante(s) componen la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa componen la llamada base de ungüento emulsionante que
15 forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizantes adecuados para uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol mirístico, gliceril mono-estearato laurilsulfato sódico.

20 Las suspensiones acuosas de los compuestos de Fórmula la-b contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica, y los agentes dispersantes o humectantes tales como fosfátido natural (p. ej. lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (p. ej., polioxietileno estearato), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p. ej., heptadecaetilenoxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (p. ej., polioxietileno sorbitán monooleato). La suspensión acuosa puede también contener uno o más conservantes tales como etil o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más colorantes, uno o más saporíferos y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

30 Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula la-b pueden tener la forma de una preparación inyectable estéril, como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida, usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril puede también ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente no tóxico, tal como una disolución en 1,3-butanodiol, o puede prepararse como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónico. Además, los aceites fijos estériles pueden emplearse convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, se puede usar cualquier aceite fijo blando, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico pueden a su vez usarse en la preparación de inyectables.

40 La cantidad de ingrediente activo puede combinarse con el material de vehículo para producir una forma de una sola dosis que variará dependiendo del hospedante tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación en el tiempo destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada o conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso-peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una disolución acuosa destinada para infusión intravenosa puede contener entre
45 aproximadamente 3 y 500 µg del ingrediente activo por mililitro de disolución con el fin de que pueda ocurrir la infusión de un volumen adecuado a un índice de aproximadamente 30 ml/h.

50 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que tornan la formulación isotónica con la sangre del receptor; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo también incluyen gotas en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está preferiblemente presente en dichas formulaciones en una concentración de aproximadamente 0,5 a 20% p/p, por ejemplo aproximadamente 0,5 a 10% p/p, por ejemplo aproximadamente 1,5%
55 p/p.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o salicilato.

5 Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluidos tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros tales como 0,5, 1,30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administran por inhalación rápida a través del pasaje nasal o por inhalación a través de la boca como para alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen disoluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden administrar con otros agentes terapéuticos tales como compuestos utilizados hasta
10 ahora en el tratamiento o la profilaxis de los trastornos que se describen a continuación.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden estar presentes como óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen, además del ingrediente activo, vehículos conocidos en la técnica como adecuados.

15 Las formulaciones se pueden envasar en recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden conservar en condición liofilizada, requiriendo solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección inmediatamente antes del uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles de la clase previamente descrita. Las formulaciones en dosis unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se mencionó anteriormente, o una fracción adecuada de éstas, del ingrediente activo.

20 La invención da a conocer también composiciones veterinarias que comprenden por lo menos un ingrediente activo anteriormente definido junto con un vehículo veterinario. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para los fines de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que de lo contrario son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía parenteral, oral, o por cualquier otra ruta deseada.

25 Terapia combinada

Los compuestos de las Fórmulas la-b se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en este documento, tal como un trastorno hiperproliferativo (p. ej., cáncer). En determinadas realizaciones, un compuesto de Fórmula la-b se combina con una formulación de combinación farmacéutica, o régimen de dosificación como terapia combinada, con un segundo
30 compuesto que posee propiedades anti-hiperproliferativas o que es útil para tratar un trastorno hiperproliferativo (p. ej., cáncer). El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación preferiblemente posee actividades complementarias al compuesto de Fórmula la-b, de modo tal que no se afectan adversamente entre sí. Dichos compuestos se presentan adecuadamente en combinación en cantidades eficaces para el propósito que se tiene como fin. En una realización, una composición de la presente invención comprende un
35 compuesto de Fórmula la-b, o su estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con un agente quimioterapéutico como se describe en este documento.

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

Las dosis adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados anteriormente son aquellas actualmente utilizadas y se pueden reducir debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y otros agentes o tratamientos quimioterapéuticos.

45 La terapia combinada puede proporcionar "sinergia" y resultar "sinérgica", es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos se usan juntos es mayor que la suma de los efectos que resulta del uso de los compuestos por separado. Un efecto sinérgico se puede lograr cuando los ingredientes activos son: (1) co-formulados y administrados simultáneamente en una formulación combinada de dosis unitaria; (2) suministrados alternados o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se administran en terapia
50 alternada, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente, p. ej., por inyecciones distintas en jeringas separadas, píldoras o cápsulas separadas o infusiones separadas. En general, durante la terapia alternada, una dosis eficaz de cada ingrediente activo se administra secuencialmente, es decir, de modo serial, mientras que en la terapia combinada, las dosis eficaces de dos o más ingredientes activos se administran juntas.

55 En una realización particular de una terapia antineoplásica, un compuesto de Fórmula la-b, o su estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable, se puede combinar con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales o anticuerpos tales como aquellos descritos en este documento, así como también combinado con terapia quirúrgica y radioterapia. Las terapias combinadas comprenden la administración de por lo

menos un compuesto de Fórmula la-b, o su estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable, y el uso de por lo menos un otro método de tratamiento contra el cáncer. Las cantidades del compuesto(s) de Fórmula la-b y el otro agente(s) quimioterapéutico farmacéuticamente activo y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico deseado.

5 Metabolitos de los compuestos de fórmulas la-b

Los productos metabólicos *in vivo* de Fórmulas la-d pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto administrado.

Los productos de metabolitos por lo general se identifican preparando un isótopo radiomarcado (p. ej., ^{14}C o ^3H) de un compuesto de la invención, administrándolo parenteralmente en una dosis detectable (p. ej., mayor que aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, cobaya, mono o ser humano, permitiendo tiempo suficiente para que ocurra el metabolismo (normalmente aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de las muestras de orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente, ya que se etiquetan (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolitos se determinan en un modo convencional, p. ej., por análisis de MS, LC/MS o NMR. En general, el análisis de metabolitos se realiza de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de metabolitos, siempre y cuando no se hallen *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para administración terapéutica de los compuestos de la invención.

Profármacos de los compuestos de fórmula la-d

Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácidos, o una cadena de polipéptidos de dos o más (p. ej., dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, se une covalentemente a través de un enlace amida o éster al amino, hidroxilo o grupo carboxílico libre de un compuesto de la presente invención. Los residuos de aminoácidos incluyen, aunque sin limitarse a ello, los 20 aminoácidos naturales comúnmente designados con símbolos de tres letras y también incluyen fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, gamma-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, metionina sulfona y terc-butilglicina.

Un grupo carboxilo libre de un compuesto de Fórmula la-b puede derivarse como una amida o éster alquílico. Como otro ejemplo, los compuestos que comprenden grupos hidroxilo libres pueden derivarse como profármacos convirtiendo el grupo hidroxilo en un grupo tal como, aunque sin limitarse a ello, un éster de fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato o grupo fosforiloximetiloxicarbonilo, como se señala en *Advanced Drug Delivery Reviews*, (1996) 19:115. Los profármacos de carbamato de hidroxilo y grupos amino también se incluyen, ya que son profármacos de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. También se incluye la derivación de grupos hidroxilo como éteres (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, en donde el grupo acilo puede ser un éster alquílico sustituido con grupos que incluyen, aunque sin limitarse a ello, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido anteriormente descrito. Los profármacos de este tipo se describen en *J. Med. Chem.*, (1996), 39:10. Más ejemplos específicos incluyen el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoiloximetilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), 1-((alcanoiloxi $\text{C}_1\text{-C}_6$)etilo), 1-metil-1-(alcanoiloxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$)etilo), Alcoxycarboniloximetilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), N-alcoxycarbonilasiinometilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)a, succinoilo, alcanoil ($\text{C}_1\text{-C}_6$), α -amino-alcanoil ($\text{C}_1\text{-C}_4$), arilacilo y α -aminoacilo, o α -aminoacil- α -aminoacilo, en donde cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente entre L-aminoácidos naturales $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, -alquil $\text{P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6))_2$ o glucosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo del hemiacetal forma un carbohidrato).

Para más ejemplos de derivados de profármacos, véanse, por ejemplo, a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y *Methods in Enzymology*, Vol. 42, pág. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs," por H. Bundgaard pág. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); y e) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984), cada uno de los cuales se incorpora específicamente a la presente memoria por referencia.

Artículos de fabricación

En otra realización de la invención, se da a conocer un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos anteriormente descritos. En una realización, el kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de Fórmula la-b, o su estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable. El kit puede además comprender una etiqueta o un prospecto en el envase o asociado al envase. El término "prospecto" se usa para hacer referencia a instrucciones habitualmente incluidas en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias sobre el uso de dichos

5 productos terapéuticos. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas, ampollas, etc. El recipiente puede formarse a partir de una diversidad de materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente puede contener un compuesto de Fórmula la-d o su formulación, eficaz para tratar la afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de una disolución intravenosa o un vial que tenga un tapón perforable con aguja de inyección hipodérmica). Por lo menos un agente activo en la composición es un compuesto de Fórmula la-b.

10 La etiqueta o el prospecto indica que la composición se usa para tratar la afección de elección, tal como el cáncer. Además, la etiqueta o el prospecto indican que el paciente que se ha de tratar es uno que tiene un trastorno tal como un trastorno hiperproliferativo, neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o una enfermedad o episodio neurotraumático. En una realización, la etiqueta o el prospecto indica que la composición que comprende un compuesto de Fórmula la-b se puede utilizar para tratar un trastorno que resulta del crecimiento celular anormal. La etiqueta o prospecto también puede indicar que la composición se puede utilizar para tratar otros trastornos. Alternativa o adicionalmente, el artículo de fabricación puede además comprender un segundo recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWF1), disolución salina tamponada con fosfato, disolución de Ringer y disolución de dextrosa. Puede además incluir otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluidos otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

El kit puede además comprender instrucciones para la administración del compuesto de Fórmula la-b y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de Fórmula la-b y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede además comprender instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y la segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesita.

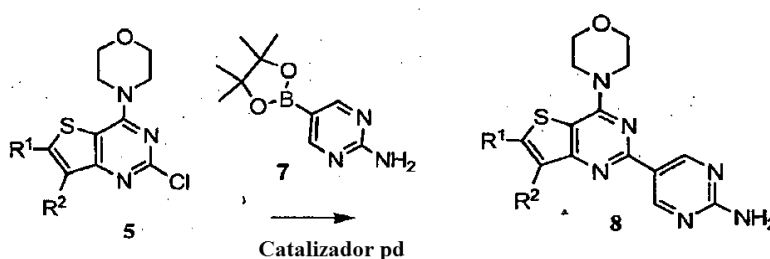
En otra realización, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de Fórmula la-b, tal como comprimidos o cápsulas. Dicho kit preferiblemente incluye un número de dosis unitarias. Dichos kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosis orientadas en el orden de su uso previsto. Un ejemplo de dicho kit es un "envase blíster". Los envases blíster se conocen en la industria de embalajes y se utilizan ampliamente para envasar formas farmacéuticas de dosis unitarias. Si se desea, se puede proveer un auxiliar de memoria, por ejemplo, en la forma de números, letras u otras marcas, o con un calendario que designe los días en el esquema de tratamiento en el que se pueden administrar las dosis.

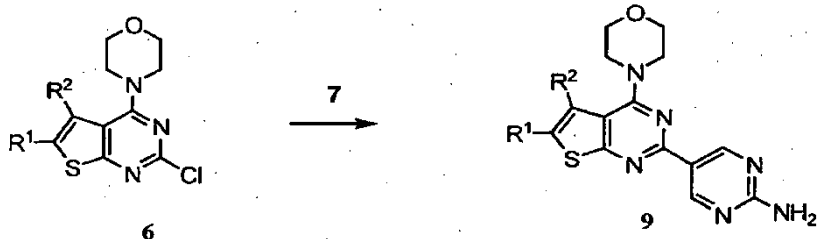
Según una realización, un kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de Fórmula la-b contenido en el mismo; y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida dentro de este, en donde la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad antihiperproliferativa. Alternativa o adicionalmente, el kit puede además comprender un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWF1), disolución salina tamponada con fosfato, disolución de Ringer y disolución de dextrosa. Puede además incluir otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluidos otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

En determinadas otras realizaciones en las que el kit comprende una composición de Fórmula la-b y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para poner en contacto las composiciones separadas tales como un frasco dividido o un paquete de aluminio dividido, no obstante, las composiciones separadas pueden también estar contenidas dentro de un recipiente individual sin divisiones. Normalmente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en formas de dosificación distintas (p. ej., oral y parenteral), se administran en intervalos de dosis diferentes, o cuando el médico desea el ajuste de los componentes individuales de la combinación. La presente invención se refiere solamente a los compuestos de fórmula la-b y a los ejemplos específicos abarcados por el conjunto actual de reivindicaciones. Todas las otras estructuras son realizaciones de referencia.

Procedimientos preparativos generales

Acoplamiento Suzuki del procedimiento general A:

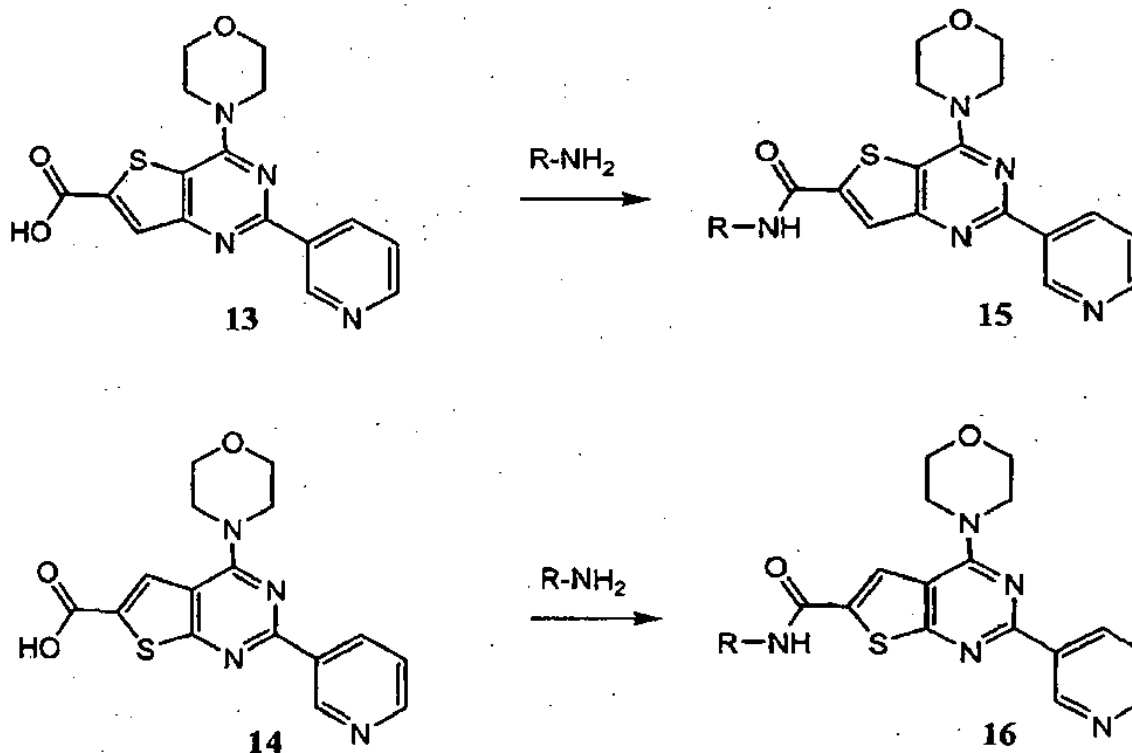




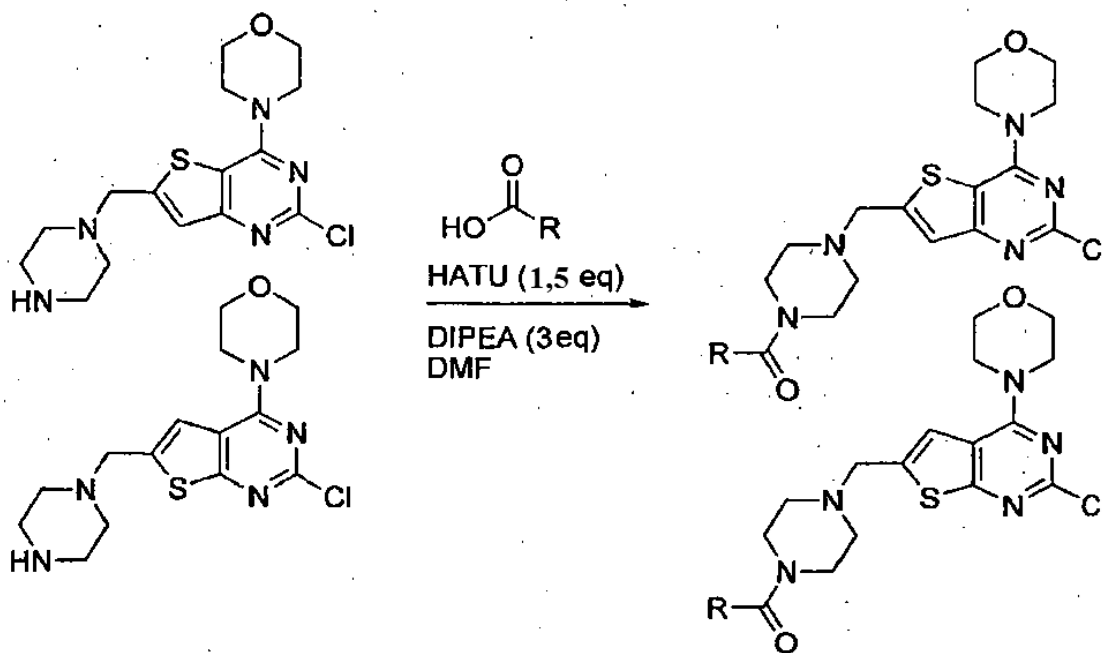
La reacción de acoplamiento de tipo Suzuki es útil para unir un heteroarilo monocíclico en la posición 2 del anillo pirimidina (véase el Esquema 4). En general, 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidina sustituido 5 o 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-*d*]pirimidina sustituido 6 se pueden combinar con 1,5 equivalentes de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina 7 y disolverse en 3 equivalentes de carbonato de sodio o potasio como una disolución 1 molar en agua y un volumen equivalente de acetonitrilo. Se añade una cantidad catalítica, o más, de un reactivo de paladio de baja valencia, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). Se puede usar una diversidad de ácidos borónicos o ésteres borónicos en lugar del éster borónico de pinacol indicado. También alternativamente, el nitrógeno de la pirimidin-2-amina puede estar protegido, por ejemplo, con un grupo tetrahidropiraniilo. En algunos casos, se usa acetato de potasio en lugar de carbonato sódico para ajustar el pH de la capa acuosa. La reacción se calentó luego, por ejemplo, hasta aproximadamente 100-150 °C a presión en un reactor de microondas Biotage Optimizer (Biotage, Inc.) por 10 a 30 minutos. Los contenidos se extraen con acetato de etilo u otro disolvente orgánico. Después de la evaporación de la capa orgánica, el producto 8 o 9 se puede purificar en sílice o HPLC de fase inversa.

Procedimiento general B-1

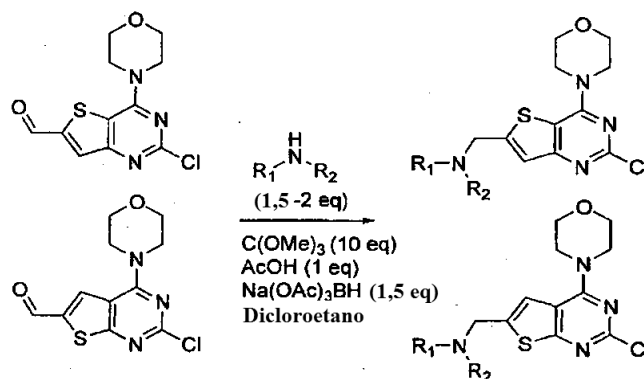
Acoplamiento de amida:



Se trata ácido 4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxílico 13 o ácido 4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxílico 14 con 1,5 eq de HATU, 3 eq de una alquilamina (R-NH₂) y 3 eq de DIPEA en DMF hasta una concentración de aproximadamente 0,1 M. La reacción se agita hasta completar y se extrae en acetato de etilo con disolución saturada de bicarbonato una sola vez. La capa orgánica se seca, se filtra y se concentra para producir el intermedio bruto. Este intermedio se purifica por HPLC de fase inversa para dar el producto 15 o 16.

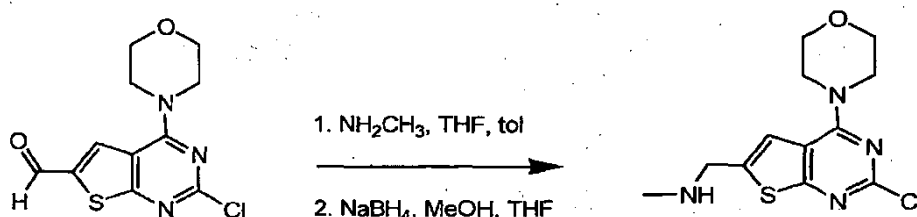
Procedimiento general B-2. Acoplamiento de amida:

5 Se trata 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina o 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina con 1,5 eq de HATU, 3 eq de ácido carboxílico (RCO_2H) y 3 eq de DIPEA en DMF hasta una concentración de aproximadamente 0,1 M. La reacción se agita hasta completar y se extrae en acetato de etilo con disolución saturada de bicarbonato una sola vez. La capa orgánica se seca, se filtra y se concentra para producir el intermedio bruto.

Procedimiento general B-3**Aminación reductora:**

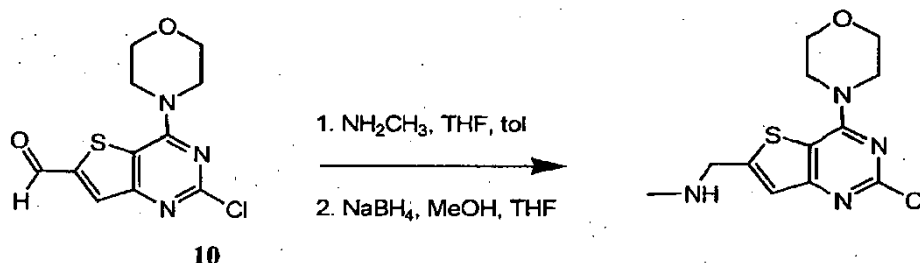
10 Se disolvió 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído 10 o 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído hasta una concentración de 0,2 M en dicloroetano. A esta disolución se le añadieron 1,5 a 2,0 equivalentes de una amina ($\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$), 10 equivalentes de trimetilortoformiato y 1 equivalente de ácido acético. La mezcla se dejó agitar durante 2-6 horas antes de añadir 1,5 equivalentes de triacetoxiborohidruro de sodio. Después de 12 a 16 horas de agitar, la reacción se vertió en bicarbonato sódico saturado y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Este intermedio se purificó en gel de sílice o se usó en bruto en la reacción siguiente.

Aminación y acilación reductora del procedimiento general B-4:

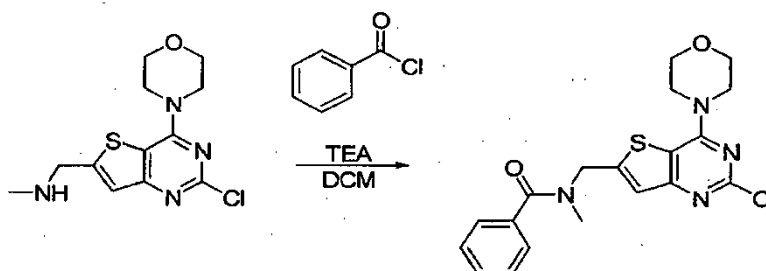


A 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído (2,0 g) en 50 ml de tolueno y 50 ml de THF se le añadieron 20 ml de metilamina al 40% en H_2O . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en N_2 durante 24 horas. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en 50 ml de MeOH y 50 ml de THF, y se añadió NaBH_4 en porciones. Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 24 horas y se confirmó la reacción completa por LCMS. Los disolventes se eliminaron a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/EtOH) para dar 1,12 g de (2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina (53% de rendimiento). MS (Q1) 300 (M+).

A una disolución de 0,25 a 0,40 M de (2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina en DCM enfriada a 0 °C se le añadió 1,5 eq. de TEA, seguido de la adición gota a gota de 1,5 eq. de un cloruro de alquilo o arilo ácido o de cloruro de sulfonilo, diluido en DCM. La reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó hasta completarse por LC/MS. Después de completarse, el volumen de reacción se aumentó con DCM y se añadió bicarbonato sódico acuoso diluido a la disolución. Las capas orgánica y acuosa se separaron. Finalmente, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO_4). La disolución orgánica seca se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar los compuestos acilados incluidos N-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metiacetamida (cloruro de acetilo, 68% de rendimiento, MS (Q1) 390,1 (M+), N-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilnicotinamida (cloruro de nicotinilo, 50% de rendimiento, MS (Q1) 404 (M+) y N-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metibenzamida (cloruro de benzoílo, 25% de rendimiento, MS (Q1) 403 (M+), o compuestos sulfonatados incluido cloruro de (2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-N-metil-N-(metilsulfono)metanamina (metanosulfonilo, 56% de rendimiento, MS (Q1) 300 (M+).

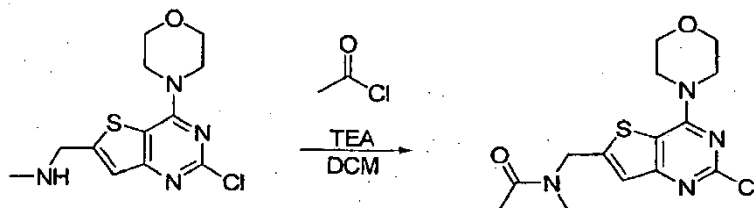


Se disolvió 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído 10 (2,0 g) en 50 ml de tolueno y 50 ml de THF seguido de la adición de 20 ml de metilamina al 40% en H_2O . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en N_2 durante 24 horas. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en 50 ml de MeOH y 50 ml de THF, y se añadió NaBH_4 en porciones. Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 24 horas y se confirmó la reacción completa por LCMS. Los disolventes se eliminaron a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/EtOH) para dar 1,12 g de (2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina (53% de rendimiento). MS (Q1) 300 (M+).

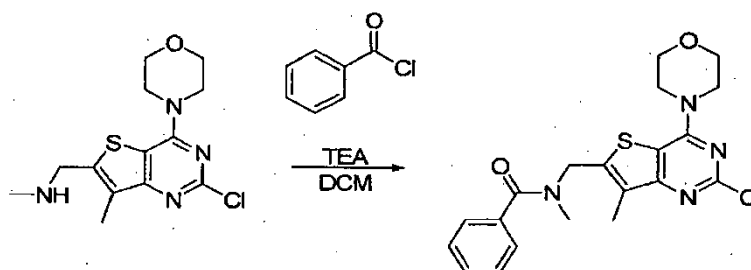


Se disolvió (2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina en 10 ml de diclorometano y se enfrió hasta 0 °C en N_2 , y se añadieron 1,3 eq. de trietilamina y 1,2 eq. de cloruro de benzoílo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas, momento en el cual se confirmó la formación de producto por LCMS. La reacción se diluyó con HCl 1 M, se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. Este producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos) para dar 0,45 g de

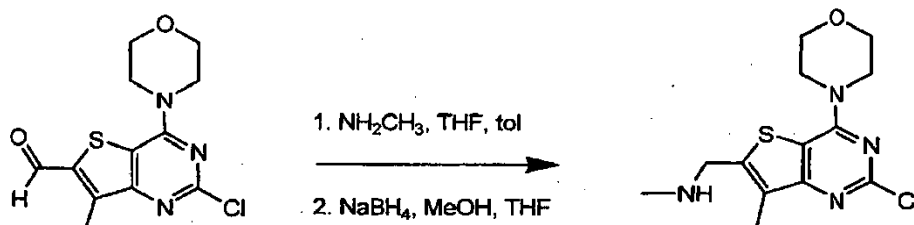
N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida (67% rendimiento). MS (Q1) 404 (M+).



5 Alternativamente, se disolvió (2-cloro-4-morfolinotieno [3,2-d] pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina en 10 ml de diclorometano y se enfrió a 0° C en N₂, y se añadieron 1,3 eq. de trietilamina y 1,2 eq. de cloruro de acetilo. Esta mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas, momento en el cual se confirmó la formación de producto por LCMS. La reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 0,61 g de N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida (64% de rendimiento). MS (Q1) 341 (M+).

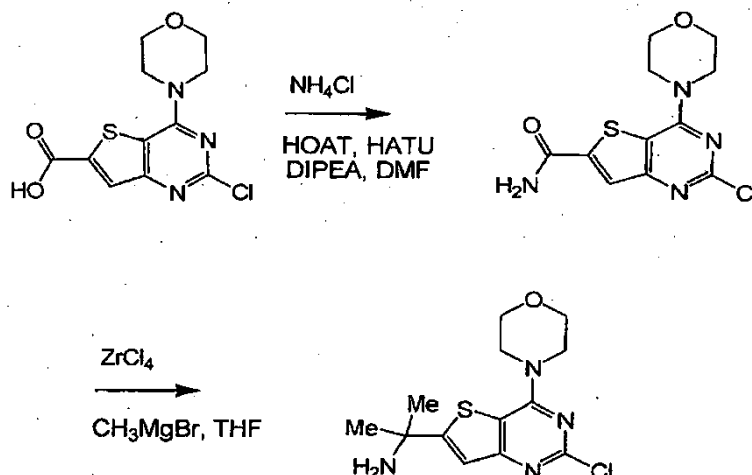


10 Alternativamente, se disolvió (2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina (4,06 mmol) en 10 ml de diclorometano, se enfrió hasta 0° C en N₂ y se añadieron 1,3 eq. de trietilamina y 1,2 eq. de cloruro de benzoilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas, momento en el cual se confirmó la formación de producto por LCMS. La reacción se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos) para dar 1,69 g de N-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida (100% rendimiento). MS (Q1) 419 (M+).



20 Se disolvió 2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno-[3,2-d] pirimidina-6-carbaldehído en 20 ml de tolueno y 20 ml de THF seguido de la adición de 15 ml de metilamina al 40% en H₂O, y la reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en 30 ml de MeOH y 30 ml de THF seguido de la adición de NaBH₄. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante por lo menos 24 horas, y se confirmó la formación de producto por LCMS. Los disolventes se eliminaron a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 2,53 g de (2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno [3, 2-d] pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina. (70% de rendimiento) MS (Q1) 314 (M) +

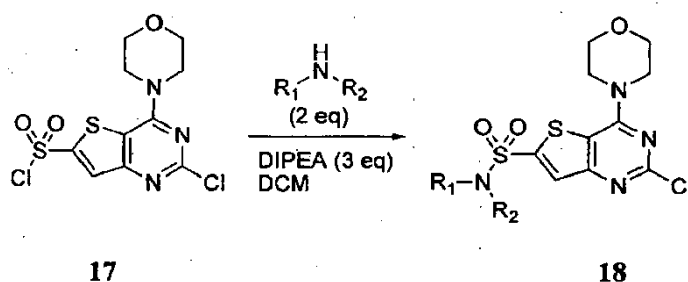
Formación de carbinamina del procedimiento general B-5:



5 A una mezcla de ácido 4-morfolino-2-(piridina-3-il)tieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxílico (610 mg, 2,04 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazole (56 mg, 0,4 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-(*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU; 1,2 g, 3,1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,4 ml, 8,1 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió cloruro de amonio (330 mg, 6,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, luego se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-20% MeOH en CH₂Cl₂) para dar 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida (490 mg, 81% de rendimiento).

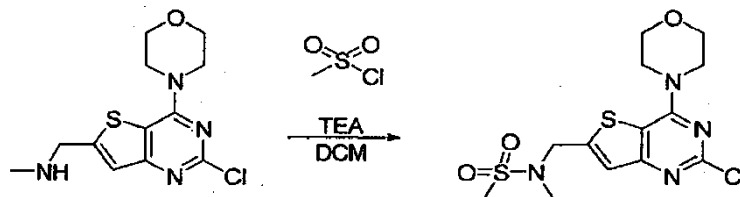
15 Se añadió cloruro de zirconio (IV) (780 mg, 3,3 mmol) a una mezcla de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carboxamida (400 mg, 1,3 mmol) en THF (8 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -10 °C. Se añadió gota a gota una disolución de bromuro de metilmagnesio (2,7 ml, 3 M en Et₂O). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó por adición de agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La disolución acuosa se convirtió luego a una base con NaHCO₃ saturado y nuevamente se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-15% MeOH en CH₂Cl₂) para dar 2-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidina-6-il)propan-2-amina (220 mg, 53% de rendimiento).

20 Formación de sulfonamida del procedimiento general C-1:



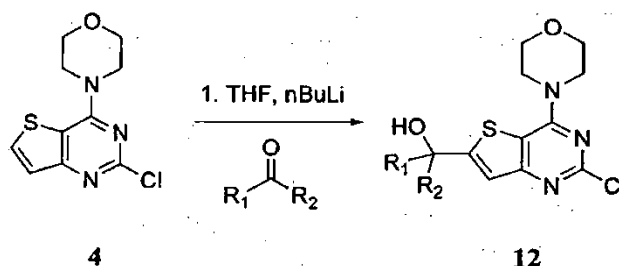
25 Se suspendió cloruro de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidina-6-sulfonyl 17 en 1 ml de DCM antes de la adición de 2 eq de amina (R¹R²NH) y 3 eq de DIPEA. Las reacciones se monitorearon por LCMS hasta completarse. Las mezclas de reacción en bruto se diluyeron con acetato de etilo, se extrajeron con cloruro de amonio saturado y se retroextrajeron una vez más con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron a sequedad. Los intermedios de sulfonamida bruta 18 se usaron directamente en los acoplamientos Suzuki subsiguientes.

Formación de sulfonamida del procedimiento general C-2:



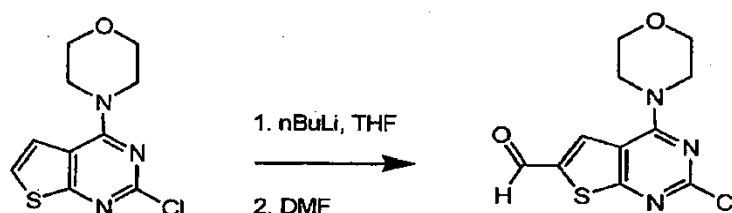
5 Se sintetizó (2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metil,N-metanosulfonilmetanamina cuando se disolvió (2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina (3,67 mmol) en 10 ml de diclorometano, se enfrió a 0 °C en N₂ y se añadieron 1,3 eq. de trietilamina y 1,2 eq. de cloruro de metanosulfonilo. Esta mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas, momento en el cual se confirmó la formación de producto por LCMS. La reacción se diluyó con H₂O y HCl 1 M, se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto (2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metil,N-metanosulfonilmetanamina (1,38 g, 100% de rendimiento) fue 97-100% puro según LCMS. MS (Q1) 377 (M⁺).

10 Síntesis de alcohol del procedimiento general D-1



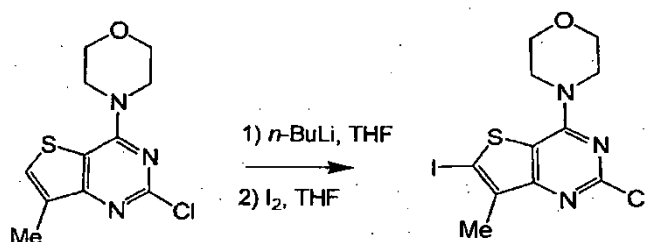
15 Se suspendió 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 4 a una concentración 0,2 molar en THF y se enfrió a -50 °C en un baño de hielo seco/acetonitrilo antes de añadir 2 equivalentes de nBuLi 2,5 M en hexanos. Después de 15 min, se añadieron equivalentes 3,0 molares de una cetona cíclica o acíclica a la disolución. La reacción se siguió agitando a -50 °C durante 1 h y luego en la mayoría de los casos se dejó llegar a 0 °C. Cuando la reacción finalizó según TLC o espectrometría de masas, se inactivó en una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se concentró y se usó como una mezcla bruta, se purificó en sílice o el producto 12 pudo disolverse en una cantidad mínima de acetonitrilo y se filtró para eliminar el material de partida remanente 4.

20 Síntesis de aldehído del procedimiento general D-2



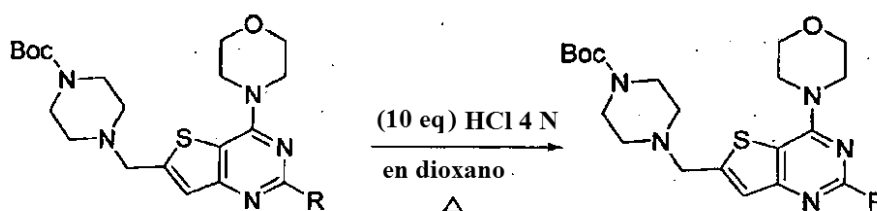
25 A una suspensión de 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina (1,75 g, 6,85 mmol) en THF seco (40 ml) a -78 °C se le añadió una disolución 2,5M de n-butil-litio (nBuLi) en hexano (3,3 ml, 1,2 eq.). Después de agitar durante 1 h, se añadió DMF seca (796 µL, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de otras 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua para producir un precipitado amarillo. Esto se recogió por filtración y se secó al aire para dar 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído (1,50 g) MS (Q1) 284 (M⁺).

Síntesis de yodo del procedimiento general D-3 2



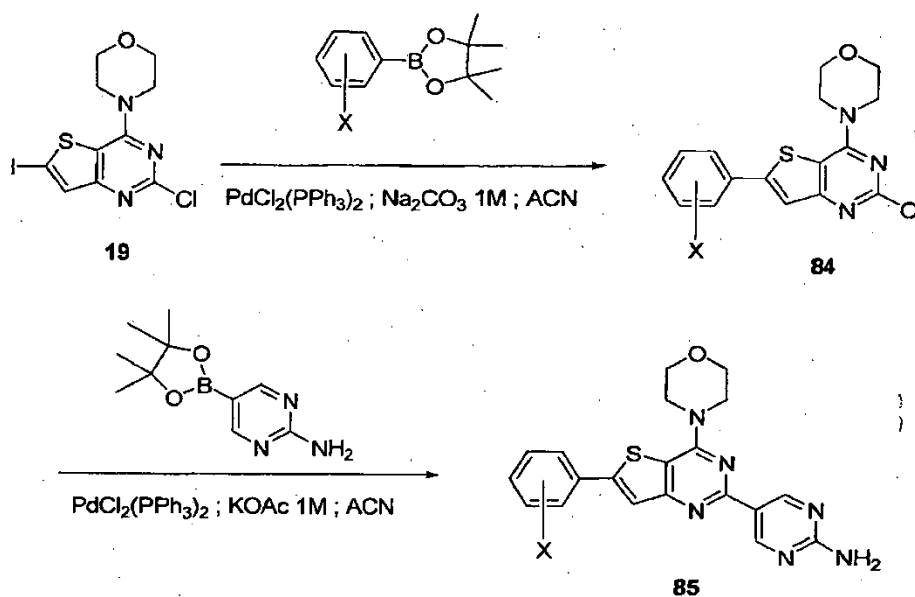
5 A una disolución de 2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (3,0 g, 11,1 mmol; preparada de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina pero comenzando con éster etílico del ácido 3-amino-4-metil-tiofeno-2-carboxílico) en THF (60 ml) a -78°C se le añadió *n*-BuLi (8,9 ml, 2,5 M en Et_2O). La suspensión resultante se calentó a -40°C y se agitó durante 50 min. La mezcla de reacción se enfrió luego a -78°C y se añadió una disolución de I_2 (5,6 g, 22,2 mmol) en THF (30 ml). La disolución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La reacción se inactivó por adición de agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado acuoso, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para dar 2-cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (3,8 g, 84% de rendimiento).

Eliminación del grupo t-butoxicarbonilo (BOC) del procedimiento general E



15 Diez o más equivalentes de HCl 4N en dioxano, con o sin diclorometano como codisolvente, se añaden al material de partida (se usa el esquema general que se muestra arriba pero con andamios similares). Se requiere el calentamiento a 40°C durante varias horas para eliminar el grupo boc. La reacción se puede concentrar a sequedad y usarse in bruto en las reacciones subsiguientes.

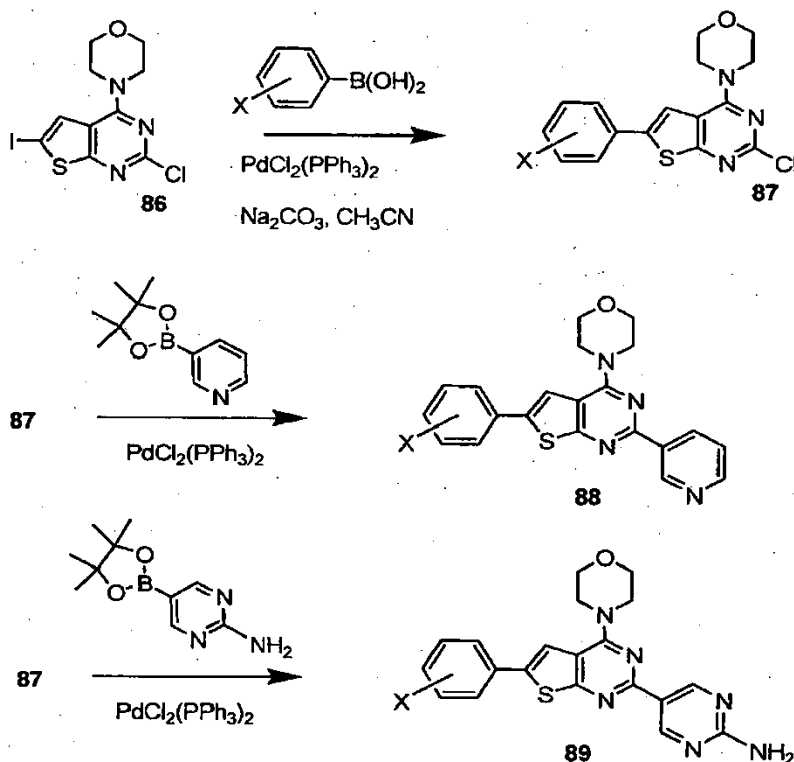
Reacciones de acoplamiento Suzuki en un recipiente del procedimiento general F-1



20 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19, (ejemplo 12) (1 eq), ácido fenilborónico opcionalmente sustituido o ácido heterocicloborónico (1,1 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) en disolución acuosa de Na_2CO_3 1M (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo se calentaron a 100°C en un reactor de microondas sellado durante 10 ~ 40 min para dar 84. Tras completar (la purificación fue en ocasiones necesaria), se añadieron

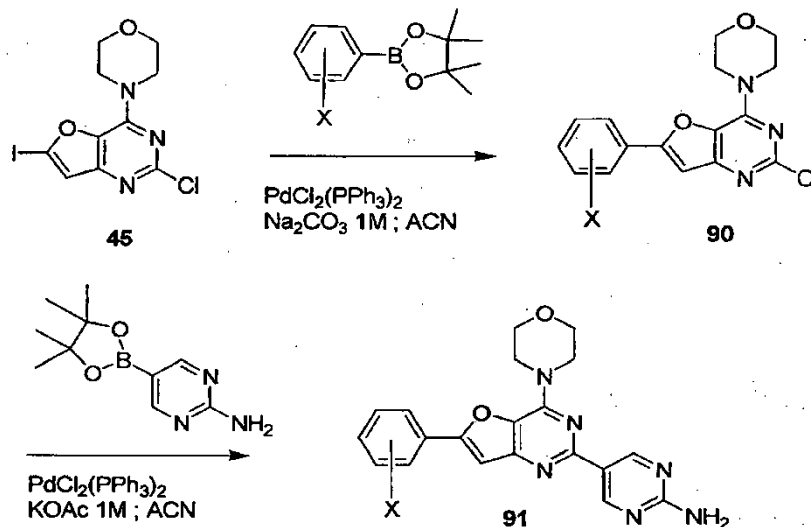
5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 eq) (u otro ácido/éster borónico) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) en el mismo recipiente. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un reactor de microondas sellado durante 10-15 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar 85 bruto.

5 Reacciones de acoplamiento Suzuki en un recipiente del procedimiento general F-2



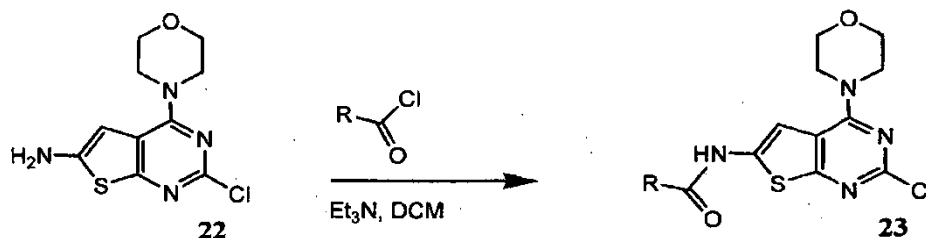
Se calentaron 2-cloro-6-yodo-4-morfolintieno[3,2-d]pirimidina 19 (1 eq), ácido fenilborónico o ácido heterocicloborónico opcionalmente sustituido (1,1 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq) en disolución acuosa de Na_2CO_3 1M (3 eq) y acetonitrilo (3 eq) a 100 °C en un reactor de microondas sellado durante 10-40 min para dar 87. Los reactivos del ácido fenilborónico o del ácido heterocicloborónico opcionalmente sustituido pueden ser boronatos de pinacol (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboro). Tras completar, se añadieron 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,3 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) en el mismo recipiente a 87. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un reactor de microondas sellado durante 10-15 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar 88 bruto. Alternativamente, se añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 eq) (u otro ácido/éster borónico) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) en el mismo recipiente. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un reactor de microondas sellado durante 10-15 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar 89 bruto.

Reacciones de acoplamiento Suzuki en un recipiente del procedimiento general F-3



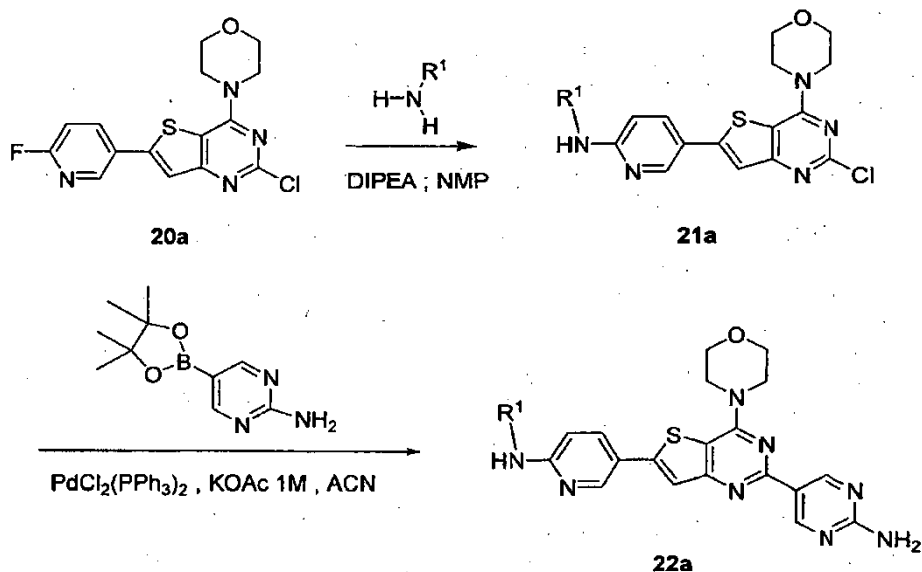
5 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina 45 (Ejemplo 27) (1 eq), ácido fenilborónico o ácido heterocicloborónico opcionalmente sustituido (1,1 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) en disolución acuosa 1M de Na_2CO_3 (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo se calentaron a 100 °C en un reactor de microondas sellado durante 10-40 min para dar 90. Tras completar (la purificación fue en ocasiones necesaria), se añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 eq) (u otro ácido/éster borónico) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) en el mismo recipiente. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un reactor de microondas sellado durante 10-15 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar 91 bruto.

Reacción de acoplamiento de amida del procedimiento general G



15 Se agitaron 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-amina 22 (1 eq), cloruro de ácido (1,5-2 eq) y trietilamina (2 eq) en diclorometano. La reacción se vigiló por LC/MS hasta finalizar. La mezcla se evaporó para dar la amida bruta 23, que se utilizó directamente para la reacción siguiente sin purificación.

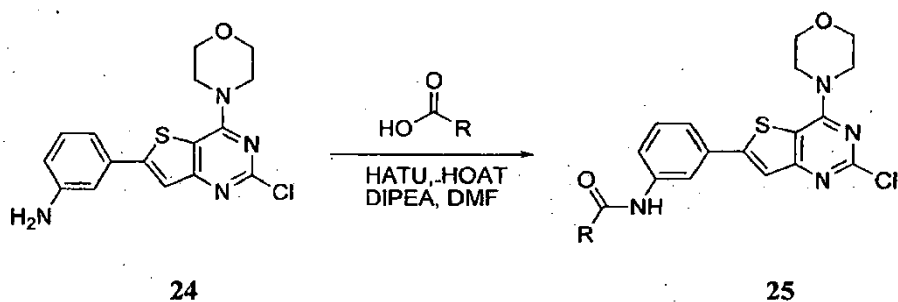
Sustitución de amina en fluoropiridina seguida por reacción de acoplamiento Suzuki del procedimiento general H



5 4-(2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina 20 (1,0 eq), amina primaria o secundaria (4,0 eq) y diisopropiletilamina (2,0 eq) en N-metilpirrolidina (~ 0,1M) se calentaron a 130-140 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 ~ 40 min para dar 21. Tras completar, se concentró N-metilpirrolidina a vacío y la mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el intermedio 21, que se trató luego con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq.) en disolución acuosa 1 M de KOAc (3 eq) y se calentó un volumen equivalente de acetonitrilo a 130-150 °C en un reactor de microondas sellado durante 7-20 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar 22 bruto.

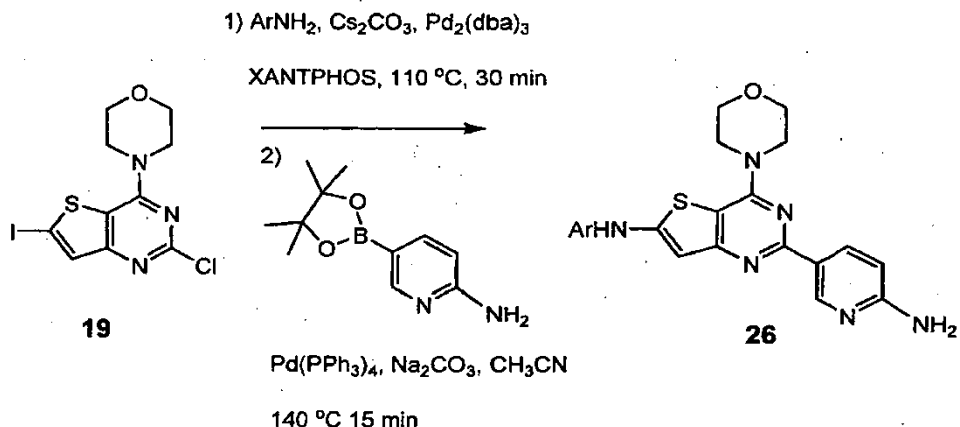
10

Reacción de acoplamiento de amida para bencenamina del procedimiento general I



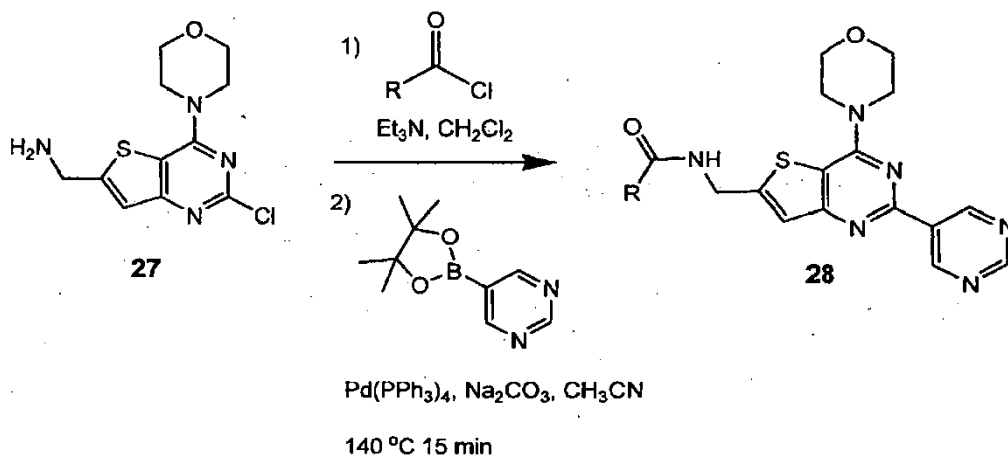
15 Se agitaron 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)bencenamina 24 (1eq), ácido alquílico o arilcarboxílico (1,5 eq), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,2 eq), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-(N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 1,5 eq) y N,N-diisopropiletilamina (2,5 eq) en DMF a temperatura ambiente. La reacción se vigiló por LC/MS hasta finalizar. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto de amida bruto 25.

Desplazamiento de yodo J6 y acoplamiento Suzuki 2 del procedimiento general J



5 A una disolución de 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidina 19 (0,05 g, 0,13 mmol) en DMF (1,00 ml) se le añadieron la anilina adecuada (200% molCs₂CO₃ (50 mol%), Pd₂(dba)₃ (5% mol) y XANTPHOS (10% mol). La reacción se calentó a 110 °C a presión en un reactor de microondas Biotage Optimizer durante 30 min. La disolución resultante se concentró a vacío para dar 26, después de seguir el procedimiento general A.

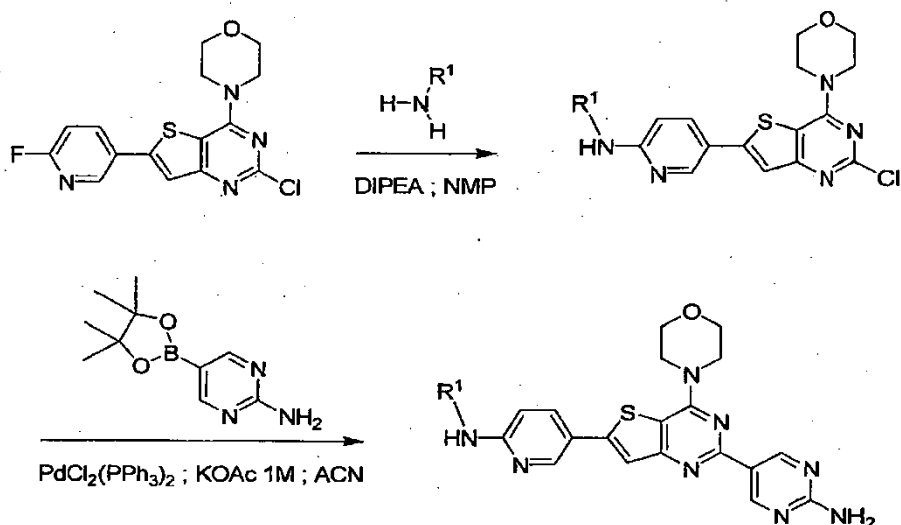
Acilación de aminoalquilo 6 y acoplamiento Suzuki 2 del procedimiento general K



10 A una disolución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metanamina 27 (50 mg, 0,2 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se le añadió Et₃N (84 µL, 0,6 mmol) y el cloruro de ácido adecuado o su sal de HCl (0,3 mmol). La reacción se agitó durante 18-48 h a temperatura ambiente antes de inactivarse con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El producto bruto de 2-cloro se acopló con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina y catalizador de tetrakis trifenilfosfina paladio de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 28 que se purificó por purificación de HPLC de fase inversa.

15

Sustitución de amina en fluorpiridina seguida por reacción de acoplamiento Suzuki del Procedimiento general L



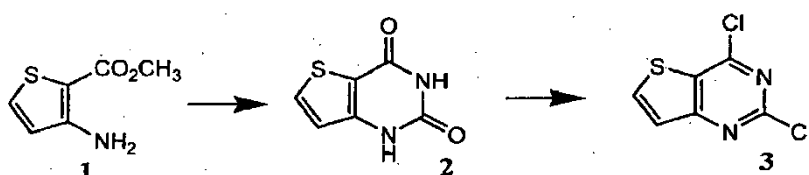
Se calentaron 2-cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (1,0 eq), amina primaria o secundaria (4,0 eq) y diisopropiletilamina (2,0 eq) en N-metilpirrolidina (~ 0,1M) a 130-140 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 ~ 40 min para dar el producto sustituido de amina. Tras completar, se concentró N-metilpirrolidina en alto vacío y la mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el intermedio sustituido de amina que luego se trató con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq) en disolución acuosa 1M de KOAc (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo (3 eq) se calentó a 130-150 °C en un reactor de microondas sellado durante 7-20 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar el producto pirimidin-2-amina bruto.

Ejemplos

Las reacciones químicas descritas en los Ejemplos se pueden adaptar fácilmente para preparar una serie de otros inhibidores de PI3K de la invención, y métodos alternativos de preparar los compuestos de la presente invención se consideran dentro su alcance. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede efectuarse exitosamente por modificaciones obvias para el experto en la técnica, p. ej., protegiendo adecuadamente grupos de interferencia al utilizar otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos a los descritos, y/o realizando modificaciones habituales a las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones descritas en este documento o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

En los Ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas expuestas son en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Las reacciones expuestas se efectuaron en general a presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se equiparon típicamente con un tapón de goma para la introducción de sustratos y reactivos con jeringa. Los artículos de vidrio se secaron en un horno y/o con calor. La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o un cartucho de sílice SEP PAK® (Waters). Los espectros de ¹H NMR se registraron en un instrumento Varian que funciona a 400 MHz. Los espectros de ¹H NMR se obtuvieron en CDCl₃ deuterado, d₆-DMSO, CH₃OD o disoluciones de d₆-acetona (se indican en ppm), usando cloroformo como el estándar de referencia (7,25 ppm). Cuando se indican las multiplicidades de los picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (tripleto), m (multiplete), br (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento se indican en Hertz (Hz).

Ejemplo 1 2,4-Dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina 3

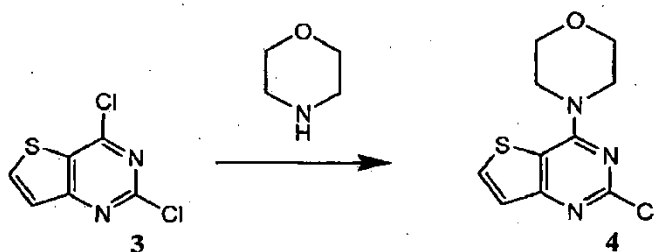


35

Se calentó una mezcla de 3-amino-2-tiofenocarboxilato de metilo 1 (13,48 g, 85,85 mmol) y urea (29,75 g, 5 eq.) a 190 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción caliente se vertió en disolución de hidróxido sódico y se eliminó cualquier material insoluble por filtración. La mezcla luego se acidificó (HCl, 2N) para dar 1H-tieno [3,2-d]pirimidina-2,4-diona 2 como un precipitado blanco, que se recogió por filtración y se secó al aire (9,49 g, 66%). ¹H NMR 400 MHz, *d*₆-DMSO) 6,90 (1H, d, *J*=5,2Hz), 8,10 (1H, d, *J*=5,2Hz), 11,60-11,10 (2H, br s).

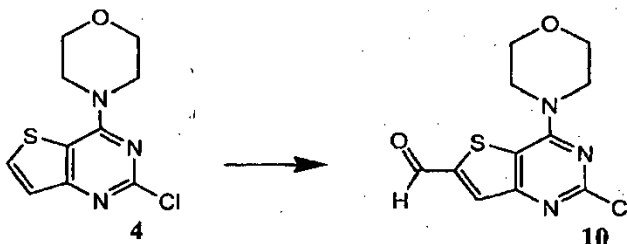
Una mezcla de 1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona 2 (9,49 g, 56,49 mmol) y oxiclورو de fósforo (150 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió luego y se vertió en hielo/agua con agitación vigorosa para dar un precipitado. La mezcla después se filtró para dar 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina 3 en forma de un sólido blanco (8,68 g, 75%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7,56 (1H, d, *J*=5,5Hz), 8,13 (1H, d, *J*=5,5Hz).

10 Ejemplo 2 2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina 4



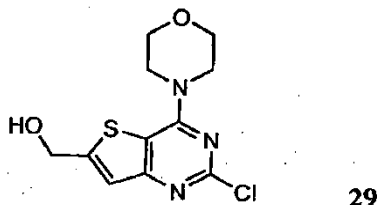
Una mezcla de 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina 3, (8,68 g, 42,34 mmol), morfolina (8,11 ml, 2,2 eq.) y MeOH (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró luego, se lavó con agua y MeOH para dar 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina 4 en forma de un sólido blanco (11,04 g, 100%). ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) 3,74 (4H, t, *J*=4,9Hz), 3,90 (4H, t, *J*=4,9Hz), 7,40 (1H, d, *J*=5,6Hz), 8,30 (1H, d, *J*=5,6Hz).

Ejemplo 3 2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído 10

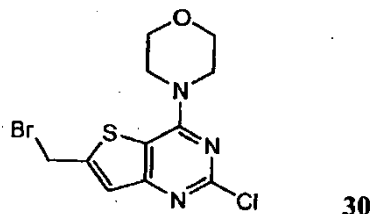


A una suspensión de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina 4 (1,75g, 6,85 mmol) en THF seco (40 ml) a -78 °C se le añadió una disolución 2,5 M de n-butil-lito (nBuLi) en hexano (3,3 ml, 1,2 eq.). Después de agitar durante 1 h, se añadió DMF seca (796 µL, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de otras 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua para producir un precipitado amarillo. Esto se recogió por filtración y se secó al aire para dar 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído 10 (1,50 g, 77%). ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) 3,76 (4H, t, *J*=4,9), 3,95 (4H, t, *J*=4,9), 8,28 (1H, s), 10,20 (1H, s).

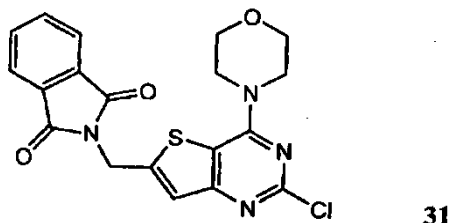
25 Ejemplo 8 (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanol 29



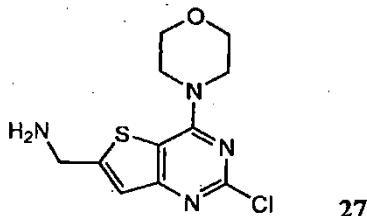
Una disolución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído 10 (Ejemplo 3, Procedimiento general B-3, 1,0 g, 3,5 mmol) en MeOH (30 ml) a 0 °C se trató con NaBH₄ (0,1 g, 3,5 mmol). La disolución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con una mezcla de disolución saturada de bicarbonato sódico y agua (1:1, v/v). La disolución acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El material bruto 29 no requirió más purificación (0,9 g, 90%). MS (Q1) 286 (M+).

Ejemplo 9 6-(Bromometil)-2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidina 30

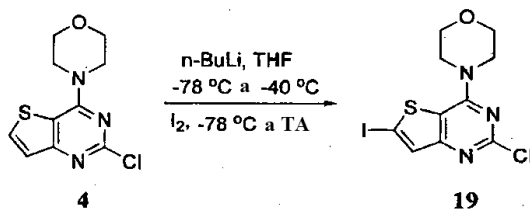
- 5 A una disolución de (2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metanol 29 (100 mg, 0,4 mmol) en benceno (3,0 ml) a 0 °C se le añadió PBr₃ (30 µL, 0,4 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con la adición de agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El producto bruto 30 no requirió más purificación (115 mg, 94%). MS (Q1) 350 (M⁺).

Ejemplo 10 2-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)isoindolina-1,3-diona 31

- 10 A una disolución de 6-(bromometil)-2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidina 30 (0,3 g, 0,9 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron K₂CO₃ (0,2 g, 1,3 mmol) y ftalimida (0,1 g, 0,9 mmol). La disolución resultante se agitó 20 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró a vacío y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla heterogénea se filtró para proporcionar 2-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)isoindolina-1,3-diona 31 (0,3 g, 75%). MS (Q1) 415 (M⁺).
- 15 Ejemplo 11 (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metanamina 27



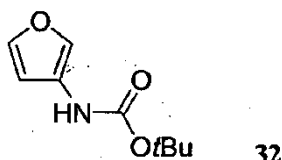
- 20 A una disolución de 2-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)isoindolina-1,3-diona 31 (100 mg, 0,24 mmol) en MeOH (7 ml) se le añadió H₂NNH₂·H₂O (24 µL, 0,48 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar (2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metanamina 27 (0,05 g, 73%). MS (Q1) 285 (M⁺).

Ejemplo 12 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidina 19

- 25 Siguiendo los procedimientos del documento US 6492383, se añadieron 2,5 M de *n*-Butil-litio (9,4 ml, 22,48 mmol) en disolución de hexano a una mezcla de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidina 4 (3,0g, 11,74 mmol) en 60 ml de THF a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -40°C y se agitó durante 30 min. Se añadió una disolución de yodo (6,0 g, 23,48 mmol) en 10 ml de THF gota a gota. Luego la adición se completó. La mezcla de

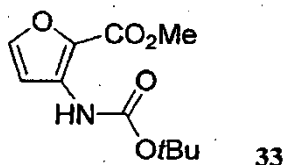
reacción se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2h. La mezcla se inactivó diluyendo con diclorometano y extrayendo con H₂O (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ (2 x 100 ml), H₂O (2x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 (3,4 g, 75%).

5 Ejemplo 13 Furan-3-ilcarbamato de terc-butilo 32



10 Se disolvió ácido 3-furoico (5,60 g, 1,0 eq) en *tert*-butanol (200 ml) y se trató con trietilamina (10 ml, 1,4 eq) y difenil fosforil azida (12 ml, 1,1 eq). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se concentró a 50 ml y se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. El sólido se recogió por filtración y se secó en alto vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar furan-3-ilcarbamato de terc-butilo 32 (6,95 g, 76%) : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,71 (bs, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,27 (bs, 1H), 6,20 (bs, 1H), 1,50 (s, 9H) ; MS (Q1) 184 (M)⁺.

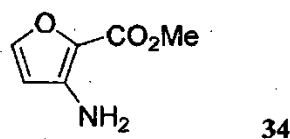
Ejemplo 14 2-(Metoxicarbonil)furan-3-ilcarbamato de terc-butilo 33



15 A una disolución de furan-3-ilcarbamato de terc-butilo 32 (1,7 g, 1,0 eq) en THF (50 ml) a -30 °C se le añadió TMEDA (1,75 ml, 1,3 eq) seguido de una disolución 1,6M de *n*-butil-litio (8,4 ml, 2,25 eq, 1,6M en hexanos). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 1 h, antes de volver a enfriarse hasta -30 °C. Se añadió rápidamente carbonato de dimetilo (2,4 ml, 3,0 eq) antes de permitir que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 2M, seguido de la adición de NaCl saturado acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 2-(metoxicarbonil)furan-3-ilcarbamato de di-*tert*-butilo 33 (1,14 g, 51%) : MS (Q1) 242 (M)⁺.

20

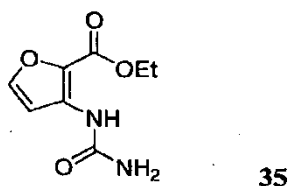
Ejemplo 15 3-Aminofuran-2-carboxilato de metilo 34



25 Se disolvió 2-(metoxicarbonil)furan-3-ilcarbamato de terc-butilo 33 (1,14 g, 1,0 eq) en diclorometano (8 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 3-aminofuran-2-carboxilato de metilo 34 (574 mg, 86%) : MS (Q1) 142 (M)⁺.

30

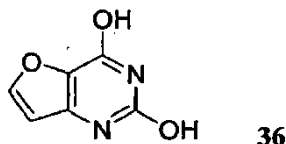
Ejemplo 16 3-Ureidofuran-2-carboxilato de etilo 35



A una disolución de 3-aminofuran-2-carboxilato 34 (100 mg, 1,0 eq) en diclorometano (3 ml) a -78 °C se le añadió isocianato de clorosulfonilo (0,09 ml, 1,4 eq) gota a gota. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura

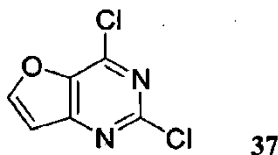
ambiente y se agitó durante 40 minutos. La reacción se concentró. Al residuo se le añadió HCl 6N (3,5 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se neutralizó con NaHCO₃ saturado acuoso. Se recogió el sólido por filtración para dar 3-ureidofuran-2-carboxilato de etilo 35 (120 mg, 92%) en forma de un sólido beis que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

5 Ejemplo 17 Furo[3,2-d]pirimidina-2,4-diol 36



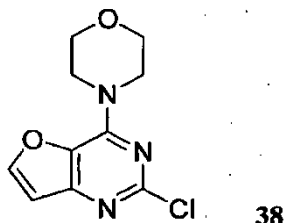
10 3-Ureidofuran-2-carboxilato de etilo 35 (120 mg, 1,0 eq) se suspendió en metanol (6 ml) y se trató con NaOH 1,5 M NaOH (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se acidificó con HCl 6N hasta pH 3. La mezcla se concentró. Se añadió metanol al residuo y el sólido se filtró y secó a 95 °C en alto vacío durante 24 h para dar furo[3,2-d]pirimidina-2,4-diol 36 (90 mg, 91%) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 18 2,4-Diclorofuro[3,2-d]pirimidina 37



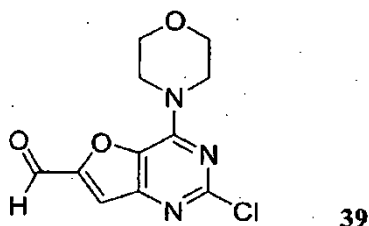
15 Furo[3,2-d]pirimidina-2,4-diol 36 (39 mg, 1,0 eq) se disolvió en POCl₃ (1,8 ml). La mezcla se enfrió hasta -40 °C y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,45 ml) lentamente. La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo durante 48 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado acuoso, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 2,4-diclorofuro[3,2-d]pirimidina 37 (23 mg, 48%) que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

20 Ejemplo 19 2-Cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina 38



25 Se suspendió 2,4-diclorofuro[3,2-d]pirimidina 37 (23 mg, 1,0 eq) en metanol (1,7 ml) y se trató con morfolina (0,09 ml, 4,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, antes de inactivarse con NaHCO₃ saturado acuoso. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y concentraron para dar 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina 38 (14 mg, 48%) que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

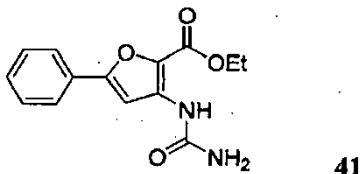
Ejemplo 20 2-Cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído 39



30 A una disolución de 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina 38 (40 mg, 1,0 eq) disuelto en THF (1,7 ml) a -78 °C se le añadió disolución 1,6M de *n*-butil-litio (0,14 ml, 1,3 eq, 1,6M en hexanos). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió DMF (0,05 ml, 4,0 eq) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta

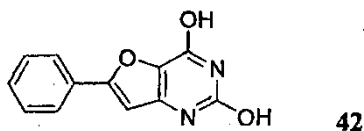
temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído 39 (22 mg, 50%) : ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,92 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,12 (m, 4H), 3,86 (dd, 4H) ; MS (Q1) 268 (M^+).

5 Ejemplo 23 5-Fenil-3-ureidofuran-2-carboxilato de etilo 41



10 A una disolución de éster 3-amino-5-fenil-furan-2-carboxilato (116 mg, 1,0 eq) en diclorometano (3 ml) a -78°C se le añadió isocianato de clorosulfonilo (0,06 ml, 1,3 eq) gota a gota (Redman, et al. (2000) J. Org. Lett. 2:2061-2063). La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 40 minutos. La reacción se concentró. Al residuo se le añadió HCl 6N (2,5 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se neutralizó con NaHCO_3 saturado acuoso. El sólido se recogió por filtración para dar 5-fenil-3-ureidofuran-2-carboxilato 41 (130 mg, 95%) como un sólido beis que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

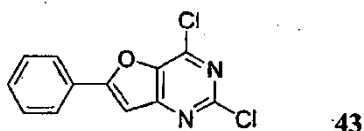
Ejemplo 24 6-Fenilfuro[3,2-d]pirimidina-2,4-diol 42



15 Se suspendió 5-fenil-3-ureidofuran-2-carboxilato 41 (125 mg, 1,0 eq) en metanol (5 ml) y se trató con NaOH 1,5 M (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se acidificó con HCl 6N hasta pH 3. El sólido se filtró y secó a 95°C en alto vacío durante 24 h para dar 6-fenilfuro[3,2-d]pirimidina-2,4-diol (79 mg, 76%) como un sólido beis que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

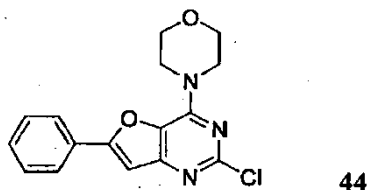
20

Ejemplo 25 2,4-Dicloro-6-fenilfuro[3,2-d]pirimidina 43



25 Se disolvió 6-fenilfuro[3,2-d]pirimidina-2,4-diol 42 (80 mg, 1,0 eq) en POCl_3 (2,4 ml). La mezcla se enfrió hasta -40°C y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,6 ml) lentamente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado acuoso, se secaron (Na_2SO_4) y concentraron para dar 2,4-dicloro-6-fenilfuro[3,2-d]pirimidina 43 (76 mg, 82%) que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

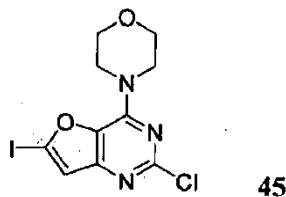
Ejemplo 26 2-Cloro-4-morfolino-6-fenilfuro[3,2-d]pirimidina 44



30 Se suspendió 2,4-dicloro-6-fenilfuro[3,2-d]pirimidina 43 (165 mg, 1,0 eq) en metanol (4,2 ml) y se trató con morfolina (0,22 ml, 4,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El sólido se filtró para dar 2-cloro-4-morfolino-6-fenilfuro[3,2-d]pirimidina puro 44 (163 mg, 83% de rendimiento) en forma de un sólido beis : ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,80 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 6,99 (m, 1H), 4,10 (m, 4H), 3,89 (m, 1H) ; MS (Q1) 316 (M^+).

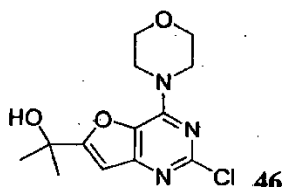
35

Ejemplo 27 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina 45



5 A una disolución de 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina 38 (50 mg, 1,0 eq) disuelta en THF (2,1 ml) a -78°C se le añadió una disolución 1,6M de *n*-butil-litio (0,17 ml, 1,3 eq, 1,6M en hexanos). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió una disolución de yodo (159 mg, 3,0 eq) en THF (0,6 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado acuoso y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 2-cloro-6-yodo-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina 45 (63 mg, 83%) : MS (Q1) 366 (M^+).

10 Ejemplo 28 2-(2-Cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 46



15 A una disolución de 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina 38 (60 mg, 1,0 eq) disuelta en THF (2,5 ml) a -78°C se le añadió una disolución 1,6M de *n*-butil-litio (0,20 ml, 1,3 eq, 1,6M en hexanos). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió acetona (0,07 ml, 4,0 eq) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta -40°C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se concentró y purificó por HPLC de fase inversa para dar 2-(2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 46. MS (Q1) 298 (M^+).

Ejemplo 29 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)N-metilsulfonilpiperidin-4-ol 101

20 Se sometió a reacción 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 4 (3 g) con 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo mediante el Procedimiento general D-1 para dar 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. 4-(2-Cloro-4-morfolinotieno [3,2-d] pirimidin-6-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g) se sometió al Procedimiento general E para dar la sal de HCl de 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-ol. La sal de HCl de 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-ol (100 mg) se sometió a reacción con 120 μL de trietilamina y 66 μL de cloruro de metanosulfonilo en 1 ml de diclorometano. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse y luego se evaporó a sequedad.

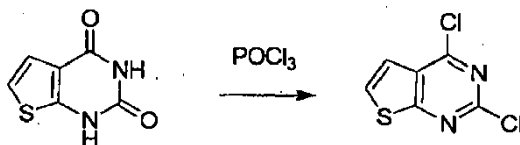
25 Se sometió a reacción 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1-metilsulfonilpiperidin-4-ol (120 mg) bruto con 80 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A para dar 12,5 mg de 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)N-metilsulfonilpiperidin-4-ol 101. MS (Q1) 492,2 (M^+).

30 Ejemplo 30 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida 102



35 Un vial de reacción de 5 L equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura interna y burbujeador de nitrógeno se cargó con 2-aminotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de metilo (95 g) y DCM (2,85 l) y se enfrió hasta -60°C , se añadió isocianato de clorosulfonilo (89,81 g) a un índice tal que la temperatura interna se mantuvo entre -60°C y -55°C . Después de completar la adición, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se vigiló para el consumo completo del material de partida por LC/MS. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a vacío y el residuo sólido se volvió a transferir al vial de reacción de 51 mediante agua (1,8 L). Esta mezcla se calentó a 75°C durante una hora, luego se enfrió hasta 30°C . Después se añadió NaOH acuoso 10 M (200 ml) y esta mezcla se calentó a 85°C durante 20 minutos antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó luego hasta

pH=1 por adición de HCl conc. La mezcla luego se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente con formación de un precipitado. El material sólido se recogió por filtración a vacío y la torta de filtro se lavó con agua (3 x 300 ml). El material sólido se secó luego en un horno de vacío a 55 C durante 24 horas para dar tieno[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona en forma de un sólido blanquecino (80,05 g, 78,8%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,083 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), δ 7,124 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H) LCMS (ESI pos) m/e 169 (M+1)



Un vial de reacción de 3 L equipado con una varilla agitadora, sonda de temperatura interna y un burbujeador de nitrógeno se cargó con 1H-tieno[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diona (80 g). Luego se añadieron *N,N*-dimetilaniлина (42 g) y acetonitrilo (400 ml) al matraz de reacción y se enfrió hasta 10C. Se añadió cloruro de fósforo a la mezcla de reacción mientras se mantuvo la temperatura interna am de <25 C. Después de esta adición, la mezcla de reacción se calentó a 80 - 85 C y se agitó durante 16 horas. Se tomó una alícuota de la mezcla de reacción y se diluyó con metanol/ACN, y se analizó por LC/MS para confirmar el consumo del material de partida. La reacción luego se enfrió hasta 15 C y se transfirió lentamente a un matraz de 5 L que contenía una mezcla de hielo y agua (1,0 L). El sólido se recogió por filtración a vacío y la torta de filtro se lavó con agua fría (300 ml). El sólido lavado se secó en un horno de vacío a 40 C durante 24 horas para dar 2,4-diclorotieno[2,3-*d*]pirimidina en forma de un sólido blanquecino (91,43 g., 93,7%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,619 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), δ 8,155 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H) LCMS (ESI pos) m/e 205 (M+1).



Un vial de reacción de 5 L equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura interna y un burbujeador de nitrógeno se cargó con 2,4-diclorotieno[2,3-*d*]pirimidina (91 g.) y metanol (1,5 L). Luego, se añadió morfolina (85,1 g.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 horas. Se tomó una alícuota y se diluyó con DCM/ACN y se analizó por LC/MS para confirmar el consumo del material de partida. El matraz de reacción se cargó luego con agua (3,0 L) a un índice que mantiene una temperatura interna debajo de 25 C. Se recogió un sólido por filtración a vacío y se enjuagó con agua (500 ml). El sólido lavado se secó en un horno de vacío a 66 C durante 24 horas para dar 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-*d*]pirimidina en forma de un sólido blanquecino (100,3 g, 88,4%). Este intermedio puede también prepararse por el Procedimiento general D-2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,736 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), δ 3,897 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), δ 7,658 (d, *J* = 6,4Hz, 1H), δ 7,682 (t, *J* = 6,4Hz, 4H). LCMS (ESI pos) m/e 257 (M+1)

Se usaron (2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-*d*]pirimidina y ácido 2-aminopirimidina-5-borónico, éster pinacólico en el Procedimiento general A para producir 102 con 25% de rendimiento MS (Q1) 462 (M)

Ejemplo 31 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il)metil)-N-metilnicotinamida 103

Se usaron 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-*d*]pirimidina (Procedimiento general D-2) y ácido 2-aminopirimidina-5-borónico, éster pinacólico, en el Procedimiento general A para producir 103 con 25% de rendimiento MS (Q1) 463 (M)

Ejemplo 32 5-(6-(3-(N-metilsulfonilaminometil)fenil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 104

Se acopló 2-cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidina (70 mg) a ácido 3-metanosulfonilaminometilbencenoborónico mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 51,6 mg de 104. MS (Q1) 512,2 (M⁺).

Ejemplo 33 5-(6-(3-N-metilsulfonilaminofenil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 105

Se acopló 2-cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidina (70 mg) a ácido 3-metanosulfonilaminofenilborónico mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 37,5 mg de 5-(6-(3-N-metilsulfonilaminofenil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 105. MS (Q1) 498,1 (M⁺).

Ejemplo 34 5-(6-(6-aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 106

Se acopló 2-cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (70 mg) a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 35,8 mg de 5-(6-(6-aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 106. MS (Q1) 421,1 (M⁺).

Ejemplo 35 5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 107

Se acopló 2-cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (70 mg) a hidrato de ácido 4-metoxipiridina-3-borónico mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 27,6 mg de 5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 107. MS (Q1) 436,1 (M⁺).

Ejemplo 36 5-(7-metil-4-morfolino-6-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 108

Se acopló 2-cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (70 mg) a ácido 3-piridinaborónico mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 10 mg de 5-(7-metil-4-morfolino-6-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 108. MS (Q1) 405 (M⁺).

Ejemplo 37 5-(6-(4-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 109

Se sometió a reacción 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 (Ejemplo 12) con hidrocloruro de ácido 4-aminometilfenilborónico mediante el Procedimiento general A para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, (4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metanamina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 20 mg de 5-(6-(4-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 109. MS (Q1) 420 (M⁺).

Ejemplo 38 5-(6-(3-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 110

Se sometió a reacción 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 (Ejemplo 12) con ácido 3-aminometilfenilborónico, éster pinacólico, mediante el Procedimiento general A para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, (3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metanamina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 12 mg de 5-(6-(3-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 110. MS (Q1) 420 (M⁺).

Ejemplo 39 5-(6-(4-amino-3-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 111

Se sometió a reacción 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 (Ejemplo 12) con ácido 4-amino-3-metoxifenilborónico, éster pinacólico, mediante el Procedimiento general A para dar 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-metoxibencenoamina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 37 mg de 5-(6-(4-amino-3-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 111. MS (Q1) 436 (M⁺).

Ejemplo 40 N-(2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)-3-metoxibenzamida 112

A una disolución de amina 3 (150 mg, 0,5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadieron Et₃N (230 µl, 1,6 mmol) y cloruro de *m*-anisoilo (160 mg, 0,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Una porción (0,2 mmol) del producto bruto resultante se utilizó en un acoplamiento Suzuki usando el Procedimiento general A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para proveer 112 después de la purificación por HPLC de fase inversa (9 mg). MS (Q1) 506 (M⁺).

Ejemplo 41 N-(2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)-4-metoxibenzamida 113

A una disolución de amina 3 (150 mg, 0,5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadieron Et₃N (230 µl, 1,6 mmol) y sal HCl de cloruro de *p*-anisoilo (160 mg, 0,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Una porción (0,2 mmol) del producto bruto resultante se utilizó en un acoplamiento Suzuki usando el Procedimiento general A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para proveer 113 después de la purificación por HPLC de fase inversa (14 mg). MS (Q1) 506 (M⁺).

Ejemplo 42 5-(6-(4-N-metilsulfonilaminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 114

Se sometió a reacción 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 (Ejemplo 12) con éster pinacólico de ácido

5 4-(metanosulfonilamino)fenilborónico mediante el Procedimiento general A para dar 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metanosulfonilbencenoamina, que luego se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 17 mg de 5-(6-(4-(metanosulfonilamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 114. MS (Q1) 484 (M⁺).

Ejemplo 43 N-(2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)nicotinamida 115

10 A una disolución de amina 3 (150 mg, 0,5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadieron Et₃N (230 µl, 1,6 mmol) y cloruro de nicotinoilo (160 mg, 0,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Una porción (0,2 mmol) del producto bruto resultante se utilizó en un acoplamiento Suzuki usando el Procedimiento general A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para proveer 115 después de la purificación por HPLC de fase inversa (23 mg). MS (Q1) 477 (M⁺)

Ejemplo 44 N-(2-(4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)benzamida 116

15 A una disolución de amina 3 (290 mg, 0,9 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadieron Et₃N (450 µl, 3,2 mmol) y cloruro de benzoilo (230 µl, 1,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Una porción (0,2 mmol) del producto bruto resultante se utilizó en un acoplamiento Suzuki usando el Procedimiento general A con ácido pirimidin-5-il-5-borónico para proveer 116 después de la purificación con HPLC de fase inversa (75 mg). MS (Q1) 461 (M⁺).

Ejemplo 45 N-(2-(2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)benzamida 117

25 A una disolución de amina 3 (290 mg, 0,9 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadieron Et₃N (450 µl, 3,2 mmol) y cloruro de benzoilo (230 µl, 1,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Una porción (0,2 mmol) del producto bruto resultante se utilizó en un acoplamiento Suzuki usando el Procedimiento general A con 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina para proveer G-39509 después de la purificación por HPLC de fase inversa (79 mg). MS (Q1) 474 (M⁺).

30 Ejemplo 46 5-(4-morfolino-6-(3-morfolinosulfonil)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 118

Se acopló 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (70 mg) a N-morfolinil-3-borobencenosulfonamida mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 25,2 mg de 118. MS (Q1) 540 (M⁺).

Ejemplo 47 5-(4-morfolino-6-(3-morfolinosulfonil)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 119

35 Se acopló 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (60 mg) a N-morfolinil-3-borobencenosulfonamida mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 59,4 mg de 119. MS (Q1) 539,2 (M⁺).

Ejemplo 48 5-(4-morfolino-6-(3-(2-hidroxietilamino)sulfonil)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 120

40 Se acopló 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (60 mg) a N-(2-hidroxietil)-3-borobencenosulfonamida mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 59,4 mg de 120. MS (Q1) 513,2 (M⁺).

Ejemplo 49 5-(4-morfolino-6-(3-aminosulfonil)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 121

45 Se acopló 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (60 mg) a 3-borobencenosulfonamida mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 15,9 mg de 121. MS (Q1) 469,1 (M⁺).

Ejemplo 50 5-(4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 122

Se acopló 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (70 mg) a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 47,2 mg de 122. MS (Q1) 315,9 (M⁺).

50 Ejemplo 51 5-(4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 123

Se acopló 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (70 mg) a éster pinacólico de ácido 2-

aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 83 mg de 123. MS (Q1) 314 (M⁺).

Ejemplo 52 (S)-N-((4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiopropanamida 124

5 (4-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metanamina (1,0 eq) se trató con 1,5 eq HATU, 3 eq de ácido (L)-láctico y 3 eq de DIPEA en DMF a una concentración de aproximadamente 0,1 M. La reacción se agita hasta completar y se extrae en acetato de etilo con disolución saturada de bicarbonato una sola vez. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar el intermedio bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar (S)-N-((4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiopropanamida. Este intermedio se sometió a
10 reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general B para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 4 mg de 124. MS (Q1) 492 (M⁺).

Ejemplo 53 N-((4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiacetamida 125

15 Se trató (4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metanamina (1,0 eq) con 1,5 eq de HATU, 3 eq de ácido glicólico y 3 eq de DIPEA en DMF hasta una concentración de aproximadamente 0,1 M. La reacción se agita hasta completar y se extrae en acetato de etilo con disolución saturada de bicarbonato una sola vez. La capa orgánica se seca, se filtra y se concentra para producir el intermedio bruto. Este intermedio se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar N-((4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiacetamida.

20 N-((4-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiacetamida se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general B, para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 18 mg de 125. MS (Q1) 478 (M⁺).

Ejemplo 54 (2S)-N-((3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiopropanamida 126

25 (3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metanamina (1,0 eq) se trató con 1,5 eq de HATU, 3 eq de ácido (L)-láctico y 3 eq de DIPEA en DMF hasta una concentración de aproximadamente 0,1 M. La reacción se agitó hasta completar y se extrajo en acetato de etilo con disolución saturada de bicarbonato una sola vez. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para producir el intermedio bruto. Este intermedio se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar (2S)-N-((3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiopropanamida.

30 Se sometió a reacción (2S)-N-((3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiopropanamida con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general B para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 44 mg de 126. MS (Q1) 492 (M⁺).

Ejemplo 55 N-((3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)acetamida 127

35 (3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metanamina (1,0 eq) se trata con 4,0 eq de cloruro de acetilo, 2,0 eq de trietilamina en diclorometano hasta una concentración de aproximadamente 0,1 M. La reacción se agita hasta completarse. Se añadió agua y la mezcla se concentró para dar el intermedio bruto. Este intermedio se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar N-((3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-acetamida.

N-((3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)acetamida se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general B para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 48 mg de 127. MS (Q1) 462 (M⁺).

Ejemplo 56 N-((3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiacetamida 128

40 Se trata (3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metanamina (1,0 eq) con 1,5 eq de HATU, 3 eq de ácido glicólico y 3 eq de DIPEA en DMF hasta una concentración de aproximadamente 0,1 M. La reacción se agita hasta completar y se extrae en acetato de etilo con disolución saturada de bicarbonato una sola vez. La capa orgánica se seca, se filtra y se concentra para producir el intermedio bruto. Este intermedio se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar N-((3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiacetamida.

45 N-((3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiacetamida se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general B, para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 55 mg de 128. MS (Q1) 478 (M⁺).

Ejemplo 57 (4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona 129

50 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (500 mg), 239 mg de ácido 4-carboxifenilborónico y 46 mg de dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 4 ml de disolución 1M acuosa de Na₂CO₃ y 4 ml de acetonitrilo se calentaron hasta 100°C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. Tras completar, la mezcla de reacción se evaporó y se añadió H₂O (~30 ml), luego se acidificó usando HCl 2N a pH = 2~3. El sólido se filtró y se lavó con H₂O para dar 450 mg de ácido 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico.

Se sometió a reacción ácido 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (140 mg) con 1-metilpiperazina mediante el Procedimiento general B para dar 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil(4-metilpiperazin-1-il)metanona. Se acoplaron 80 mg de 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil(4-metilpiperazin-1-il)metanona en bruto a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 37,8 mg de 129. MS (Q1) 517 (M⁺).

Ejemplo 58 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil(morfolino)metanona 130

Se sometió a reacción ácido 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (140 mg) con morfolina mediante el Procedimiento general B para dar 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil(morfolino)metanona. Se acoplaron 80 mg de 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil(morfolino)metanona en bruto a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 2,8 mg de 130. MS (Q1) 504,2 (M⁺).

Ejemplo 59 4-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil(4-metilpiperazin-1-il)metanona 131

Se acopló 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil(4-metilpiperazin-1-il)metanona en bruto (80 mg) con éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 32,9 mg de 131. MS (Q1) 516 (M⁺).

Ejemplo 60 4-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil(morfolino)metanona 132

Se acopló 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil(morfolino)metanona en bruto (80 mg) a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 37,4 mg de 132. MS (Q1) 503,2 (M⁺).

Ejemplo 61 5-(6-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 133

Se sometió a reacción 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 con ácido [3-(2H-Tetrazol-5-il)fenil]borónico mediante el Procedimiento general A para dar 6-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina, que se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 3 mg de 133. MS (Q1) 459 (M⁺).

Ejemplo 62 Ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico 134

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (500 mg), 239 mg de ácido 3-carboxifenilborónico y 46 mg de dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 4 ml de disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ y 4 ml de acetonitrilo se calentaron a 100°C en un reactor de microondas sellado durante 10 min (se configuraron 2 reacciones). Tras completar, la mezcla combinada se evaporó y se añadió H₂O (~30 ml), luego se acidificó usando HCl 2N hasta pH = 2~3. El sólido se filtró y se lavó con H₂O para dar 980 mg de ácido 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico.

Se acopló ácido 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (60 mg) a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 4,6 mg de 134. MS (Q1) 435 (M⁺).

Ejemplo 63 Ácido 3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico 135

Se acopló ácido 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (60 mg) a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 14,9 mg de 135. MS (Q1) 434,1 (M⁺).

Ejemplo 64 5-(6-(3-aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 136

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (1 g), 446 mg de ácido 3-aminofenilborónico y 92 mg de dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio(II) en 5 ml de disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ y 5 ml de acetonitrilo se calentaron a 100°C en un reactor de microondas sellado durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró. La torta sólida se lavó con H₂O y se secó para dar 900 mg de 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)bencenamina.

Se acopló 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)bencenamina (60 mg) a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 19,7 mg de 136. MS (Q1) 406,1 (M⁺).

Ejemplo 65 5-(6-(3-aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 137

Se acopló 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)bencenamina (60 mg) a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa

para dar 47,6 mg de 137. MS (Q1) 405,1 (M⁺).

Ejemplo 66 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona 138

5 Se sometió a reacción 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (150 mg) con 1-metilpiperazina mediante el Procedimiento general B para dar 130 mg de 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona. Se acopló 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona bruta (60 mg) a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 38,5 mg de 138. MS (Q1) 517 (M⁺).

Ejemplo 67 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-((S)-2-hidroxiopropil)benzamida 139

10 Se sometió a reacción ácido 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (150 mg) con (S)-1-amino-2-propanol mediante el Procedimiento general B para dar 140 mg de 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-((S)-2-hidroxiopropil)benzamida. Se acoplaron 60 mg de 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-((S)-2-hidroxiopropil)benzamida en bruto a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 7,7 mg de 139. MS (Q1) 492,2 (M⁺).

15 Ejemplo 68 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(morfolino)metanona 140

20 Se sometió a reacción ácido 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (150 mg) con morfolina mediante el Procedimiento general B para dar 130 mg de 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolinometanona. Se acoplaron 60 mg de 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolinometanona en bruto a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 11,1 mg de 140. MS (Q1) 504,2 (M⁺).

Ejemplo 69 3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-((S)-2-hidroxiopropil)benzamida 141

25 Se acopló 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-((S)-2-hidroxiopropil)benzamida en bruto (70 mg) a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 24,4 mg de 141. MS (Q1) 491,2 (M⁺).

Ejemplo 70 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-hidroxi-N-metilacetamida 142

30 (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina, preparado a partir del Procedimiento general B-4, (0,74 mM) se disolvió en 8 ml de diclorometano y se enfrió a 0 °C en N₂ y se añadieron 1,3 eq. de trietilamina y 1,2 eq. de cloruro de acetoxiacetilo. Esta mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas, momento en el cual se confirmó la formación de producto por LCMS. La reacción se concentró a vacío. Este producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Hexanos) para dar 0,234 g de acetato de (N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilcarbamoil)metilo (79% de rendimiento). MS (Q1) 400 (M⁺).

35 Acetato de (N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilcarbamoil)metilo (0,29 mM) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina se acoplaron usando el Procedimiento general A, seguido de la eliminación del grupo acetilo disolviendo el producto Suzuki en 2 ml de THF, 2 ml de MeOH y LiOH 1 M a 0 °C durante 2,5 horas. La reacción se diluyó con HCl 1 M y EtOAc. El producto se exhibió en la capa acuosa. Se eliminó el agua en el genevac para dar 142 (sal de TFA) después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 417 (M⁺).

Ejemplo 71 N-metil-N-((7-metil-4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)acetamida 143

40 Se sometió a reacción N-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida (0,59 mmol) usando el Procedimiento general A para dar 143 (sal de TFA) con un 60% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 398 (M).

Ejemplo 72 N-metil-N-((7-metil-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)acetamida 144

45 Se sometió a reacción N-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida (0,59 mmol) usando el Procedimiento general A para dar 144 (sal de TFA) con un 25% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 399 (M).

Ejemplo 73 N-((2-(6-aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida 145

50 Se sometió a reacción N-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida (0,59 mmol) usando el Procedimiento general A para dar 145 (sal de TFA) con un 44% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 413 (M).

Ejemplo 74 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida 146

Se disolvió (2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno [3,2-d] pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina en 10 ml de diclorometano y se enfrió a 0° C en N₂, y se añadieron 1,3 eq. de trietilamina y 1,2 eq. de cloruro de acetilo. Esta mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas, momento en el cual se confirmó la formación de producto por LCMS. La reacción se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos) para dar 1,44 g de N-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida (100% rendimiento). MS (Q1) 355 (M).

Se sometió a reacción N-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida (0,59 mmol) usando el Procedimiento general A para dar 146 (sal de TFA) con un 14% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 414 (M+).

Ejemplo 75 N-metil-N-((7-metil-4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)benzamida 147

Se sometió a reacción N-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida (0,49 mmol) usando el Procedimiento general A para dar 147 (sal de TFA) con un 14% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 460 (M+).

Ejemplo 76 N-metil-N-((7-metil-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)benzamida 148

Se sometió a reacción N-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida (0,49 mmol) usando el Procedimiento general A para dar 148 (sal de TFA) con un 4% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 461 (M+).

Ejemplo 77 N-((2-(6-aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida 149

Se sometió a reacción N-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida (0,49 mmol) usando el Procedimiento general A para dar 149 (sal de TFA) con un 10% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 475 (M+).

Ejemplo 78 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-metoxi-N-metilacetamida 150

(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina, preparado a partir del Procedimiento general B-4, (0,74 mmol) se disolvió en 8 ml de diclorometano y se enfrió a 0 °C en N₂ y se añadieron 1,3 eq. de trietilamina y 1,2 eq. de cloruro de metoxiacetilo. Esta mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas, momento en el cual se confirmó la formación de producto por LCMS. La reacción se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos) para dar 0,27 g de N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-metoxi-N-metilacetamida (79% rendimiento). MS (Q1) 371 (M).

Se sometió a reacción N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-metoxi-N-metilacetamida (0,29 mmol) usando el Procedimiento general A para dar 151 (sal TFA) con un 20% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 430 (M+).

Ejemplo 79 (3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona 151

Se acopló 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (70 mg) a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 52,3 mg de 151. MS (Q1) 516 (M⁺).

Ejemplo 80 (3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(morfolino)metanona 152

Se acopló 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)morfolinometanona bruta (70 mg) a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 37,6 mg de 152. MS (Q1) 503,2 (M⁺).

Ejemplo 81 5-(4-morfolino-6-(3-N-2-hidroxietilaminosulfonil)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 153

Se acopló 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (60 mg) con N-(2-hidroxietil)3-borobencenosulfonamida mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 43,1 mg de 153. MS (Q1) 514,2 (M⁺).

Ejemplo 82 5-(4-morfolino-6-(6-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 154

Se trató 2-cloro-4-morfolino-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin (1,0 eq) con 8,0 eq de cloruro de metanosulfonilo, 5,0 eq de trietilamina en THF hasta una concentración de aproximadamente 0,1 M. La reacción se agita hasta completar y se extrae en diclorometano con disolución saturada de bicarbonato una sola vez. La capa orgánica se seca, se filtra y se concentra para producir el intermedio bruto. Este intermedio se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 2-cloro-6-(6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-

d]pirimidina.

5 2-Cloro-6-(6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general B para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, N-((3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)acetamida. MS (Q1) 554 (M⁺).

Ejemplo 83 5-(4-morfolino-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 155

10 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 se sometió a reacción con éster pinacólico de ácido 6-(piperazin-1-il)piridina-3-borónico mediante el Procedimiento general A para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-4-morfolino-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina, que luego se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 40 mg de 155. MS (Q1) 476 (M⁺).

Ejemplo 84 5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)pirazin-2-amina 156

15 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazin-2-amina mediante el Procedimiento general A para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 5-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)pirazin-2-amina, que se sometió luego a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 26 mg de 156. MS (Q1) 408 (M⁺).

Ejemplo 85 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida 157

20 Se usaron 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina (Procedimiento general D-2) y ácido 2-aminopirimidina-5-borónico, éster pinacólico en el Procedimiento general A para producir 157 con 10% de rendimiento MS (Q1) 400 (M)

Ejemplo 86 N-metil-N-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)acetamida 158

Se usaron 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina (Procedimiento general D-2) y ácido pirimidina-5-borónico en el Procedimiento general A para producir 158 con 18% de rendimiento. MS (Q1) 385 (M+).

25 Ejemplo 87 N-metil-N-((4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)acetamida 159

Se usaron 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina (Procedimiento general D-2) y ácido 3-piridinilborónico en el Procedimiento general A para producir 159 con 22% de rendimiento MS (Q1) 384 (M+)

Ejemplo 88 5-(6-(3-metilsulfonilaminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 160

30 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 se hizo reaccionar con ácido 3-(metanosulfonilamino)fenilborónico mediante el Procedimiento general A para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilsulfonilbencenamina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 10 mg de 160. MS (Q1) 484 (M⁺).

35 Ejemplo 89 5-(7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 161

Se sometió a reacción 2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (150 mg) con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A para dar 40 mg de 161. MS (Q1) 329,2 (M+).

Ejemplo 90 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 162

40 2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (150 mg) se sometió a reacción con acetona mediante el Procedimiento general D para dar 2-(2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 180 mg, que se sometió a reacción con 160 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A para dar 55 mg de 162. MS (Q1) 387,2 (M+)

Ejemplo 91 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,3-dimetoxipropan-2-ol 163

45 2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 4 (200 mg) se sometió a reacción con 1,3-dimetoxipropan-2-ona mediante el Procedimiento general D para dar 2-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,3-dimetoxipropan-2-ol, del cual se sometieron a reacción 220 mg con 180 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A para dar 64,6 mg de 163. MS (Q1) 433,2 (M+).

Ejemplo 92 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1-metoxipropan-2-ol 164

Se trató 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 4 (200 mg) con 1-metoxipropan-2-ona mediante el Procedimiento general D para dar 2-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1-metoxipropan-2-ol, del cual 220 mg se sometieron a reacción con 180 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A para dar 11,5 mg de 164. MS (Q1) 403,2 (M+).

Ejemplo 93 N-((2-(6-aminopirimidin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida 165

Se usaron 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina (Procedimiento general D-2) y éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borrónico, del Procedimiento general A para producir 165 con 23% de rendimiento MS (Q1) 394 (M+).

Ejemplo 94 5-(6-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 166

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 se sometió a reacción con 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina mediante el Procedimiento general A para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 5-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-amina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 16 mg de 166. MS (Q1) 407 (M⁺).

Ejemplo 95 (2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)metanona 167

Se enfrió 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 4 (3,2 g) hasta -78 °C en 32 ml de THF antes de añadir 1,3 eq de una disolución 2,5M de nBuLi en hexanos. La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos antes de calentar a -40°C durante varios minutos para permitir la formación completa del anión de litio. La reacción luego se volvió a enfriar a -78°C y se desprendió dióxido de carbono del hielo seco burbujeado con una cánula a la disolución de reacción durante 1 hora. La reacción se calentó lentamente a 0°C durante 30 minutos y el THF se concentró por evaporación rotatoria. La reacción luego se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo para eliminar cualquier 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 4. La capa acuosa se llevó luego a pH de 2-3 añadiendo HCl concentrado. El sólido resultante que irrumpió de la capa acuosa se recogió luego con embudo Buchner, se enjuagó con agua y se secó durante la noche a vacío para dar 3,56 g de ácido 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico. Se sometió a reacción 1 g de ácido 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico con 1,03 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para dar ácido 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico.

Se sometió a reacción ácido 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (100 mg) con 105 µl de 2-(piperazin-1-il)etanol mediante el Procedimiento general B para dar 18,7 mg de 167. MS (Q1) 471,2 (M+).

Ejemplo 96 (2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona 168

Ácido 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (100 mg) se sometió a reacción con 85 µl de 1-metilpiperazina mediante el Procedimiento general B para dar 46 mg de 168. MS (Q1) 441,2 (M+).

Ejemplo 97 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolino-N-(2-(piperidin-1-il)etil)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida 169

Ácido 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (100 mg) se sometió a reacción con 120 µl de 2-(piperidin-1-il)etanamina mediante el Procedimiento general B para dar 39,1 mg de 169. MS (Q1) 469,2 (M+).

Ejemplo 98 (2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(morfolino)metanona 170

Ácido 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (100 mg) se sometió a reacción con 75 µl de morfolina mediante el Procedimiento general B para dar 12,9 mg de 170. MS (Q1) 428,2 (M+).

Ejemplo 99 2-(2-aminopirimidin-5-il)-N-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida 171

Ácido 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (100 mg) se sometió a reacción con 57 mg de HCl de metilamina mediante el Procedimiento general B para dar 171. MS (Q1) 372,1 (M+).

Ejemplo 100 5-(6-((E)-3-metoxiprop-1-enil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 172

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (300 mg), 171 mg de (E)-2-(3-metoxi-1-propen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y 28 mg de dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 2,4 ml de disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ y 2,4 ml de acetonitrilo se calentaron a 100°C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. La mezcla de reacción se evaporó. El producto bruto se purificó por isco eluyendo con 5~100% EtOAc/Hexano para dar 2-cloro-6-((E)-3-metoxiprop-1-enil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (230 mg, 90%).

2-Cloro-6-((E)-3-metoxiprop-1-enil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (150 mg) se acopló a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 2,0 mg de 172. MS (Q1) 385,1 (M⁺).

Ejemplo 101 2-amino-N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida 173

- 5 3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)bencenamina (200 mg) se sometió a reacción con Boc-glicina mediante el Procedimiento general I para dar 190 mg de (3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilcarbamoil)metilcarbamato de terc-butilo. Se acoplaron 100 mg del (3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilcarbamoil)metilcarbamato de terc-butilo bruto a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. Tras completar, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar 200 mg de (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilcarbamoil)metilcarbamato de terc-butilo.

10 Una mezcla de 110 mg de (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilcarbamoil)metilcarbamato de terc-butilo en 1,5 ml de ácido trifluoroacético y 1,5 ml de diclorometano se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó y el producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 12,6 mg de 173. MS (Q1) 463,1 (M⁺).

15 Ejemplo 102 5-(6-((N-metil,N-metilsulfonilamino)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 174

Se usaron 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina (Procedimiento general D-2) y ácido 2-aminopirimidina-5-borónico, éster pinacólico, del Procedimiento general A para producir 174 con 15% de rendimiento. MS (Q1) 436 (M⁺).

20 Ejemplo 103 N-metil,N-metilsulfonil(4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metanamina 175

Se usaron 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina (Procedimiento general D-2) y ácido pirimidina-5-borónico del Procedimiento general A para producir 175 con 15% de rendimiento MS (Q1) 421 (M)

Ejemplo 104 2-amino-N-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida 176

- 25 Se acopló (3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilcarbamoil)metilcarbamato de terc-butilo bruto (90 mg) a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. Tras completar, se añadió agua y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar (3-(2-(2-aminopiridin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilcarbamoil)metilcarbamato de terc-butilo.

30 Una mezcla de 100 mg de (3-(2-(2-aminopiridin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilcarbamoil)metilcarbamato de terc-butilo en 1,5 ml de ácido trifluoroacético y 1,5 ml de diclorometano se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó y el producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 17,7 mg de 176. MS (Q1) 462,3 (M⁺).

Ejemplo 105 2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-2-ol 177

- 35 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (500 mg), 236 mg de ácido 3-acetilbencenoborónico y 46 mg de dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 4 ml de disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ y 4 ml de acetonitrilo se calentaron a 100°C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. La mezcla de reacción se evaporó. El producto bruto se purificó por isco eluyendo con 0~40% de EtOAc/Hexano para dar 1-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)etanona (440 mg, 90%).

40 Se añadió bromuro de metil magnesio (980 µl, disolución 3,0 M en éter dietílico) a una mezcla de 220 mg de 1-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)etanona en 4 ml de THF a -50°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se inactivó con disolución saturada acuosa de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar 220 mg de 2-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-2-ol.

45 2-(3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-2-ol (60 mg) se acopló a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 22,2 mg de 177. MS (Q1) 449,3 (M⁺).

Ejemplo 106 N-metil,N-metilsulfonil(4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metanamina 178

Se usaron 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina (Procedimiento general D-2) y ácido piridina-3-borónico en el Procedimiento general A para producir 178 con 10% de rendimiento MS (Q1) 420 (M).

50 Ejemplo 107 5-(6-((N-metil,N-metilsulfonilamino)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 179

Se usaron 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina (Procedimiento general D-2) y éster pinacólico de ácido 2-

aminopiridina-5-borrónico, del Procedimiento general A para producir 179 con 9% de rendimiento MS (Q1) 435 (M).

Ejemplo 108 5-(6-(3-(N-metilsulfonilaminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 180

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 se sometió a reacción con ácido 3-(metanosulfonilaminometil)fenilborónico mediante el Procedimiento general A para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, (3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-N-metilsulfonilmetanamina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 180. MS (Q1) 498 (M⁺).

Ejemplo 109 5-(6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 181

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 se sometió a reacción con 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]piperazina mediante el Procedimiento general A para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina, que se sometió luego a reacción con 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina mediante el Procedimiento general A nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 18 mg de 181. MS (Q1) 489 (M⁺).

Ejemplo 110 5-(6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 182

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 se sometió a reacción con 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]piperazina mediante el Procedimiento general A para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina, que se sometió luego a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 3 mg de 182. MS (Q1) 490 (M⁺).

Ejemplo 111 2-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-2-ol 183

2-(3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-2-ol (60 mg) se acopló a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borrónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 11,5 mg de 183. MS (Q1) 448 (M⁺).

Ejemplo 112 1-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)etanol 184

Se añadió borohidruro de sodio (18 mg) a una mezcla de 90 mg de 1-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)etanol en 3 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras completar, la reacción se inactivó con H₂O y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar 1-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)etanol.

Se acopló 1-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)etanol (83 mg) a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borrónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 23,3 mg de 184. MS (Q1) 435,3 (M⁺).

Ejemplo 113 1-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)etanol 185

Se acopló 1-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)etanol (55 mg) a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borrónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 26,6 mg de 185. MS (Q1) 434,1 (M⁺).

Ejemplo 114 3-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-1-ol 186

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (300 mg), 156 mg de ácido 3-(3-hidroxiopropil)fenilborónico y 30 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 3 ml de disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ y 3 ml de acetonitrilo se calentó a 100°C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. La mezcla de reacción se evaporó. El producto bruto se purificó por isco eluyendo con 5~100% de EtOAc/Hexano para dar 3-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-1-ol (267 mg, 75%).

3-(3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-1-ol (50 mg) se acopló a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borrónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 34,2 mg de 186. MS (Q1) 448,1 (M⁺).

Ejemplo 115 3-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-1-ol 187

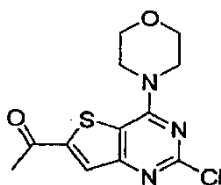
3-(3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-1-ol (50 mg) se acopló a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borrónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa

para dar 18 mg de 187. MS (Q1) 449 (M⁺).

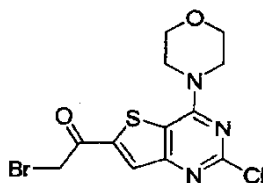
Ejemplo 116 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(N-4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metanona 188

5 Ácido 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (100 mg) se sometió a reacción con 65 mg de 1-metilsulfonilpiperazina mediante el Procedimiento general B para dar 19 mg de 188. MS (Q1) 505,2 (M⁺).

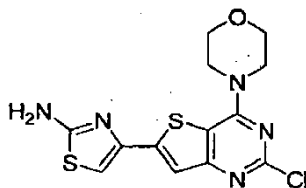
Ejemplo 117 5-(6-(2-aminotiazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 189



10 A una disolución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (4, Ejemplo 2) (1,0 eq) disuelta en THF (0,1M) a -78 °C se le añadió una disolución de *n*-butil-litio (1,3 eq, 1,6M en hexanos). La mezcla de reacción se agitó a -40° C durante 30 minutos. Se añadió N,N-dimetilacetamida (4,0 eq) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta 0° C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una disolución fría de HCl 0,25M y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 1-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)etanona.



15 A una disolución de 1-(2-(2-(2-chloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)etanona (1,0 eq) disuelta en una mezcla de CHCl₃, 33% en peso de HBr y ácido acético (1:1:1) a -0 °C se le añadió una disolución de Br₂ en CHCl₃ (1,05 eq). La mezcla de reacción se agitó a -0 °C hasta completar, luego se extrajo en diclorometano con disolución saturada de bicarbonato una sola vez. La capa orgánica se seca, se filtra y se concentra para producir el intermedio bruto. Este intermedio se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 2-bromo-1-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)etanona.



25 A una disolución de 2-bromo-1-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)etanona (1,0 eq) disuelta en EtOH se le añadió tiourea. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C hasta completar, luego se extrajo en diclorometano con disolución saturada de bicarbonato una sola vez. La capa orgánica se seca, se filtra y se concentra para producir el intermedio bruto. Este intermedio se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 4(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiazol-2-amina. MS (Q1) 413 (M⁺).

30 4-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiazol-2-amina se sometió a reacción con 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina mediante el Procedimiento general B para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 10 mg de 189. MS (Q1) 413 (M⁺).

Ejemplo 118 5-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 190

35 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 se sometió a reacción con 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina mediante el Procedimiento general A para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento general A nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 36 mg de 190. MS (Q1) 489 (M⁺).

Ejemplo 119 5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 191

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 se sometió a reacción con 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)isoxazol mediante el Procedimiento general A para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 6 mg de 191. MS (Q1) 411 (M⁺).

Ejemplo 120 5-(4-morfolino-6-(6-morfolinopiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 192

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 se sometió a reacción con 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]morfolina mediante el Procedimiento general A para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-4-morfolino-6-(6-morfolinopiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina, que se sometió luego a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 192. MS (Q1) 477 (M⁺).

Ejemplo 121 5-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 193

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 se sometió a reacción con ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico mediante el Procedimiento general A para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 193. MS (Q1) 440 (M⁺).

Ejemplo 122 N-(2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)acetamida 194

A una disolución de amina 3 (400 mg, 1,3 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadieron Et₃N (630 µl, 4,5 mmol) y cloruro de acetilo (180 µl, 2,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexano). Una porción (0,2 mmol) del producto puro resultante se acopló usando el Procedimiento general A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para proveer G-38951 después de la purificación por HPLC de fase inversa (14 mg). MS (Q1) 414 (M⁺).

Ejemplo 123 N-(2-(4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)acetamida 195

A una disolución de amina 3 (400 mg, 1,3 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadieron Et₃N (630 µl, 4,5 mmol) y cloruro de acetilo (180 µl, 2,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexano). Una porción (0,2 mmol) del producto puro resultante se acopló usando el Procedimiento general A con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina para proveer 195 después de la purificación por HPLC de fase inversa (55 mg). MS (Q1) 398 (M⁺).

Ejemplo 124 2-(4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-N-metilsulfonilamina 196

A una disolución de amina 3 (400 mg, 1,3 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadieron Et₃N (630 µl, 4,5 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (200 µl, 2,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexano). Una porción (0,2 mmol) del producto puro resultante se acopló usando el Procedimiento general A con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina para proveer 196 después de la purificación por HPLC de fase inversa (25 mg). MS (Q1) 434 (M⁺).

Ejemplo 125 5-(6-(2-N-metilsulfonilaminopropan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 197

A una disolución de amina 3 (400 mg, 1,3 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadieron Et₃N (630 µl, 4,5 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (200 µl, 2,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexano). Una porción (0,2 mmol) del producto puro resultante se acopló usando el Procedimiento general A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para proveer 197 después de la purificación por HPLC de fase inversa (20 mg).

MS (Q1) 450 (M+).

Ejemplo 126 2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida 198

5 2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida, preparado a partir del Procedimiento general B-5, (65 mg) se acopló siguiendo el Procedimiento general A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina para proveer 198 después de la purificación por HPLC de fase inversa (7 mg). MS (Q1) 357 (M).

Ejemplo 127 5-(7-metil-6-((N-metil,N-metilsulfonilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 199

10 A una disolución de (2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno [3, 2-d] pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina del Procedimiento general B-4 (400 mg, 1,3 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadieron Et₃N (630 µl, 4,5 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (200 µl, 2,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó por adición de NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexano). Una porción (0,2 mmol) del producto puro resultante se acopló usando el Procedimiento general A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina para proveer 199 después de la purificación por HPLC de fase inversa (53 mg). MS (Q1) 449 (M+).

Ejemplo 128 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida 200

2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida, preparado a partir del Procedimiento general B-5, (65 mg) se acopló siguiendo el Procedimiento general A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para proveer 200 después de la purificación por HPLC de fase inversa (7 mg). MS (Q1) 358 (M).

20 Ejemplo 129 5-(6-(1H-indol-6-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 201

25 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 se sometió a reacción con ácido indol-6-borónico mediante el Procedimiento general A para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-6-(1H-indol-6-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina, que se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 4 mg de 201. MS (Q1) 429 (M⁺).

Ejemplo 130 5-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-amina 202

30 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento general A para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 5-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-amina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento general A nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 20 mg de 202. MS (Q1) 406 (M⁺).

Ejemplo 131 2-(4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-amina 203

35 2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-amina, del Procedimiento general B-5, (100 mg) se acopló siguiendo el Procedimiento general A con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina para proveer 203 después de la purificación por HPLC de fase inversa (13 mg). MS (Q1) 356 (M+).

Ejemplo 132 2-(4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-amina 204

2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-amina, del Procedimiento general B-5, (100 mg) se acopló siguiendo el Procedimiento general A con ácido pirimidin-5-il-5-borónico para proveer 204 después de la purificación por HPLC de fase inversa (13 mg). MS (Q1) 357 (M+).

40 Ejemplo 133 5-(6-(2-aminopropan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 205

2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-amina, del Procedimiento general B-5, (100 mg) se acopló siguiendo el Procedimiento general A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina para proveer 205 después de la purificación por HPLC de fase inversa (20 mg). MS (Q1) 371 (M).

Ejemplo 134 5-(6-(2-aminopropan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 206

45 2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-amina, del Procedimiento general B-5, (100 mg) se acopló siguiendo el Procedimiento general A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para proveer 206 después de la purificación por HPLC de fase inversa (9 mg). MS (Q1) 372 (M).

Ejemplo 135 N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida 207

50 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (500 mg), 258 mg de ácido 3-acetamidofenilborónico y 46 mg de dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 3 ml de disolución acuosa 1M de

Na₂CO₃ y 3 ml de acetonitrilo se calentaron a 100°C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. La mezcla de reacción se evaporó. El producto bruto se purificó por isco eluyendo con 30~100% de EtOAc/Hexano para dar N-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida (403 mg, 80%).

5 N-(3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida (120 mg) se acopló a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 49,2 mg de 207. MS (Q1) 448,1 (M⁺).

Ejemplo 136 5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 208

10 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina se sometió a reacción con ácido 4-metoxi-3-piridinaborónico mediante el Procedimiento general C para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina, que se sometió luego a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento general C nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 7 mg de 208. MS (Q1) 421 (M⁺).

Ejemplo 137 6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidina 209

15 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina se sometió a reacción con ácido 4-metoxi-3-piridinaborónico mediante el Procedimiento general C para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-6-(4-rizetoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina, que luego se sometió a reacción con ácido pirimidin-5-il-5-borónico mediante el Procedimiento general C nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 6 mg de 209. MS (Q1) 407 (M⁺).

Ejemplo 138 2-(4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 210

20 A una disolución de 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina (Procedimiento general D-2, 1,0 eq) disuelta en THF (0,15M) a -78 °C se le añadió disolución de *n*-butil-litio (1,3 eq, 1,6M en hexanos). La mezcla de reacción se agitó a -78° C durante 30 minutos. Se añadió acetona (4,0 eq) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta -40 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se concentró y purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 2-(2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol. MS (Q1) 314 (M⁺).

25 2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol se sometió a reacción con ácido pirimidin-5-il-5-borónico mediante el Procedimiento general B para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 83 mg de 210. MS (Q1) 358 (M⁺).

Ejemplo 139 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 211

30 2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general B para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 7 mg de 211. MS (Q1) 373 (M⁺).

Ejemplo 140 2-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 212

35 2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento general B para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 17 mg de 212. MS (Q1) 372 (M⁺).

Ejemplo 141 5-(6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 213

40 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina se sometió a reacción con ácido 3-metilsulfonilfenilborónico mediante el Procedimiento general C para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento general C nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 62 mg de 213. MS (Q1) 468 (M⁺).

Ejemplo 142 5-(6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 214

45 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina se sometió a reacción con ácido 3-metilsulfonilfenilborónico mediante el Procedimiento general C para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general C nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 214 . MS (Q1) 469 (M⁺).

Ejemplo 143 N-(3-(4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida 215

50 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina se sometió a reacción con ácido 3-acetamidofenilborónico mediante el Procedimiento general C para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, N-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida, que luego se sometió a reacción con ácido piridina-3-borónico

mediante el Procedimiento general C nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 215. MS (Q1) 432 (M⁺).

Ejemplo 144 N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida 216

5 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina se sometió a reacción con ácido 3-acetamidofenilborónico mediante el Procedimiento general C para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, N-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general C nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 216. MS (Q1) 448 (M⁺).

Ejemplo 145 5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 217

10 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina se sometió a reacción con ácido 4-metoxi-3-piridinaborónico mediante el Procedimiento general C para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general C nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 28 mg de 217. MS (Q1) 422 (M⁺).

15 Ejemplo 146 N-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida 218

Se sometió a reacción N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-metoxi-N-metilacetamida (0,18 mmol) usando el Procedimiento general A para dar 218 (sal TFA) con un 35% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 399 (M⁺).

Ejemplo 147 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida 219

20 Se sometió a reacción N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-metoxi-N-metilacetamida (0,18 mmol) usando el Procedimiento general A para dar 219 (sal TFA) con un 7% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 400 (M⁺).

Ejemplo 148 N-metil-N-((4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)acetamida 220

25 Se sometió a reacción N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-metoxi-N-metilacetamida (0,18 mmol) usando el Procedimiento general A para dar 220 (sal TFA) con un 35% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 384 (M⁺).

Ejemplo 149 N-metil-N-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)acetamida 221

30 Se sometió a reacción N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-metoxi-N-metilacetamida (0,18 mmol) usando el Procedimiento general A para dar 221 (sal TFA) con un 30% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 385 (M⁺).

Ejemplo 150 N-acetil-N-(5-(6-((N-metil,N-metilsulfonilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-il)acetamida 222

35 (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metil,N-metanosulfonilmetanamina (Procedimiento general C-2, 0,18 mmol) se sometió a reacción usando el Procedimiento general A para dar 222 (sal de TFA) con 4% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 520 (M).

Ejemplo 151 N-(5-(6-((N-metil,N-metilsulfonilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-il)acetamida 223

40 (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metil,N-metanosulfonilmetanamina (Procedimiento general C-2, 0,18 mmol) se sometió a reacción usando el Procedimiento general A para dar 223 (sal de TFA) con 3% de rendimiento después de la purificación de HPLC de fase inversa. MS (Q1) 478 (M⁺).

Ejemplo 152 N-(5-(6-((N-metil,N-metilsulfonilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida 224

45 (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metil,N-metanosulfonilmetanamina (Procedimiento general C-2, 0,22 mmol) se sometió a reacción usando el Procedimiento general A para dar 224 (sal de TFA) con 1% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 477 (M⁺).

Ejemplo 153 5-(7-metil-6-((N-metil,N-metilsulfonilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 225

50 (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metil,N-metanosulfonilmetanamina (Procedimiento general C-2, 0,18 mmol) se sometió a reacción usando el Procedimiento general A para dar 225 (sal de TFA) con 1% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 450 (M⁺).

Ejemplo 154 N-metil,N-metilsulfonyl(4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanamina 226

(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metil,N-metanosulfonylmetanamina (Procedimiento general C-2, 0,17 mmol) se sometió a reacción usando el Procedimiento general A para dar 226 (sal de TFA) con 21% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 421 (M+).

5 Ejemplo 155 N-metil-N-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)benzamida 227

N-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida (0,17 mmol) se sometió a reacción usando el Procedimiento general A para dar 227(sal de TFA) con 59% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 447 (M+).

Ejemplo 156 N-metil,N-metilsulfonyl(4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanamina 228

10 (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metil,N-metanosulfonylmetanamina (Procedimiento general C-2, 0,22 mmol) se sometió a reacción usando el Procedimiento general A para dar 228 (sal de TFA) con 48% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 420 (M).

Ejemplo 157 5-(6-((N-metil,N-metilsulfonylamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 229

15 (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metil,N-metanosulfonylmetanamina (Procedimiento general C-2, 0,8 mmol) se sometió a reacción usando el Procedimiento general A para dar 229 (sal de TFA) con 2% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 436 (M+).

Ejemplo 158 5-(6-((N-metil,N-metilsulfonylamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 230

20 (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metil,N-metanosulfonylmetanamina (Procedimiento general C-2, 0,8 mmol) se sometió a reacción usando el Procedimiento general A para dar 230 (sal de TFA) con un 8% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 435 (M+).

Ejemplo 159 5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 231

25 2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina del Procedimiento general D-3 (0,6 g, 1,5 mmol), ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico (0,3 g, 1,5 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (50 mg, 80 µmol) en 1 M de Na₂CO₃ acuoso (3 ml) y acetonitrilo (3 ml) se calentaron a 100 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. Tras completar, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío. Una porción del material bruto (0,375 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (170 mg, 0,75 mmol), Na₂CO₃ acuoso 1 M (1,5 ml), acetonitrilo (1,5 ml) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (13 mg, 20 µmol) se calentaron a 150 °C en un reactor de microondas sellado durante 20 min. La mezcla se extrajo con EtOAc y CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se concentraron para dar 231 después de la purificación por HPLC de fase inversa (54 mg). MS (Q1) 483 (M+).

Ejemplo 160 5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 232

35 2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina del Procedimiento general D-3 (0,6 g, 1,5 mmol), ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico (0,3 g, 1,5 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (50 mg, 80 µmol) en 1 M Na₂CO₃ acuoso (3 ml) y acetonitrilo (3 ml) se calentaron a 100 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. Tras completar, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío. Una porción del material bruto (0,375 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (170 mg, 0,75 mmol), Na₂CO₃ acuoso 1 M (1,5 ml), acetonitrilo (1,5 ml) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (13 mg, 20 µmol) se calentaron a 150 °C en un reactor de microondas sellado durante 20 min. La mezcla se extrajo con EtOAc y CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se concentraron para dar 232 después de la purificación por HPLC de fase inversa (36 mg). MS (Q1) 483 (M+).

Ejemplo 161 7-metil-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidina 233

45 2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina del Procedimiento general D-3 (0,6 g, 1,5 mmol), ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico (0,3 g, 1,5 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (50 mg, 80 µmol) en Na₂CO₃ 1 M acuoso (3 ml) y acetonitrilo (3 ml) se calentaron a 100 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. Tras completar, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío. Una porción del material bruto (0,375 mmol), ácido pirimidin-5-il-5-borónico (90 mg, 0,75 mmol), Na₂CO₃ acuoso 1 M (1,5 ml), acetonitrilo (1,5 ml) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (13 mg, 20 µmol) se calentaron a 150 °C en un reactor de microondas sellado durante 20 min. La mezcla se extrajo con EtOAc y CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se concentraron para dar 233 después de la purificación por HPLC de fase inversa (4 mg). MS (Q1) 468 (M+)

Ejemplo 162 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 234

2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol (950 mg, Ejemplo 274, Procedimiento general D-1) se

- combinó con 1 g de éster borónico de acuerdo con el Procedimiento general A, usando 9 ml de carbonato sódico 1M y 9 ml de acetonitrilo durante 15 min a 140° C en un gran vial de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se evaporó, los sólidos se lavaron con agua y una pequeña cantidad de 50/50 acetato de etilo/éter, y luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (0% a 15% metanol en diclorometano) para dar 700 mg de 234. MS (Q1) 374 (M)
- 5 Ejemplo 163 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida 235
- N-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida (0,17 mmol) se sometió a reacción usando el Procedimiento general A para dar 235 (sal de TFA) con 23% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 462 (M+)
- 10 Ejemplo 164 N-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida 236
- N-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida (0,17 mmol) se sometió a reacción usando el Procedimiento general A para dar 236 (sal de TFA) con 61% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 461 (M+).
- Ejemplo 165 N-metil-N-((4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)benzamida 237
- 15 N-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida (0,17 mmol) se sometió a reacción usando el Procedimiento general A para dar 237 (sal de TFA) con 73% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 469 (M+).
- Ejemplo 166 N-(2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)benzamida 238
- 20 A una disolución de 2-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-amina, preparada por el Procedimiento general B-5, (1,1 g, 3,5 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadieron Et₃N (0,6 ml, 4,9 mmol) y cloruro de benzoilo (0,6 ml, 4,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con HCl 1 M y se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-50% EtOAc en hexano). Una porción (0,29 mmol) del material bruto se utilizó en un acoplamiento Suzuki usando el Procedimiento general A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para proveer 238 después de la purificación por HPLC de fase inversa (42 mg). MS (Q1) 476 (M+).
- 25 Ejemplo 167 N-(2-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)benzamida 239
- A una disolución de 2-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-amina, preparada por el Procedimiento general B-5, (210 mg, 0,67 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadieron Et₃N (120 µL, 0,87 mmol) y cloruro de benzoilo (88 µl, 0,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con HCl 1 M y se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos) para dar 117 mg de un producto del cual una porción (0,07 mmol) se utilizó en un acoplamiento Suzuki usando el Procedimiento general A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina para dar 239 después de la purificación por HPLC de fase inversa (8,4 mg). MS (Q1) 475 (M)+
- 30 Ejemplo 168 N-(2-(4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)benzamida 240
- A una disolución de 2-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-amina, preparada por el Procedimiento general B-5, (1,1 g, 3,5 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadieron Et₃N (0,6 ml, 4,9 mmol) y cloruro de benzoilo (0,6 ml, 4,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con HCl 1 M y se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-50% EtOAc en hexano). Una porción (0,65 mmol) del material bruto se utilizó en una reacción de acoplamiento Suzuki usando el Procedimiento general A con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina para proveer 240 después de la purificación por HPLC de fase inversa (58 mg). MS (Q1) 460 (M)+
- 40 Ejemplo 169 N-(5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida 241
- 45 Se trata 5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina (1,0 eq) con 10 eq de piridina en cloruro de acetilo (~0,1M) a 80 °C. La reacción se agita hasta completarse. Se añadió agua/metanol (1:1) y la mezcla se concentró para dar el intermedio bruto. Este intermedio se purificó por HPLC de fase inversa para dar 20 mg de 241. MS (Q1) 447 (M⁺).
- Ejemplo 170 N-(5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)formamida 242
- 50 A una disolución de 5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina (1,0 eq) en ácido fórmico al 96% (0,07M) a 0 °C se le añadieron 60 eq de anhídrido acético. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta t.a. y se agitó durante 60 h. Se añadió agua/metanol (1:1) y la mezcla se concentró para dar el intermedio bruto. Este intermedio se purificó por HPLC de fase inversa para dar 9 mg de 242. MS (Q1) 433 (M⁺).

Ejemplo 171 5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 243

5 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (500 mg), 288 mg de ácido 3-metilsulfonylfenilborónico y 46 mg de dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 3 ml de disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ y 3 ml de acetonitrilo se calentaron a 100°C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. La mezcla de reacción se evaporó. El producto bruto se purificó por isco eluyendo con 20~80% EtOAc/Hexano para dar 2-cloro-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (430 mg, 80%)

2-Cloro-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (80 mg) se acopló a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 9,5 mg de 243. MS (Q1) 469 (M)⁺.

10 Ejemplo 172 1-(5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)urea 244

Se acopló 2-cloro-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (250 mg) a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. La mezcla de reacción se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0~15% MeOH/DCM para dar 5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina (214 mg, 75%).

15 Se añadió isocianato de clorosulfonyl (54 µl) a una mezcla de 58 mg de 5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina en 3 ml de acetonitrilo a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. La mezcla se evaporó y se añadieron 2 ml de HCl 2N. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 20 min. Tras completar, la mezcla de reacción se concentró. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 35 mg de 244. MS (Q1) 511 (M)⁺.

20 Ejemplo 173 N-(5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida 245

Una suspensión de 35 mg de 5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina y 8 µl de anhídrido acético y 1 ml de piridina se calentaron a 80°C durante 2 horas. Tras completar, la mezcla se evaporó. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 9,9 mg de 245. MS (Q1) 510,3 (M)⁺.

Ejemplo 174 N-acetil-N-(5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida 246

25 Una suspensión de 40 mg de 5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina y 2 ml de anhídrido acético y 600 µl de piridina se calentaron a 80°C durante 2 horas. Tras completar, la mezcla se evaporó. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 17,1 mg de 246. MS (Q1) 552,2 (M)⁺..

Ejemplo 175 1-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)etanona 247

30 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (50 mg) se acopló a ácido 3-acetilfenilborónico mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 32,8 mg de 247. MS (Q1) 32,8 (M)⁺.

Ejemplo 176 5-(6-(3-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 248

35 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (50 mg) se acopló a ácido 3-metoxifenilborónico mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 21,4 mg de 248. MS (Q1) 420,1 (M)⁺.

Ejemplo 177 5-(6-(3-metilsulfonylamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 249

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (50 mg) se acopló a ácido 3-metilsulfonylamino)fenilborónico mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 23,4 mg de 249. MS (Q1) 483,3 (M)⁺.

40 Ejemplo 178 5-(6-(3-clorofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 250

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (50 mg) se acopló a ácido 3-clorofenilborónico mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 21,1 mg de 250. MS (Q1) 424,3 (M)⁺.

Ejemplo 179 3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilbenzamida 251

45 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (120 mg), 60 mg de ácido 3-(N-metilaminocarbonil)fenilborónico y 11 mg de dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 0,6 ml de disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ y 0,6 ml de acetonitrilo se calentaron a 100 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. La mezcla de reacción se evaporó. El producto bruto se purificó por isco eluyendo con 30~100% de EtOAc/Hexano para dar N-3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilbenzamida (89 mg, 73%). Se acoplaron 89 mg de 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilbenzamida a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-

50

borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 40,2 mg de 251. MS (Q1) 477,3 (M⁺).

Ejemplo 180 5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 252

5 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (60 mg) se acopló a ácido 4-metoxipiridina-3-borónico mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 20,4 mg de 252. MS (Q1) 421,3 (M⁺).

Ejemplo 181 5-(4-morfolino-6-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 253

10 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (60 mg) se acopló a ácido 3-piridinaborónico mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 12 mg de 253. MS (Q1) 391,4 (M⁺).

Ejemplo 182 3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamida 254

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (60 mg) se acopló a ácido 3-carbamoilfenilborónico mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 12,4 mg de 254. MS (Q1) 433,3 (M⁺).

15 Ejemplo 183 (4-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metanol 255

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (60 mg) se acopló a ácido 4-hidroximetilfenilborónico mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 20,3 mg de 255. MS (Q1) 420,1 (M⁺).

Ejemplo 184 (3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metanol 256

20 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (60 mg) se acopló a ácido 3-hidroximetilfenilborónico mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 30,7 mg de 256. MS (Q1) 420,1 (M⁺).

Ejemplo 185 5-(4-morfolino-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 257

25 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (60 mg) se acopló a ácido fenilborónico mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 18,4 mg de 257. MS (Q1) 390,3 (M⁺).

Ejemplo 186 5-(6-((E)-3-metoxiprop-1-enil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 258

30 2-Cloro-6-((E)-3-metoxiprop-1-enil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (40 mg) se acopló a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 25,6 mg de 258. MS (Q1) 384,2 (M⁺).

Ejemplo 187 6-(4-metoxipiridin-3-il)-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina 259

35 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con ácido 4-metoxi-3-piridinaborónico mediante el Procedimiento general D para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina, que luego se sometió a reacción con ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general D nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 8 mg de 259. MS (Q1) 421 (M⁺).

Ejemplo 188 5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 260

40 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con ácido 4-metoxi-3-piridinaborónico mediante el Procedimiento general D para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general D nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 6 mg de 260. MS (Q1) 406 (M⁺).

Ejemplo 189 4-morfolino-2,6-di(piridin-3-il)furo[3,2-d]pirimidina 261

45 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con ácido piridina-3-borónico mediante el Procedimiento general D para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-4-morfolino-6-(piridin-3-il)furo[3,2-d]pirimidina, que se sometió luego a reacción con ácido piridina-3-borónico mediante el Procedimiento general D nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 261. MS (Q1) 360 (M⁺).

Ejemplo 190 6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-2-(piridin-3-il)furo[3,2-d]pirimidina 262

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con ácido 4-metoxi-3-piridinaborónico mediante el Procedimiento general D para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina, que luego se sometió a reacción con ácido piridina-3-borónico mediante el Procedimiento general D nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 15 mg de 262. MS (Q1) 390 (M⁺).

Ejemplo 191 5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 263

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con ácido 4-metoxi-3-piridinaborónico mediante el Procedimiento general D para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento general D nuevamente para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 52 mg de 263. MS (Q1) 405 (M⁺).

Ejemplo 192 2-(2-(5-(1-hidroxietil)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 264

2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol (50 mg), preparado según el Ejemplo 274 y el Procedimiento general D-1, se combinó con ácido 3-acetopiridina-5-borónico de acuerdo con el Procedimiento general A para dar piridilcetona. La cetona se redujo disolviendo 66% del bruto en 1 ml de DMF y añadiendo 3 equivalentes de Na(OAc)₃BH y 0,02 ml de ácido acético. Después de agitar durante una noche, la reacción se extrajo con acetato de etilo y salmuera, y se sometió a purificación por HPLC de fase inversa para dar 31 mg de 264. MS (Q1) 400 (M⁺).

Ejemplo 193 2,6-bis(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina 265

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con ácido 4-metoxi-3-piridinaborónico mediante el Procedimiento general D para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina, que luego se sometió a reacción con ácido 4-metoxi-3-piridinaborónico mediante el Procedimiento general D nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 265. MS (Q1) 420 (M⁺).

Ejemplo 194 2-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 266

2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol (200 mg), preparado de acuerdo con el Ejemplo 274 y el Procedimiento general D-1, se combinó con éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borónico de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 36 mg de 266 siguiendo la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 372 (M).

Ejemplo 195 5-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbaldehído 267

2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol (150 mg), preparado de acuerdo con el Ejemplo 274 y el Procedimiento general D-1, se combinó con ácido 3-formilpiridina-5-borónico de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 12 mg de 267 siguiendo la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 385 (M)

Ejemplo 196 N-metil-5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carboxamida 268

Se sometió a reacción ácido 5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carboxílico (50 mg) con metilamina mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 22,2 mg de 268. MS (Q1) 510,1 (M⁺).

Ejemplo 197 5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carboxílico 269

2-Cloro-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina. (250 mg), 203 mg de éster pinacólico de ácido 3-(etoxicarbonil)piridina-5-borónico y dicloruro de 21 mg de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 1,5 ml de disolución acuosa de Na₂CO₃ 1M y 1,5 ml de acetonitrilo se calentó a 150°C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N hasta pH = 2~3. El sólido se filtró para dar 300 mg de 269. MS (Q1) 497 (M⁺).

Ejemplo 198 2-(2-metoxipiridin-5-il)-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 270

2-Cloro-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (50 mg) se acopló a ácido 2-metoxipiridin-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 9 mg de 270. MS (Q1) 484,1 (M⁺)

Ejemplo 199 5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 271

2-Cloro-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (50 mg) se acopló a éster pinacólico de ácido 2-

aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 18,1 mg de 271. MS (Q1) 468,1 (M)⁺.

Ejemplo 200 6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina 272

5 2-Cloro-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (50 mg) se acopló a ácido 3-piridinaborónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 17,1 mg de 272. MS (Q1) 453,2 (M)⁺.

Ejemplo 201 N-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida 273

10 N-(3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida (35 mg) se acopló a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 29,3 mg de 273. MS (Q1) 447,1 (M)⁺.

Ejemplo 202 2-(2-(6-fluoropiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 274

15 Se enfrió 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 4 (Ejemplo 2, 8,0 g) hasta -50° C con 80 ml de THF. Siguiendo el Procedimiento general D-1, después de la adición de 20 ml de nBuLi 2,5 M en hexanos, la reacción se agitó durante 10 a 15 min. Se añadieron 4,5 ml de acetona y la reacción se dejó agitar durante otras 2 horas antes de inactivar con metanol. El disolvente se evaporó y el sólido se lavó con acetonitrilo y se filtró. El filtrado que contenía 75% de producto y 25% de material de partida se evaporó en gel de sílice y se colocó en una columna de sílice. El producto puro se eluyó usando un gradiente de 0% a 10% de metanol en diclorometano para dar 4 gramos de 2-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol.

20 2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol (50 mg), preparado por el Procedimiento general D-1, se combinó con ácido 2-fluoropiridina-5-borónico de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 38 mg de 274 siguiendo la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 375 (M⁺)

Ejemplo 203 2-(2-(2-fluoropiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 275

25 2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol (50 mg), preparado siguiendo el Ejemplo 274 y el Procedimiento general D-1, se combinó con ácido 2-fluoropiridina-3-borónico de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 42 mg de 275 siguiendo la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 375 (M⁺).

Ejemplo 204 2-(2-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 276

2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol (50 mg), preparado siguiendo el Ejemplo 274 y el Procedimiento general D-1, se combinó con ácido 4-metoxipiridina-3-borónico de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 26 mg de 276 siguiendo la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 387 (M⁺)

30 Ejemplo 205 2-(2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 277

2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol (50 mg), preparado siguiendo el Ejemplo 274 y el Procedimiento general D-1, se combinó con éster pinacólico de ácido 3-metoxipiridina-5-borónico de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 49 mg de 277 siguiendo la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 387 (M⁺)

35 Ejemplo 206 2-(2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 278

2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol (50 mg), preparado siguiendo el Ejemplo 274 y el Procedimiento general D-1, se combinó con ácido 2-metoxipiridina-5-borónico de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 40 mg de 278 siguiendo la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 387 (M⁺)

Ejemplo 207 2-(2-(2-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 279

40 2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol (50 mg), preparado siguiendo el Ejemplo 274 y el Procedimiento general D-1, se combinó con ácido 2-metoxipiridina-3-borónico de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 21 mg de 279 siguiendo la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 387 (M⁺).

Ejemplo 208 2-(4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 280

45 2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol (50 mg), preparado siguiendo el Ejemplo 274 y el Procedimiento general D-1, se combinó con ácido piridina-3-borónico de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 36 mg de 280 siguiendo la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 357 (M⁺).

Ejemplo 209 2-(2-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 281

5-(6-(2-Hidroxipropan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbaldehído 267 (47 mg) se sometió a reflujo en 0,5 ml de DMF con 2 equivalentes de Na(OAc)₃BH. Después de agitar durante una noche, la reacción se

extrajo con acetato de etilo y salmuera, y se sometió a purificación por HPLC de fase inversa para dar 281. MS (Q1) 387 (M+).

Ejemplo 210 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,1,1,3, 3,3-hexafluoropropan-2-ol 282

5 2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 4 (Ejemplo 2, 400 mg) se sometió a reacción con hexafluoroacetona siguiendo el Procedimiento general D-1 para dar el correspondiente alcohol terciario. Se usaron 140 mg del material bruto en una reacción cruzada catalizada con paladio siguiendo el Procedimiento general A para dar 16 mg de 282 después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 481 (M+)

Ejemplo 211 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-(dimetilamino)-N-metilacetamida 283

10 (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina (1,07 mM), preparado a partir del Procedimiento general B-4, se disolvió en 20 ml de diclorometano y se enfrió a 0 °C bajo N₂ y 2,2 eq de trietilamina y se añadieron 1,2 eq. de cloruro de dimetilaminoacetilo-HCl. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas, momento en el cual la formación de producto fue incompleta. Se añadieron otros 1,5 eq. de cloruro de dimetilaminoacetilo-HCl y la reacción se agitó durante una hora y se confirmó la formación completa de
15 producto mediante LCMS. La reacción se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM) para dar 0,41 g de N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-(dimetilamino)-N-metilacetamida (100% rendimiento). MS (Q1) 385 (M) +

20 N-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-(dimetilamino)-N-metilacetamida (0,53 mM) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina se acoplaron usando el Procedimiento general A para dar 283 (sal de TFA) con 24% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 444 (M) +

Ejemplo 212 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-metoxietil)benzamida 284

Se sometió a reacción ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (55 mg) con 2-metoxietilamina mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 20,3 mg de 284. MS (Q1) 492,1 (M)⁺.

25 Ejemplo 213 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida 285

Se sometió a reacción ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (55 mg) con N,N-dimetiletildiamina mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 14,7 mg de 285. MS (Q1) 505 (M)⁺.

30 Ejemplo 214 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metanona 286

Se sometió a reacción ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (55 mg) con 1-(2-hidroxietil)piperazina mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 21 mg de 286 MS (Q1) 547 (M)⁺.

35 Ejemplo 215 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona 287

Se sometió a reacción ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (55 mg) con 3-pirrolidinol mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 17,8 mg de 287. MS (Q1) 504,2 (M)⁺.

Ejemplo 216 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-hidroxietil)benzamida 288

40 Se sometió a reacción ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (55 mg) con etanolamina mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 14,5 mg de 288. MS (Q1) 478,2 (M)⁺.

Ejemplo 217 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona 289

45 Se acopló ácido 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (490 mg) a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con H₂O y se secó en la bomba para dar 560 mg de ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico.

50 Se sometió a reacción ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (55 mg) con 4-hidroxipiperidina mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 8,4 mg de 289. MS (Q1) 518,2 (M)⁺.

Ejemplo 218 5-(6-(3-aminofenil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 290

Se acopló 2-cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (50 mg) a ácido 3-aminofenilborónico mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 40,1 mg de 290. MS (Q1) 420,1 (M)⁺.

5 Ejemplo 219 N-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida 291

10 5-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-amina (1,0 eq) se trata secuencialmente con 1,3 eq de acetato de 2-(clorocarbonil)propan-2-ilo, 1,5 eq de trietilamina en THF (~0,1M) a TA. La reacción se agita hasta completarse. Se añadió metanol y la mezcla se concentró para dar el intermedio bruto. Este intermedio se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 101 mg de acetato de 2-(5-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilcarbamoil)propan-2-ilo. MS (Q1) 476 (M⁺).

15 Se sometió a reacción acetato de 2-(5-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilcarbamoil)propan-2-ilo (1,0 eq) con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento general A para dar el intermedio bruto, que luego se disolvió en THF/agua (1 : 1) y se trató con LiOH 1 M de 0 °C a temperatura ambiente (TA). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2,5 h, antes de inactivarse con HCl 2M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 9 mg de 291. MS (Q1) 492 (M⁺)

Ejemplo 220 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1-metilpiperidin-4-ol 292

20 La sal de HCl de 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-ol (100 mg) se sometió a reacción con 50 mg de paraformaldehído y 120 mg de triacetoxiborohidruro de sodio en 1 ml de DMF durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró y evaporó a sequedad para dar 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1-metilpiperidin-4-ol. Este intermedio bruto se sometió a reacción con 80 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A para dar 24,2 mg de 292. MS (Q1) 428,2 (M⁺).

25 Ejemplo 221 (S)-1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona 293

30 Se sometió a reacción 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg) con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A para dar 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo. Se sometieron 690 mg de 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo al Procedimiento E para dar la sal de HCl de 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-ol.

35 La sal de HCl en bruto de 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-ol (92 mg) se sometió a reacción con 60 mg de ácido láctico mediante el Procedimiento general B para dar 58,9 mg de 293. MS (Q1) 486,2 (M)⁺.

Ejemplo 222 1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)-2-hidroxietanona 294

40 La sal de HCl en bruto de 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-ol (92 mg) se sometió a reacción con 50 mg de ácido glicólico mediante el Procedimiento general B para dar 50,5 mg de 294. MS (Q1) 472,2 (M)⁺.

Ejemplo 223 1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona 295

45 La sal de HCl en bruto de 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-ol (92 mg) se sometió a reacción con 70 mg de ácido 2-hidroxiisobutírico mediante el Procedimiento general B para dar 49,7 mg de 295. MS (Q1) 500,2 (M)⁺.

Ejemplo 224 1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona 296

50 La sal de HCl en bruto de 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-ol (92 mg) se sometió a reacción con 92 mg de ácido metanosulfonilacético mediante el Procedimiento general B seguido por la eliminación del grupo Boc con TFA para dar 59,1 mg de 296 después de la purificación. MS (Q1) 534,2 (M)⁺.

Ejemplo 225 2-amino-1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)etanona 297

5 La sal de HCl en bruto de 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-ol (92 mg) se sometió a reacción con 115 mg de Boc-Glicina mediante el Procedimiento general B seguido por la eliminación del grupo Boc con TFA para dar 62,9 mg de 297 después de la purificación. MS (Q1) 471,2 (M)+

Ejemplo 226 2-amino-1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona 298

10 La sal de HCl en bruto de 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-ol (92 mg) se sometió a reacción con 135 mg de ácido Boc-2-aminoisobutírico mediante el Procedimiento general B seguido por la eliminación del grupo Boc con TFA para dar 74,7 mg de 298 después de la purificación. MS (Q1) 499,3 (M)+

Ejemplo 227 5-(6-((N-ciclopropilsulfonil,N-metilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 299

15 (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina (1,04 mM), preparado mediante el Procedimiento general B-4, se disolvió en 20 ml de diclorometano y se enfrió a 0 °C en N₂ y se añadieron 1,6 eq. de trietilamina y 1,5 eq. de sulfonilcloruro de ciclopropano. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas, momento en el cual la formación de producto fue incompleta. Se añadieron 1,5 eq. adicionales de sulfonilcloruro de ciclopropano y la reacción se agitó durante 24 horas. La formación completa del producto se confirmó por LCMS. La reacción se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM) para dar 0,388 g de (2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(N-ciclopropilsulfonil,N-metil)metanamina (93% de rendimiento). MS (Q1) 404 (M+)

20 (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(N-ciclopropilsulfonil,N-metil)metanamina (0,96 mM) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina, usando el Procedimiento general A para dar 299 (sal de TFA) con 43% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 463 (M+)

Ejemplo 228 5-(6-(2-aminotiazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 300

25 4-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiazol-2-amina se sometió a reacción con 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina mediante el Procedimiento general B para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 11 mg de 300. MS (Q1) 413 (M+)

Ejemplo 229 5-(4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 301

30 Se cargó un vial de reacción con 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina (1,0 mmol) y se sometió a reacción con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico, éster pinacólico, usando el acoplamiento Suzuki del Procedimiento general A para dar 301 como la sal de TFA con 94% de rendimiento después de la purificación por RP-HPLC. MS(Q1) 315,0 (M)+.

Ejemplo 230 5-(4-morfolino-6-(3-aminosulfonil)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 302

35 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (70 mg) se acopló a 3-borobencenosulfonamida mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 3,7 mg de 302. MS (Q1) 470,1 (M)⁺.

Ejemplo 231 5-(4-morfolino-6-(3-dimetilaminosulfonil)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 303

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (70 mg) se acopló a N,N-dimetil-3-borobencenosulfonamida mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 28,7 mg de 303. MS (Q1) 498,1 (M)⁺.

40 Ejemplo 232 5-(6-(3-(aminometil)fenil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 304

2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (70 mg) se acopló a hidrocloreto de ácido 3-aminometilfenilborónico mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 46,7 mg de 304. MS (Q1) 434 (M)⁺.

Ejemplo 233 5-(4-morfolino-6-(3-dimetilaminosulfonil)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 305

45 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (70 mg) se acopló a N,N-dimetil-3-borobencenosulfonamida mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 51,2 mg de 305. MS (Q1) 497,1 (M)⁺.

Ejemplo 234 (S)-1-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)propan-2-ol 306

50 (S)-1-(3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)propan-2-ol (55 mg) se acopló a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase

inversa para dar 16 mg de 306. MS (Q1) 513,1 (M)⁺.

Ejemplo 235 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-ol 307

5 La sal de HCl de 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-ol (100 mg) se sometió a reacción con 80 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A para dar 20 mg de 307. MS (Q1) 414,2 (M)⁺.

Ejemplo 236 (S)-1-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)propan-2-ol 308

10 Se añadió óxido de S-(-)propileno (152 µl) a una mezcla de 500 mg de ácido 3-mercaptofenilborónico y óxido de aluminio (~30 eq, neutro, activado, ~malla 150) en éter dietílico a temperatura ambiente. La reacción se vigiló por LC/MS hasta finalizar. La mezcla de reacción se evaporó y luego se añadió HCl 1N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar ácido 3-(S)-2-hidroxipropiltiofenilborónico (414 mg, 90%). El producto bruto se usó directamente en la reacción de la etapa siguiente sin purificación.

15 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (500 mg), 305 mg de ácido 3-(S)-2-hidroxipropiltiofenilborónico y 46 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 4 ml de disolución acuosa de Na₂CO₃ y 4 ml de acetonitrilo se calentaron a 100 °C en un reactor de microondas sellado durante 40 min. Tras completar, la mezcla de reacción se evaporó. El producto bruto se purificó por isco, eluyendo con 5~80% EtOAc/Hexano para dar 250 mg de (S)-1-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)feniltio)propan-2-ol.

20 Una disolución de 728 mg de oxona en 10 ml de H₂O se añadió a una mezcla de 250 mg de (S)-1-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)feniltio)propan-2-ol en 20 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó para proporcionar 250 mg de (S)-1-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)propan-2-ol.

(S)-1-(3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)propan-2-ol (55 mg) se acopló a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 14,5 mg de 308. MS (Q1) 512,0 (M)⁺.

25 Ejemplo 237 (2S)-N-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-hidroxiopropanamida 309

Se acopló (2S)-N-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-hidroxiopropanamida (100 mg) en bruto a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 45,9 mg de 309. MS (Q1) 477,2 (M)⁺.

Ejemplo 238 (2S)-N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-hidroxiopropanamida 310

30 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (1 gm), 446 mg de ácido 3-aminofenilborónico y 92 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 5 ml de disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ y 5 ml de acetonitrilo se calentaron a 100°C en un reactor de microondas sellado durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró. La torta sólida se lavó con H₂O y se secó para dar 900 mg de 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)bencenamina.

35 3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)bencenamina (200 mg) se sometió a reacción con ácido L-láctico mediante el Procedimiento general I para dar 250 mg de (2S)-N-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-hidroxiopropanamida. Se acopló (2S)-N-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-hidroxiopropanamida (100 mg) en bruto a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 51 mg de 310. MS (Q1) 478,2 (M)⁺.

40 Ejemplo 239 5-(6-(3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 311

45 Se disolvió 6-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (1,0 eq) en DMF y se trató con carbonato de potasio (5,0 eq) y yodometano (5,0 eq) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, antes de inactivarse con disolución saturada acuosa de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y concentraron para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 41 mg de 2-cloro-6-(3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina. MS (Q1) 414 (M)⁺.

2-Cloro-6-(3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general B para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 311. MS (Q1) 473 (M)⁺.

50 Ejemplo 240 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)-N-metilacetamida 312

(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina (4,02 mmol), preparado a partir del Procedimiento general B-4, y cloruro de bromoacetilo (6,03 mmol) se disolvieron en 20 ml de THF y se enfriaron a 0° en N₂. Se

añadió DMAP (2,01 mmol) en 20 ml THF y la reacción se agitó a 0° durante cuatro horas, momento en el cual se completó la reacción según LCMS. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para dar 2-bromo-N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida, que se usó inmediatamente sin más purificación.

5 Se disolvió 2-bromo-N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida en bruto en 5 ml de 1,4-dioxano seguido de la adición de Et₃N (1,5 mmol) e hidrocloreto de (R)-3-hidroxipiperidina (2,2 mmol) y se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. La reacción se confirmó mediante LCMS y el disolvente se eliminó a vacío para dar 430 mg de N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)-N-metilacetamida con 98% de rendimiento.

10 Se convirtió N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)-N-metilacetamida (0,98 mmol), usando el Procedimiento general A para dar 312 con 36% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 500 (M) +

Ejemplo 241 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-N-metilacetamida 313

15 2-Bromo-N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida, del Ejemplo 240, (1,0 mmol), se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) seguido de la adición de Et₃N (1,5 mmol) y 4-hidroxipiperidina (2,2 mmol) y se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. La reacción completa se confirmó mediante LCMS y el disolvente se eliminó a vacío para dar 380 mg de N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-N-metilacetamida con 86% de rendimiento.

20 Se convirtió N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-N-metilacetamida (0,86 mmol), usando el Procedimiento general A para dar 313 con 59% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 500 (M+).

Ejemplo 242 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil-2-(3-(metilsulfonyl)pirrolidin-1-il)acetamida 314

25 2-Bromo-N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida, del Ejemplo 240, (1,0 mmol), se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) seguido de la adición de Et₃N (1,5 mmol) y 3-(metanosulfonyl)pirrolidina (2,2 mmol) y se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. La reacción se confirmó mediante LCMS y el disolvente se eliminó a vacío para dar 330 mg de N-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil-2-(3-(metilsulfonyl)pirrolidin-1-il)acetamida con 68% de rendimiento.

30 N-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil-2-(3-(metilsulfonyl)pirrolidin-1-il)acetamida (0,61 mmol) se convirtió usando el Procedimiento general A a 314 con 55% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 548 (M+).

Ejemplo 243 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(4-N-etilsulfonyl)piperidin-4-ol 315

35 La sal de HCl de 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-ol (150 mg) se sometió a reacción con 120 µl de trietilamina y 60 µl de cloruro de etanosulfonylo en 1 ml de diclorometano. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse y luego se evaporó a sequedad.

Se sometió a reacción 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1-etilsulfonylpiperidin-4-ol (188 mg) en bruto con 130 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A para dar 10,3 mg de 315. MS (Q1) 506,2 (M)+

40 Ejemplo 244 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1-((piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol 316

La sal de 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-ol (150 mg) se sometió a reacción con 320 mg de 2-(bromometil)piridina y 60 mg de carbonato de potasio y exceso de trietilamina en 1 ml de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse, se filtró para eliminar el exceso de carbonato y luego se evaporó a sequedad.

45 4-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1-((piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol (90 mg) en bruto se sometió a reacción con 65 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A para dar 51,3 mg de 316. MS (Q1) 505,2 (M)+

Ejemplo 245 5-(7-metil-6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 317

50 2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) se acopló a ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-5-borónico mediante el Procedimiento general F-1. El producto se filtró y lavó con H₂O y metanol para dar 67 mg de 317. MS (Q1) 445 (M)*.

Ejemplo 246 (R)-1-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)propan-2-ol 318

(R)-1-(3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)propan-2-ol (110 mg) se acopló a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 57 mg de 318. MS (Q1) 512,1 (M)⁺.

5 Ejemplo 247 (R)-1-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)propan-2-ol 319

10 Se añadió óxido de R-(+)propileno (607 µl) a una mezcla de 2 g de ácido 3-mercaptofenilborónico y óxido de aluminio (~30 eq, neutro, activado, ~malla 150) en 100 ml de éter dietílico a temperatura ambiente. La reacción se vigiló por LC/MS hasta finalizar. La mezcla se evaporó y luego se añadió HCl 1N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar ácido 3-(R)-2-hidroxi-propiltiofenilborónico (1,3 g, 70%). El producto bruto se usó directamente en la reacción de la etapa siguiente sin purificación.

15 Se calentaron 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (500 mg), 305 mg de ácido 3-(R)-2-hidroxi-propiltiofenilborónico y 46 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 4 ml de disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ y 4 ml de acetonitrilo a 100°C en un reactor de microondas sellado durante 40 min. Tras completar, la mezcla de reacción se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 5~80% EtOAc/Hexano para dar 420 mg de (R)-1-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)feniltio)propan-2-ol.

20 Una disolución de 1,17 g de oxona en 10 ml de H₂O se añadió a una mezcla de 400 mg de (R)-1-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)feniltio)propan-2-ol en 30 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó para proporcionar 420 mg de (R)-1-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)propan-2-ol.

(R)-1-(3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)propan-2-ol (110 mg) se acopló a éster pinacólico de ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 37,7 mg de 319. MS (Q1) 513,0 (M)⁺.

Ejemplo 248 5-(4-morfolino-6-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 320

25 Se cargó un vial de reacción con ácido 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (2,3 mmol) y se sometió a reacción con ácido 2-aminopiridina-5-borónico, éster pinacólico, usando el acoplamiento Suzuki del Procedimiento general A para dar ácido 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico con 97% de rendimiento después del tratamiento acuoso.

30 Se cargó un vial de reacción de microondas con ácido 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (0,28 mmol) en 1,5 ml de DMF anhidra. Luego se añadieron en porciones 1,5 eq. (0,4 mmol) de CDI. Esta suspensión se agitó a temperatura ambiente >1 h. y después se agitaron 1,1 eq. de N-hidroxicotinamida en la disolución. La reacción se vigiló por LC/MS para aspecto del intermedio de O-acilo. El vial de reacción se selló luego y se calentó rápidamente en un microondas Emrys Optimizer a 150 C durante 10 min.. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y el catalizador gastado se eliminó por filtración a vacío. El orgánico/líquido se separó y el orgánico se secó (sulfato de sodio), luego se concentró hasta un residuo. El residuo bruto se purificó por RP-HPLC para dar 13 mg (10%) de 320 como polvo liofilizado. MS(Q1) 460,1 (M)⁺.

Ejemplo 249 2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ol 321

40 Se cargó un vial de reacción de microondas con ácido 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico en DMF anhidra, siguiendo el Ejemplo 248. Luego se añadió CDI en porciones. Esta suspensión se agitó a temperatura ambiente >1 h y luego se añadieron agitando 1,1 eq. de N',2-dihidroxi-2-metilpropanamida a la disolución. La reacción se vigiló por LC/MS para aspecto del intermedio de O-acilo. El vial de reacción luego se selló y se calentó rápidamente en un microondas Emrys Optimizer. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y el catalizador gastado se eliminó por filtración a vacío. El orgánico/líquido se separó y el orgánico se secó (sulfato de sodio), luego se concentró hasta un residuo. El residuo bruto se purificó por RP-HPLC para dar 321 con 2% de rendimiento. MS(Q1) 441,0 (M)⁺.

Ejemplo 250 5-(6-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 322

50 Se cargó un vial de reacción de microondas con ácido 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico en DMF anhidra, siguiendo el Ejemplo 248. Luego se añadió CDI en porciones. Esta suspensión se agitó a temperatura ambiente >1 h. y después se agitaron 1,1 eq. de N-hidroxi-isobutilamida en la disolución. La reacción se vigiló por LC/MS para aspecto del intermedio de O-acilo. El vial de reacción luego se selló y se calentó rápidamente en un microondas Emrys Optimizer. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y el catalizador gastado se eliminó por filtración a vacío. El orgánico/líquido se separó y el orgánico se secó (sulfato de sodio), luego se concentró hasta un residuo. El residuo bruto se purificó por RP-HPLC para dar 322 con 8% de rendimiento. MS (Q1) 424,8 (M)⁺

Ejemplo 251 5-(6-(3-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 323

5 Se cargó un vial de reacción de microondas con ácido 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico en DMF anhidra, siguiendo el Ejemplo 248. Luego se añadió CDI en porciones. Esta suspensión se agitó a temperatura ambiente >1 h y luego se añadieron agitando 1,1 eq. de 4-(trifluorometil)-N'-hidroxibenzamida a la disolución. La reacción se vigiló por LC/MS para aspecto del intermedio de O-acilo. El vial de reacción luego se selló y se calentó rápidamente en un microondas Emrys Optimizer. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y el catalizador gastado se eliminó por filtración a vacío. El orgánico/líquido se separó y el orgánico se secó (sulfato de sodio), luego se concentró hasta un residuo. El residuo bruto se purificó por RP-HPLC para dar 323 con 6% de rendimiento. MS(Q1) 527,0 (M)+.

Ejemplo 252 5-(7-metil-4-morfolino-6-(3-(2-hidroxietyl)aminosulfonyl)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 324

2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (50 mg) se acopló a N-(2-hidroxietyl)-3-borobencenosulfonamida mediante el Procedimiento general F-1. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 38,7 mg de 324. MS(Q1) 528,1 (M)+.

15 Ejemplo 253 (2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(4-(metilsulfonyl)fenil)metanol 325.

A una suspensión de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina 4 (2,74 g) en THF seco (40 ml) enfriada a -78°C se le añadió nBuLi (disolución 2,5 M en hexanos, 5,15 ml). Después de agitar durante 1 hora, se añadió 4-metilmercaptobenzaldehído (1,43 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos y luego se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se vertió luego en agua y el sólido se recogió por filtración y se purificó por recristalización a partir de EtOAc/hexanos para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(4-metilsulfanyl-fenil)-metanol (1,49 g).

A una disolución de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(4-metilsulfanyl-fenil)-metanol (1,51 g) en diclorometano seco (70 ml), enfriada a 0°C, se le añadió ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA, 1,82 g). Después de agitar toda la noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua y diclorometano, y se añadió disolución de carbonato sódico. Persistió un sólido que se recogió por filtración para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(4-metanosulfonyl-fenil)-metanol (0,70 g).

Se sometió a reacción (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(4-metanosulfonyl-fenil)-metanol con éster pinacólico de ácido 2-amino-pirimidina-5-borónico en el Procedimiento general A. La purificación sobre gel de sílice y luego la HPLC preparativa proporcionaron 325. NMR (CDCl₃, 400 MHz) 3,00 (3H,s), 3,81-3,85 (4H,m), 3,88-3,92 (4H,m), 5,11 (2H,s,br.), 6,15 (1H,s), 7,62 (2H,d), 7,90 (2H,d), 9,11 (2H,s) MS: (ESI+): MH+ 499

Ejemplo 254 2-(2-(2-aminotiazol-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 326

A una suspensión de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (1,24 g) en THF seco (20 ml) enfriada a -78°C se le añadió nBuLi (disolución 2,5 M en hexanos, 2,32 ml). Después de agitar durante 1 hora, se añadió acetona (0,53 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de una hora, la mezcla de reacción se vertió en agua y el sólido se recogió por filtración. La purificación sobre sílice proporcionó 2-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-propan-2-ol (340 mg).

Una suspensión de 2-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-propan-2-ol (109 mg, 0,35 mmol), éster terciario de ácido (5-tributilstannil-tiazol-2-il)-carbámico (260 mg, 0,53 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0,02 mmol) en DMA anhidra se calentó en un microondas a 150 °C durante 10 min. La reacción bruta se cargó en un cartucho SCX pre-acondicionado con metanol y diclorometano antes de eluir con amoníaco 7N en metanol para dar material bruto. Esto se purificó en sílice, usando metanol al 10% en acetato de etilo como el eluyente para dar 326 en forma de un sólido blanquecino (25 mg, 19%). NMR (DMSO, 400 MHz), 1,57 (6H, s), 3,74 (4H, t, J = 5,2), 3,90 (4H, t, J = 4,4), 5,80 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,29 (2H, s), 7,73 (1H, s). MS: (ESI+): MH+ 378

Ejemplo 255 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol 327

45 2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 4 (Ejemplo 2, 400 mg) se sometió a reacción con 0,3 ml de 1,1,1-trifluoroacetona siguiendo el Procedimiento general D-1 para dar el correspondiente alcohol terciario. Se usó el material bruto (140 mg) en una reacción cruzada catalizada con paladio siguiendo el Procedimiento general A para dar 3 mg de 327 después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 427 (M+)

Ejemplo 256 2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etanol 328

50 Se cargó un vial de reacción de microondas con ácido 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico en DMF anhidra, siguiendo el Ejemplo 248. Luego se añadió CDI en porciones. Esta suspensión se agitó a temperatura ambiente durante más de 1 hora y luego se añadieron agitando 1,1 eq. de N',3-dihidroxiopropanamida a la disolución. La reacción se vigiló por LC/MS para aspecto del intermedio de O-acilo. El vial de reacción luego se selló y se calentó rápidamente en un microondas Emrys Optimizer. La mezcla de reacción

se diluyó con EtOAc y agua, y el catalizador gastado se eliminó por filtración a vacío. El orgánico/líquido se separó y el orgánico se secó (sulfato de sodio), luego se concentró hasta un residuo. El residuo bruto se purificó por RP-HPLC para dar 328 con 2% de rendimiento. MS(Q1) 441,0 (M)+.

Ejemplo 257 5-(7-metil-6-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 329

- 5 El compuesto 329 se preparó y analizó de acuerdo con el Procedimiento general, y usando los intermedios que se detallan aquí. MS (Q1) 483 (M)+.

Ejemplo 258 5-(7-metil-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 330

El compuesto 330 se preparó y analizó de acuerdo con el Procedimiento general, y usando los intermedios que se detallan aquí. MS (Q1) 483 (M)+.

- 10 Ejemplo 259 5-(7-metil-4-morfolino-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 331

El compuesto 331 se preparó y analizó de acuerdo con el Procedimiento general, y usando los intermedios que se detallan aquí. MS(Q1) 405 (M)+.

Ejemplo 260 5-(4-morfolino-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 332

- 15 El compuesto 332 se preparó y analizó de acuerdo con el Procedimiento general, y usando los intermedios que se detallan aquí. MS (Q1) 391 (M)+.

Ejemplo 261 5-(6-(5-((metilsulfonil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 333

- 20 A una disolución de 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (1,0 g, 2,62 mmol) en 10 ml de DMF anhidra se le añadieron 1,0 eq. de Zn(CN)₂ y 0,10 eq. de Pd tetrakis(trifenil)fosfina. La reacción se calentó rápidamente en el Emrys Optimizer a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y concentró hasta un residuo sólido. El material bruto se dispuso en sílice y se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con un gradiente de 1 a 10% MeOH en DCM para dar 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo con 60% de rendimiento. MS (Q1) 279,1, 281,2 (M) +

- 25 Una suspensión de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (0,35 mmol) y 2 eq. de H₂NOH-HCl en 1,5 ml de DCM/EtOH (1/1) se calentó a 60 °C durante varios minutos y luego se añadieron 2,3 eq. de TEA. La reacción se vigiló por LC/MS para desaparición de SM. Después de 4 horas, se observó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se recogió un precipitado por filtración a vacío. No se efectuó más purificación para obtener 2-cloro-*N*-hidroxi-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida con 80% de rendimiento. MS (Q1) 314,0, 316,1 (M) +

- 30 Un vial de reacción se cargó con 2-cloro-*N*-hidroxi-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida (0,16 mmol) y 1,25 eq. de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico, éster pinacólico, y se sometió a reacción de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 2-(2-aminopirimidina-5-il)-*N*-hidroxi-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida como un precipitado con 90% de rendimiento. MS (Q1) 359,1 (M)+

- 35 Una disolución de ácido metanosulfonil acético (0,43 mmol) en 1,5 ml de DMF anhidra se trató con 2,0 eq. de CDI durante ~1 hora. Luego se añadió 1,0 eq. de 2-(2-aminopirimidina-5-il)-*N*-hidroxi-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida en porciones como un sólido. Esta reacción se agitó a temperatura ambiente durante >1 hora, luego se calentó rápidamente en un microondas Emrys Optimizer a 150 °C durante 10 minutos. El material bruto se purificó por RP-HPLC para dar 333 con 17% de rendimiento. MS (Q1) 475,2 (M)+

Ejemplo 262 5-(6-((*N*-etilsulfonil,*N*-metilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 334

- 40 (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-*N*-metilmetanamina (0,90 mM), preparado mediante el Procedimiento general B-4, se disolvió en 20 ml de diclorometano y se enfrió a 0 °C en N₂, y se añadieron 1,3 eq. de trietilamina y 1,2 eq. de cloruro de etanosulfonilo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 27 horas, momento en el cual se confirmó la formación completa de producto por LCMS. La reacción se diluyó con HCl 1 M, se extrajo con diclorometano, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. Este producto bruto estuvo muy limpio según LCMS y por lo tanto no se purificó adicionalmente, proporcionando 0,35 g de (2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(*N*-etilsulfonil,*N*-metil)metanamina (100% rendimiento). MS (Q1) 392 (M)+

(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(*N*-etilsulfonil,*N*-metil)metanamina (0,90 mM) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina se acoplaron usando el Procedimiento general A para dar 334 (sal de TFA) con 71% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 463 (M)+

- 50 Ejemplo 263 7-metil-6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolino-2-(piridazin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina 335

2-Cloro-7-metil-6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (0,22 mmol), 4-(tributilstannil)piridazina (0,33

- mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,022 mmol) se dispusieron en un vial de microondas. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un reactor de microondas sellado durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con HCL y el producto secundario principal se separó por extracción con EtOAc. La capa acuosa se convirtió a una base con 10% p/p de KOH, y el producto se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, y el disolvente se eliminó a vacío para dar 335 después de la purificación por HPLC de fase inversa (65 mg). MS (Q1) 469 (M+).
- 5 Ejemplo 264 1-etil-3-(5-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-il)urea 336
- El compuesto 336 se preparó y analizó de acuerdo con el Procedimiento general, y usando los intermedios que se detallan aquí.
- Ejemplo 265 5-(6-((N-metilsulfonyl,N-metilamino)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-ol 337
- 10 Se usaron 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina y ácido 2-metoxipirimidin-5-il-5-borónico en el acoplamiento Suzuki del Procedimiento general A para producir 337 con 11% de rendimiento MS (Q1) 437,0 (M).
- Ejemplo 266 N-metilsulfonyl,N-metil(2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metanamina 338
- (2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina y ácido 6-metilpiridin-3-il-3-borónico se usaron en el acoplamiento Suzuki del Procedimiento general A para producir 338 con 10% de rendimiento MS (Q1) 434,1 (M).
- 15 Ejemplo 267 5-(7-metil-4-morfolino-6-(3-morfolinosulfonyl)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 339
- El compuesto 339 se preparó y analizó de acuerdo con el Procedimiento general, y usando los intermedios que se detallan aquí.
- Ejemplo 268 (2S)-N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-hidroxiopropanamida 340
- 20 2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (500 mg), 190 mg de ácido 3-aminofenilborónico y 44 mg de dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio(II) en 3,8 ml de disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ y 3,8 ml de acetonitrilo se calentaron a 80 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. La mezcla de reacción se filtró. La torta sólida se lavó con H₂O y se secó para dar 450 mg de 3-(2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzenamina.
- 25 3-(2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzenamina (100 mg) se sometió a reacción con ácido L-láctico mediante el Procedimiento general I para dar (2S)-N-(3-(2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-hidroxiopropanamida.
- Se acopló (2S)-N-(3-(2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-hidroxiopropanamida (198 mg) en bruto a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 52,8 mg de 340. MS (Q1) 492,1 (M)⁺.
- 30 Ejemplo 269 N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-hidroxiacetamida 341
- 3-(2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzenamina (100 mg) se sometió a reacción con ácido glicólico mediante el Procedimiento general I para dar N-(3-(2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-hidroxiacetamida.
- 35 Se acopló N-(3-(2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-hidroxiacetamida (120 mg) en bruto éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 20,6 mg de 341. MS(Q1) 478,1 (M)⁺.
- Ejemplo 270 (S)-1-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonyl)propan-2-ol 342
- 40 2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (400 mg), 236 mg de ácido 3-(S)-2-hidroxipropiltiofenilborónico y 35 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 3 ml de disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ y 3 ml de acetonitrilo se calentaron a 100°C en un reactor de microondas sellado durante 50 min. Tras completarse, la mezcla de reacción se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía (Isco Inc.) eluyendo con 5~80% EtOAc/Hexano para dar 397 mg de (S)-1-(3-(2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)feniltio)propan-2-ol.
- 45 Una disolución de 1,1 g de oxona en 10 ml de H₂O se añadió a una mezcla de 397 mg de (S)-1-(3-(2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)feniltio)propan-2-ol en 15 ml de metanol y 5 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó para proporcionar 420 mg de (S)-1-(3-(2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonyl)propan-2-ol.
- 50 (S)-1-(3-(2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonyl)propan-2-ol (180 mg) se acopló con éster

pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 94,9 mg de 342. MS(Q1) 527,1 (M)⁺.

Ejemplo 271 5-(4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 343

5 Furo[2,3-d]pirimidina-2,4-diol (1,0 eq) se suspendió en POCl₃ (55,0 eq) y se añadió diisopropiletilamina (10,0 eq) a -30 °C. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 72 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua, luego se añadió 28% en peso de NH₄OH hasta pH 7. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y concentraron para dar 2,4-diclorofuro[2,3-d]pirimidina, que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional. MS (Q1) 189 (M)⁺.

10 2,4-Diclorofuro[2,3-d]pirimidina (1,0 eq) se suspendió en metanol (~0,2 M) y se trató con morfolina (4,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, antes de inactivarse con NaHCO₃ saturado acuoso. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 2-cloro-4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidina, que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional. S (Q1) 240 (M)⁺.

15 2-Cloro-4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidina (1 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq) en disolución acuosa 1M de KOAc (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo (3 eq) se calentaron a 140 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. Tras completar, la mezcla de reacción se concentró y la mezcla bruta se purificó por HPLC de fase inversa para dar 26 mg de 343. MS (Q1) 299 (M)⁺

20 Ejemplo 272 5-(6-(6-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 344

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con ácido 2-fluoro-5-piridinaborónico mediante el Procedimiento general A para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina. MS (Q1) 351 (M)⁺.

25 2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con N-(2-metoxietil)metilamina mediante el Procedimiento general L para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 6-(6-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)piridin-3-il)-2-cloro-N-(2-metoxietil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 25 mg de 344. MS (Q1) 479 (M)⁺.

30 Ejemplo 273 5-(6-(6-(N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 345

35 2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con N,N,N'-trimetiletildiamina mediante el Procedimiento general L para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 5-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilpiridin-2-amina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 35 mg de 345. MS (Q1) 492 (M)⁺

Ejemplo 274 1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol 346

40 2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con 4-hidroxipiperidina mediante el Procedimiento general L para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 1-(5-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general F nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC de inversa, 2 mg de 346. MS (Q1) 491 (M)⁺

Ejemplo 275 2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)propan-1-ol 347

45 2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con DL-2-amino-1-propanol mediante el Procedimiento general L para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 2-(5-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)propan-1-ol, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 48 mg de 347. MS (Q1) 465 (M)⁺.

Ejemplo 276 5-(6-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 348

50 2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con 2-metoxietilamina mediante el Procedimiento general L para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 5-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-metoxietil)piridin-2-amina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 12 mg de 348. MS (Q1) 465 (M)

Ejemplo 277 N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida 349

A una disolución de 2-cloro-4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidina (1,0 eq) disuelta en THF (0,15M) a -78 °C se le añadió disolución de n-butil-litio (1,3 eq, 1,6 M en hexanos). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió una disolución de yodo (3,0 eq) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA. La reacción se agitó hasta completarse y se extrajo en diclorometano con Na₂S₂O₃ saturado. La capa orgánica se seca, se filtra y se concentra para producir el intermedio bruto. Este intermedio se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 2-cloro-6-yodo-4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidina. MS (Q1) 366 (M)⁺.

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina (1 eq), ácido 3-acetamidofenilborónico (1,1 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq) en disolución acuosa de Na₂CO₃ (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo se calentaron a 100 °C en un reactor de microondas sellado durante 30 min. Tras completar, se añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) en el mismo recipiente. La mezcla de reacción se calentó a 140°C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. Tras completar, la mezcla de reacción se concentró y la mezcla bruta se purificó por HPLC de fase inversa para dar 10 mg de 349. MS (Q1) 432 (M)⁺

Ejemplo 278 5-(6-(6-(2-morfolinoetilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 350

2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con 4-(2-aminoetil)morfolina mediante el Procedimiento general L para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 5-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-morfolinoetil)piridin-2-amina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 59 mg de 350. MS (Q1) 520 (M)⁺.

Ejemplo 279 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 351

A una disolución de 2-cloro-4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidina (1,0 eq) disuelta en THF (0,15M) a -78 °C se le añadió disolución de n-butil-litio (1,3 eq, 1,6 M en hexanos). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió acetona (4,0 eq) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta -40 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 2-(2-cloro-4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol. MS (Q1) 297 (M)⁺.

2-(2-Cloro-4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol (1 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq) en disolución acuosa 1M de KOAc (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo (3 eq) se calentaron a 140 °C en un reactor de microondas sellado durante 12 min. Tras completar, la mezcla de reacción se concentró y la mezcla bruta se purificó por HPLC de fase inversa para dar 20 mg de 351. MS (Q1) 356 (M)⁺.

Ejemplo 280 5-(6-(6-(2-(dimetilamino)etilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 352

Se sometió a reacción 2-cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina con N,N-dimetiletilendiamina mediante el Procedimiento general L para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, 5-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)piridin-2-amina, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 352. MS (Q1) 478 (M)⁺.

Ejemplo 281 (2S)-N-((3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiopropanamida 353

2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (500 mg), 260 mg de hidrocloreuro de ácido 3-aminoetilfenilborónico y 44 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 4 ml de disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ y 4 ml de acetonitrilo se calentaron a 90°C en un reactor de microondas sellado durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 450 mg de 3-(2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metanoamina.

3-(2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metanoamina (140 mg) se sometió a reacción con ácido L-láctico mediante el Procedimiento general para dar (2S)-N-((3-(2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiopropanamida.

Se acopló (2S)-N-(3-(2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiopropanamida (90 mg) en bruto a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 27,1 mg de 353. MS(Q1) 506,2 (M)⁺.

Ejemplo 282 N-((3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiacetamida 354

3-(2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanoamina (140 mg) se sometió a reacción con ácido glicólico mediante el Procedimiento general I para dar N-((3-(2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-

il)fenil)metil)-2-hidroxiacetamida.

Se acopló N-(3-(2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiacetamida (130 mg) en bruto éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 15,1 mg de 354. MS (Q1) 492,1 (M)⁺.

5 Ejemplo 283 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-metoxietil)benzamida 355

Se sometió a reacción ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (70 mg) con 2-metoxietilamina mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 11,6 mg de 355. MS (Q1) 506,1 (M)⁺.

10 Ejemplo 284 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida 356

Se sometió a reacción ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (70 mg) con N,N-dimetiletildiamina mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 22,9 mg de 356. MS (Q1) 519,0 (M)⁺.

15 Ejemplo 285 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-((S)-2-hidroxiopropil)benzamida 357

Se sometió a reacción ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (70 mg) - con S-(+)-1-amino-2-propanol mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 17 mg de 357. MS (Q1) 506,1 (M)⁺.

20 Ejemplo 286 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona 358

Se sometió a reacción ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (70 mg) con 1-metilpiperazina mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 35,9 mg de 358. MS (Q1) 531,1 (M)⁺.

Ejemplo 287 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-hidroxietil)benzamida 359

25 Se sometió a reacción ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (70 mg) con etanolamina mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 13,6 mg de 359. MS (Q1) 492,1 (M)⁺.

Ejemplo 288 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona 360

30 Se sometió a reacción ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (70 mg) con 4-hidroxipiperidina de acuerdo con el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 30,8 mg de 360. MS (Q1) 532,0 (M)⁺.

Ejemplo 289 5-(7-metil-4-morfolino-6-(3-(4-metilpiperazinilsulfonil))fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 361

35 Se añadió cloruro de 3-bromobencenosulfonilo (1 g) a una mezcla de 357 mg de 1-metilpiperizina y 929 µl de N,N'-diisopropiletilamina en 5 ml de MeOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras completar, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 850 mg de 1-bromo-3-(metilpiperizinasulfonil)benceno.

40 Se calentaron 1-bromo-3-(metilpiperizinasulfonil)benceno (250 mg), 229 mg de Bis(pinacolato)diboro, 230 mg de acetato de potasio y 30 mg de PdCl₂(dppf) en 3 ml de tolueno a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 270 mg de 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(metilpiperizinasulfonil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano.

45 2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (50 mg) se acopló a 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(metilpiperizinasulfonil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano mediante el Procedimiento general F. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 8,7 mg de 361. MS (Q1) 567,0 (M)⁺.

Ejemplo 290 Ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico 362

50 2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (350 mg), 161 mg de ácido 3-carboxifenilborónico y 46 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en 3 ml de disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ y 3 ml de acetonitrilo se calentaron a 80 °C en un reactor de microondas sellado durante 15 min. Tras completar, la mezcla de reacción se evaporó. El producto bruto se purificó por isco eluyendo con 0~15% MeOH/DCM para dar 248 mg de ácido 3-(2-

cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico.

Se acopló ácido 3-(2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (50 mg) a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. Se añadieron 2 ml de agua a la mezcla. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua y DCM para dar 13 mg de 362. MS (Q1) 449,2 (M)⁺.

- 5 Ejemplo 291 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-acetilpiperazin-1-il)metanona 363

2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (500 mg) se acopló a ácido 3-carboxifenilborónico mediante el Procedimiento general F. Se añadió agua (4 ml). El sólido resultante se lavó con H₂O y DCM. El producto se secó para dar 560 mg de ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico.

- 10 Se sometió a reacción ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (60 mg) con 1-acetilpiperizina mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 34,9 mg de 363. MS (Q1) 559,2 (M)⁺.

Ejemplo 292 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)metanona 364

- 15 Se sometió a reacción ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (60 mg) con 1-tiazol-2-il-piperizina mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 14,7 mg de 364. MS (Q1) 600,0 (M)⁺.

Ejemplo 293 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-(2-dimetilamino)etil)piperazin-1-il)metanona 365

- 20 Se sometió a reacción ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (60 mg) con 1-(2-dimetilamino)etil)piperizina mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 37,1 mg de 365. MS (Q1) 588,0 (M)⁺.

Ejemplo 294 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metanona 366

- 25 Se sometió a reacción ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (60 mg) con 4-(dimetilamino)piperidina mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 38,3 mg de 366. MS (Q1) 559,0 (M)⁺.

Ejemplo 295 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metanona 367

- 30 Se sometió a reacción ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (60 mg) con 1-(1-metil-4-piperidinil)piperizina mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 5,7 mg de 367. MS (Q1) 614,0 (M)⁺.

Ejemplo 296 2-(2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 368

- 35 A una suspensión de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (1,24 g) en THF seco (20 ml) enfriada a -78°C se le añadió nBuLi (disolución 2,5 M en hexanos, 2,32 ml). Después de agitar durante 1 hora, se añadió acetona (0,53 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de una hora, la mezcla de reacción se vertió en agua y el sólido se recogió por filtración. La purificación sobre sílice proporcionó 2-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-propan-2-ol (340 mg).

- 40 2-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-propan-2-ol (125 mg, 0,40 mmol) se sometió a reacción con ácido 2,4-dimetoxipirimidina 5-borónico (103 mg, 0,56 mmol) mediante el Procedimiento general A. La purificación sobre sílice y luego usando un cartucho de SCX proporcionó 368 en forma de un sólido blanco (53 mg, 32%). NMR (CDCl₃, 400 MHz), 8,86 (s, 1H); 7,23 (s, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,97 (s, 3H); 3,96 (t, 4H, J = 4,8Hz); 3,79 (t, 4H, J = 4,8Hz); 1,67 (s, 6H) MS; (ESI⁺): MH⁺ = 418,16

Ejemplo 297 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-amina 369

- 45 Se acopló 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-ilcarbamato de terc-butilo (30 mg) a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 6,0 mg de 369. MS (Q1) 330,0 (M)⁺.

Ejemplo 298 5-(7-metil-4-morfolino-6-(3-piperazinilsulfonil)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 370

- 50 Se añadió cloruro de 3-bromobencenosulfonilo (1 g) a una mezcla de 663 mg de 1-boc piperizina y 1 ml de N, N'-diisopropiletilamina en 5 ml de MeOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras completar, el

sólido se filtró y se lavó con MeOH para dar 1,2 g de 1-bromo-3-(terc-butilpiperizasulfonil)benceno.

Se calentaron 1-bromo-3-(terc-butilpiperizasulfonil)benceno (300 mg), 282 mg de Bis(pinacolato)diboro, 218 mg de acetato de potasio y 30 mg de PdCl₂(dppf) en 3 ml de tolueno a 80 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, luego se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 330 mg de 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(terc-butilpiperizasulfonil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano.

2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (50 mg) se acopló a 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(terc-butilpiperizasulfonil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano mediante el Procedimiento general F. Se añadió agua (2 ml) y el sólido resultante se filtró para dar 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonilpiperizina de terc-butilo. Una mezcla de 80 mg de 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonilpiperizina de terc-butilo en una disolución de TFA/DCM (1,5 ml/1,5 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó y el producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 25,7 mg de 370. MS (Q1) 553,0 (M)⁺.

Ejemplo 299 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-metilbenzamida 371

Se sometió a reacción ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (70 mg) con 3-metilamino-1,2-propanodiol mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 44,2 mg de 371. MS (Q1) 536,2 (M)⁺.

Ejemplo 300 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2,3-dihidroxiopropil)benzamida 372

Se sometió a reacción ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico (70 mg) con 3-lamino-1,2-propanodiol mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 12,7 mg de 372. MS (Q1) 522,2 (M)⁺.

Ejemplo 301 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-ilamino)etanol 373

2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (400 mg), 274 mg de 2-oxazolidinona, 667 mg de fosfato de potasio tribásico, 40 mg de yoduro de cobre, 27 µL de N,N-dimetilendiamina en 4 ml de 1,4-dioxano se calentaron a 120 °C durante 50 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (~50 ml), se lavó con salmuera (~30 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar una mezcla de 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)oxazolidin-2-ona y 2-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-ilamino)etanol.

La mezcla de 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)oxazolidin-2-ona y 2-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-ilamino)etanol (46 mg) se acopló a éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 7,0 mg de 373. MS (Q1) 374,1 (M)⁺.

Ejemplo 302 (R)-1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-ol 374

Se añadió cloruro de 3-bromobencenosulfonilo (1 g) a una mezcla de 357 mg de 1-metilpiperizina y 929 µl de N,N'-diisopropiletilamina en 5 ml de MeOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras completar, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 850 mg de 1-bromo-3-(metilpiperizasulfonil)benceno.

Se calentaron 1-bromo-3-(metilpiperizasulfonil)benceno (250 mg), 229 mg de Bis(pinacolato)diboro, 230 mg de acetato de potasio y 30 mg de PdCl₂(dppf) en 3 ml de tolueno a 80 °C durante 2h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 270 mg de 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(metilpiperizasulfonil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano.

2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina, 50 mg, se acopló a 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(metilpiperizasulfonil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano mediante el Procedimiento general F. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 8,7 mg de 374. MS (Q1) 567,0 (M)⁺.

Ejemplo 303 5-(4-morfolino-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 378

1H-Tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (3 g, 18 mmol) se suspendió en ácido acético glaciar (90 ml) y se calentó a 80 °C antes de añadir bromo (10,80 g, 3,23 ml, 63 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C por otras 4 horas antes de verter en agua (~1 L) y el precipitado blanco se recogió y secó para dar 7-bromo-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (3,92 g, 88%).

Se suspendió 7-bromo-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (3,92 g, 15,87 mmol) en oxiclورو de fósforo puro (50 ml) y se sometió a reflujo durante una noche. La disolución de reacción enfriada se vertió en hielo-agua agitada vigorosamente antes de extraer en DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 7-

bromo-2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina (4,11g, 91%).

7-Bromo-2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina (4,10 g, 14,44 mmol) se suspendió en metanol (100 ml), a esto se le añadió morfolina (3,15 ml, 36,10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua a la disolución y el precipitado blanco resultante se filtró y secó (4,11g, 85%) para dar 7-bromo-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

Se preparó 2-cloro-4-morfolin-4-il-7-fenil-tieno[3,2-d]pirimidina sometiendo a reacción 7-bromo-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina y ácido fenilborónico de acuerdo con el Procedimiento general A. La LCMS confirmó la reacción en el bromo. MS: (ESI+): MH+ 332

2-cloro-4-morfolin-4-il-7-fenil-tieno[3,2-d]pirimidina y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina se sometieron a reacción de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 378. NMR (CDCl₃, 400MHz), 3,84 (4H, t, J = 4,4), 4,02 (4H, t, J = 4,4), 5,12 (2H, s), 7,33 (1H, 7,2), 7,43 (2H, t, J = 8,0), 7,77 (1H, s), 7,97 (2H, d, J = 7,2), 9,27 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ 391

Ejemplo 304 5-(4-morfolino-7-(tiazol-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 379

Una suspensión de 7-bromo-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (116 mg, 0,35 mmol), 5-tributilstannanil tiazol (130 mg, 0,35 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,017 mmol) en DMA anhidra se calentó en un microondas a 150°C durante 15 min. La reacción en bruto se cargó en un cartucho SCX pre-acondicionado, lavando el cartucho con metanol y diclorometano antes de eluir con amoníaco 7N en metanol para dar el material bruto. Esto se purificó en sílice usando acetato de etilo como el eluyente para dar 2-cloro-4-morfolin-4-il-7-tiazol-5-il-tieno[3,2-d]pirimidina en forma de un sólido blanco (93 mg, 80%). La LCMS confirmó la reacción en el bromo. MS: (ESI+): MH+ 339

2-Cloro-4-morfolin-4-il-7-tiazol-5-il-tieno[3,2-d]pirimidina y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina se sometieron a reacción de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 379. NMR (DMSO, 400 MHz), 3,79 (4H, t, J = 4,4), 4,01 (4H, t, J = 4,4), 7,12 (2H, s), 8,69 (1H, s), 8,71 (2H, s), 9,13 (1H, s), 9,23 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ 398

Ejemplo 305 5-(4-morfolino-6-(2-(4-N-metilsulfonylpiperazin-1-il)propan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 380

A una disolución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 4 (5,0 g) en THF (100 ml) a -78 °C se le añadió n-butil-litio (9,41 ml) de acuerdo con el Procedimiento general D-1. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y luego se burbujeó CO₂ seco a través de la mezcla. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h y luego se inactivó con agua (20 ml) y el disolvente se redujo a vacío. La mezcla se diluyó luego con disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico (30 ml) y se lavó con acetato de etilo (40 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M y el producto se filtró y secó al aire para dar ácido 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (4,21 g).

A una disolución de ácido 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (1,85 g) en DMF (30 ml) se le añadió 1,1-carbonildiimidazol (2,00 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron luego trietilamina (2,58 ml) y sal de hidrocloreuro de 1-metanosulfonyl-piperazina (2,48 g), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó luego con agua (20 ml) y el producto se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-il)-metanona (1,80 g).

A una disolución de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-il)-metanona (1,80 g) en THF (40 ml) a -10 °C se le añadió cloruro de zirconio (IV) (4,71 g). Después de agitar a -10 °C durante 10 minutos, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (8,09 ml de una disolución 3 M) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla luego se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 40 ml). La capa acuosa se convirtió a una base con carbonato sódico y se volvió a extraer en acetato de etilo (2 x 20 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 40 ml), se secaron (MgSO₄), se redujeron a vacío y se purificaron por cromatografía en columna para dar 2-cloro-6-[1-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

2-Cloro-6-[1-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico del Procedimiento general A. La purificación en sílice proporcionó 380. NMR: (CDCl₃) 1,45 (6 H, s, Me), 2,62-2,65 (4 H, m), 2,74 (3 H, s, Me), 3,18-3,21 (4 H, m), 3,80-3,83 (4 H, m), 3,94-3,97 (4 H, m), 5,13 (2 H, s, NH), 7,18 (1 H, s, Ar) y 9,20 (2 H, m, Ar). MS: (ESI+): MH+ 519,23

Ejemplo 306 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)tiazol-2-amina 381

Una mezcla de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído, 10 del Ejemplo 3 (200 mg), 2-aminotiazol (71 mg) y etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 48 horas. El disolvente se eliminó luego a vacío y el residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (20 ml). A esto se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (221mg) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo en CHCl₃, se secó

(MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-tiazol-2-il-amina.

(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-tiazol-2-il-amina se sometió a reacción con éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico de acuerdo con el Procedimiento general A. La purificación en sílice proporcionó 381. NMR (DMSO): 3,27 (2H, s), 3,77-3,80 (4H, m), 3,90-3,94 (4H, m), 4,78 (2H, br), 6,70 (1H, d, J=3,6), 7,04-7,07 (3H, m), 7,35 (1H, s), 8,26 (1H, t), 9,11 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 427,13 (55%)

Ejemplo 307 5-(6-((N-metilsulfonyl,N-metilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)tiazol-2-amina 394

Se preparó (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metilamina tratando 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído 10, del Ejemplo 3, y 40% metilamina en agua de acuerdo con el Procedimiento general B-4.

Se sintetizó N-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-N-metil-metanosulfonamida a partir de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metilamina y cloruro de metanosulfonylo con trietilamina en diclorometano en un modo análogo al Procedimiento general C-2.

Una suspensión de N-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-N-metil-metanosulfonamida (115 mg, 0,32 mmol), éster terc-butílico de ácido (5-tributilstannil-tiazol-2-il)-carbámico (233 mg, 0,47 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (19 mg, 0,016 mmol) en DMA anhidra se calentó en un microondas a 150°C durante 15 min. La reacción en bruto se cargó a un cartucho de SCX pre-acondicionado, lavando el cartucho con metanol y diclorometano antes de eluir con amoniaco 7N en metanol para dar el material bruto. Esto se purificó en sílice, usando metanol al 30% en acetato de etilo como el eluyente para dar 394 en forma de un sólido blanco (17 mg, 12%). NMR (CDCl₃, 400 MHz), 2,83 (3H, s), 2,84 (3H, s), 3,79 (4H, t, J = 4,4), 3,91 (4H, t, J = 4,8), 4,54 (2H, s), 4,96 (2H, s), 7,22 (1H, s), 7,85 (1H, s). MS: (ESI+): MH+ 441

Ejemplo 308 (2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metil,N-metilsulfonylmetanamina 395

N-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-N-metil-metanosulfonamida y 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina se sometieron a reacción de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 395. NMR (CDCl₃, 400 MHz), 2,95 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,88 (4H, t, J = 4,8), 4,04 (4H, t, J = 5,2), 4,09 (3H, s), 4,12 (3H, s), 4,66 (2H, s), 7,42 (1H, s), 8,96 (1H, s). MS: (ESI+): MH+ = 481

Ejemplo 309 N-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida 396

2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído 10 del Ejemplo 3, y metilamina al 40% en agua se sometieron a reacción de acuerdo con el Procedimiento general B-4 para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metilamina.

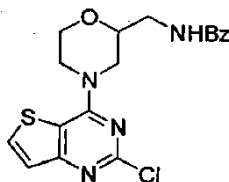
(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metilamina (190 mg, 0,64 mmol) se disolvió en 10 ml de tetrahidrofurano y se enfrió a 0 °C en N₂ antes de añadir trietilamina (180 µl, 1,3 mmol) y cloruro de acetilo (50 µl, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para dar N-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-N-metilacetamida (135 mg, 73%).

N-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-N-metilacetamida y 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina se sometieron a reacción de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 396. NMR (CDCl₃, 400 MHz), 2,10 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,77 (4H, t, J = 4,4), 3,92 (4H, t, J = 4,4), 3,99 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,74 (2H, s), 7,26 (1H, s), 8,71 (1H, s). MS: (ESI+): MH+ 445

Ejemplo 310 5-(6-((metilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 397

(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metilamina y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina se sometieron a reacción de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 397. NMR (CDCl₃, 400 MHz), 2,56 (3H, s), 3,89 (4H, t, J = 5,2), 4,05 (4H, t, J = 4,8), 4,11 (2H, d, J = 0,8), 5,24 (2H, s), 7,29 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ 358

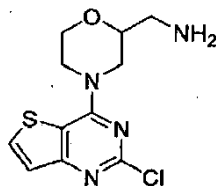
Ejemplo 311 N-((4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metil)benzamida 398



Una disolución de (4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metanamina del Ejemplo 312 (0,28 mmol) y Et₃N (0,10 ml) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) a 0°C se trató con cloruro de benzoílo (40 μM). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se concentraron para dar N-((4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metil)benzamida en bruto que fue de pureza adecuada para uso en manipulaciones posteriores. MS (Q1) 389 (M) +

N-((4-(2-Clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metil)benzamida (aprox. 0,28 mmol), éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (82 mg), Pd(PPh₃)₄ (43 mg), MeCN (1,5 ml) y KOAc 1 M en H₂O (1,5 ml) se irradiaron a 130°C durante 20 min. El producto se aisló por filtración y se lavó con H₂O. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 398 (24 mg) MS (Q1) 448 (M) +

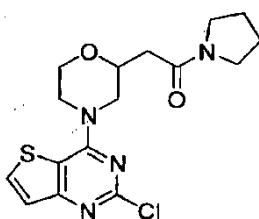
10 Ejemplo 312 5-(4-(2-(aminometil)morfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 399



Una disolución de (4-(2-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metanol del Ejemplo 318 (500 mg, 1,75 mmol) y Et₃N (0,73 ml) en CH₂Cl₂ (10 ml) se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,20 ml) a temperatura ambiente. Después de 10 min, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se concentraron para obtener el mesilato bruto. MS (Q1) 364 (M)+. Una disolución del mesilato bruto en 10 ml de DMF y 2 ml de DMSO se trató con NaN₃ (230 mg) y se calentó a 90°C durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre Na₂SO₄. La concentración proporcionó la azida bruta. MS (Q1) 310 (M)+. La azida se disolvió en THF (10 ml) y la disolución se trató con agua (0,1 ml) y PPh₃ (690 mg). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (2% MeOH, 2% TEA en CH₂Cl₂) para dar (4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metanamina (158 mg, 32% en 3 etapas). MS (Q1) 285 (M+).

25 (4-(2-Clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metanamina (79 mg, 0,28 mmol), éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (80 mg), Pd(PPh₃)₄ (32 mg), MeCN (1,5 ml) y KOAc 1 M en H₂O (1,5 ml) se irradiaron a 150°C durante 30 min. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con Et₂O. La capa acuosa se concentró y disolvió en 1:1 THF:MeOH. La fase orgánica se concentró para dar un sólido que se purificó por HPLC de fase inversa para dar 399 (18 mg) MS (Q1) 343 (M) +

Ejemplo 313 2-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona 400

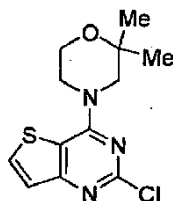


30 Ácido 2-(4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)acético del Ejemplo 317 (0,35 mmol), HATU (200 mg, 0,52 mmol) y DIPEA (0,18 ml) n 3 ml de DMF a temperatura ambiente se trataron con pirrolidina (45 μM). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se usó 2-(4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona en bruto en las reacciones subsiguientes sin purificación. MS (Q1) 367 (M) +

35 2-(4-(2-Clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona (aprox. 0,35 mmol), éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (85 mg), Pd(PPh₃)₄ (30 mg), MeCN (1,5 ml) y KOAc 1 M en H₂O (1,5 ml) se irradiaron a 150 °C durante 30 min. El producto se aisló por filtración y se lavó con H₂O para dar 400 (21 mg) MS (Q1) 426 (M) +

40

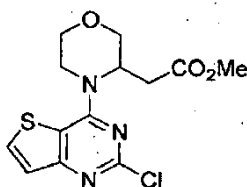
Ejemplo 314 5-(4-(2,2-dimetilmorfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 401



5 2,2-Dimetilmorfolina·HCl (203 mg, 1,3 mmol, 1,1 eq), Et₃N (0,42 ml) y 2,4-diclorotieno[2,3-d]pirimidina (250 mg, 1,22 mmol) en 5 ml de MeOH a temperatura ambiente durante 3 horas. La concentración hasta un tercio de volumen proporcionó 4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-2,2-dimetilmorfolina en forma de un sólido que se recogió por filtración. MS (Q1) 284 (M) +

10 4-(2-Clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-2,2-dimetilmorfolina (115 mg, 0,40 mmol), éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (107 mg), Pd(PPh₃)₄ (23 mg), MeCN (1 ml) y KOAc 1M en H₂O (1 ml) se irradiaron a 150°C durante 30 min. El producto se aisló por filtración y se lavó con H₂O. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 401 (53 mg) MS (Q1) 342 (M) +

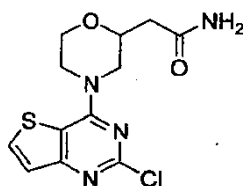
Ejemplo 315 2-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-3-il)acetato de metilo 402



15 Éster metílico de ácido morfolina-3-acético (210 mg, 1,07 mmol, 1,1 eq), Et₃N (0,56 ml) y 2,4-diclorotieno[2,3-d]pirimidina (200 mg, 0,98 mmol) en 5 ml de MeOH a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad, se diluyó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se concentraron para dar 2-(4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-3-il)acetato de metilo, que fue lo suficientemente puro como para usar en manipulaciones subsiguientes. MS (Q1) 328 (M) +

20 2-(4-(2-Clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-3-il)acetato de metilo (110 mg, 0,434 mmol), éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (90 mg, 0,41 mmol), Pd(PPh₃)₄ (19 mg), MeCN (1,5 ml) y KOAc 1 M en H₂O (1,5 ml) se irradiaron a 130 °C durante 30 min. El producto se aisló por dilución con agua y extracción por EtOAc. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 402 (80 mg) MS (Q1) 386 (M) +

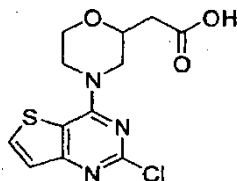
Ejemplo 316 2-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)acetamida 403



25 Ácido 2-(4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)acético del Ejemplo 317 (0,48 mmol), HATU (274 mg, 0,72 mmol) y DIPEA (0,33 ml, 1,9 mmol) en 5 ml de DMF a temperatura ambiente se trataron con NH₄Cl (77 mg, 1,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (1:1 hexanos:EtOAc) para dar 2-(4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)acetamida. MS (Q1) 314 (M) +

30 2-(4-(2-Clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)acetamida (aprox. 0,48 mmol), éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (116 mg, 0,53 mmol), Pd(PPh₃)₄ (28 mg), MeCN (1,5 ml) y KOAc 1 M en H₂O (1,5 ml) se irradiaron a 150 °C durante 30 min. El producto se aisló por filtración y se lavó con H₂O y se purificó por HPLC de fase inversa para dar 403 (29 mg) MS (Q1) 371 (M) +.

Ejemplo 317 Ácido 2-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)acético 404



5 Ácido 2-morfolina acético (156 mg, 1,07 mmol, 1,1 eq), Et₃N (0,54 ml, 4 eq) y 2,4-Diclorotieno[2,3-d]pirimidina (200 mg, 0,98 mmol) en 5 ml de MeOH a temperatura ambiente. La concentración hasta un tercio del volumen proporcionó ácido 2-(4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)acético en forma de un sólido, se recogió por filtración. MS (Q1) 314 (M) +

10 Ácido 2-(4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)acético (75 mg, 0,24 mmol), éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (61 mg, 0,27 mmol), Pd(PPh₃)₄ (14 mg), MeCN (1 ml) y KOAc 1M en H₂O (1 ml) se irradiaron a 150 °C durante 30 min. El producto se aisló por filtración y se lavó con H₂O. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 404 (25 mg) MS (Q1) 372 (M) +

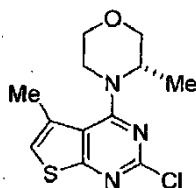
Ejemplo 318 (4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metanol 405



15 2-hidroximetilmorfolina (253 mg, 2,2 mmol), Et₃N (0,5 ml), 2,4-dicloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidina (400 mg, 1,8 mmol) en 5 ml de MeOH a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad, se diluyó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se concentraron para dar (4-(2-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metanol bruto. MS (Q1) 300 (M) +

20 (4-(2-Cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metanol (71 mg, 0,24 mmol), éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (64 mg, 0,28 mmol), Pd(PPh₃)₄ (14 mg), MeCN (1 ml) y KOAc 1M en H₂O (1 ml) se irradiaron a 150 °C durante 30 min. El producto se aisló por filtración y se lavó con EtOAc y H₂O para dar 405 (80 mg) MS (Q1) 358 (M) +

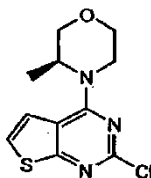
Ejemplo 319 (S)-5-(5-metil-4-(3-metilmorfolino)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 406



25 3-(S)-metilmorfolina (111 mg, 1,1 mmol), Et₃N (0,25 ml), 2,4-dicloro-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidina (200 mg, 0,91 mmol) en 5 ml de MeOH a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad, se diluyó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se concentraron para dar (S)-4-(2-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina en bruto. MS (Q1) 284 (M) +

30 (S)-4-(2-Cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (45 mg, 0,16 mmol), éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (42 mg), Pd(PPh₃)₄ (10 mg), MeCN (1 ml) y KOAc 1 M en H₂O (1 ml) se irradiaron a 150 °C durante 30 min. El producto se aisló por filtración y se lavó con EtOAc y H₂O para dar 406 (30 mg) MS (Q1)342 (M) +

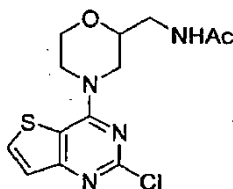
Ejemplo 320 (S)-5-(4-(3-metilmorfolino)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 407



A una disolución de 2,4-diclorotieno[2,3-d]pirimidina (0,5 g, 2,3 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió 3-(S)-metilmorfolina (5 mmol). La reacción se agitó 2 h a temperatura ambiente, luego se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua y se filtró para dar (S)-4-(2-clorotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (0,3 g). MS (Q1) 270 (M)+

- 5 Se utilizó (S)-4-(2-clorotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (0,2 g) en un acoplamiento Suzuki con (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina de acuerdo con el Procedimiento general Suzuki para dar 407 (21 mg) después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 329 (M)+

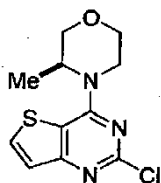
Ejemplo 321 N-((4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metil)acetamida 408



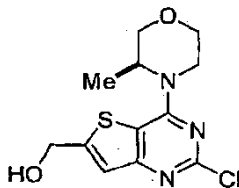
- 10 Una disolución de (4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metanamina del Ejemplo 312 (0,35 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) y piridina (3 ml) se trató con Ac_2O (0:17 ml). Después de 10 min, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos concentrados se lavaron en una pequeña columna de gel de sílice (CH_2Cl_2) para dar N-((4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metil)acetamida, que se usó sin purificación. MS (Q1) 386 (M) +

- 15 N-((4-(2-Clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metil)acetamida (aprox. 0,37 mmol), éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (82 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (43 mg), MeCN (1,5 ml) y KOAc 1 M en H_2O (1,5 ml) se irradiaron a 150°C durante 30 min. El producto se aisló por filtración y se lavó con H_2O . La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 408. MS (Q1) 386 (M) +

Ejemplo 322 (S)-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-(3-metilmorfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanol 409



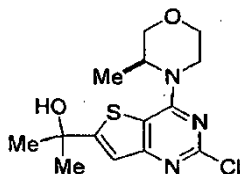
- 20 3-(S)-Metilmorfolina (2,2 eq), 2,4-diclorotieno[2,3-d]pirimidina (400 mg, 1,95 mmol) en 5 ml de MeOH a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a sequedad, se diluyó con NaHCO_3 sat. y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se concentraron y purificaron por cromatografía en gel de sílice para dar (S)-4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (286 mg, 54%). MS (Q1) 270 (M)+



- 25 (S)-4-(2-Clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (670 mg, 2,48 mmol) en THF (20 ml) se trató con BuLi (1,48 ml, 2,5 M en hexanos, 3,7 mmol) luego DMF (0,58 ml) para dar el aldehído (MS (Q1) 298 (M) +) que se redujo hasta (S)-(2-cloro-4-(3-metilmorfolino)tieno [3,2-d]pirimidin-6-il)metanol

- 30 (S)-(2-Cloro-4-(3-metilmorfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanol (aprox. 25 mg), éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (106 mg, 0,48 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 mg), MeCN (1,5 ml) y KOAc 1 M en H_2O (1,5 ml) se irradiaron a 140°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró. El filtrado se concentró para dar 409 (17 mg) purificado por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 358 (M)+

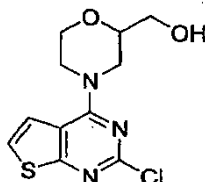
Ejemplo 323 (S)-2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-(3-metilmorfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 410



5 (S)-4-(2-Clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (150 mg, 0,56 mmol) en THF (6 ml) se trató con BuLi (0,40 ml, 2,5 M en hexanos, 1,0 mmol) luego se añadió acetona (0,21 ml). Se purificó (S)-2-(2-cloro-4-(3-metilmorfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol por cromatografía en columna ultrarrápida (2:1 hexanos:EtOAc). MS (Q1) 328 (M) +.

10 (S)-2-(2-Cloro-4-(3-metilmorfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol (52 mg, 0,16 mmol), éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (42 mg, 0,19 mmol), Pd(PPh₃)₄ (15 mg), MeCN (1 ml) y KOAc 1 M en H₂O (1 ml) se irradiaron a 140 °C durante 30 min. Se eliminó MeCN por concentración y la mezcla se diluyó con hexanos y agua para precipitar el producto que se aisló por filtración. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 410. (42 mg) MS (Q1) 387 (M) +

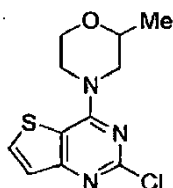
Ejemplo 324 (4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metanol 411



15 2-Hidroximetilmorfolina (108 mg, 1,07 mmol, 1,1 eq), Et₃N (0,3 ml), 2,4-diclorotieno[2,3-d]pirimidina (200 mg, 0,98 mmol) en 5 ml de MeOH a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-20% MeOH en CH₂Cl₂ para dar (4-(2-clorotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metanol. MS (Q1) 286 (M+).

20 (4-(2-Clorotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metanol, éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico, Pd(PPh₃)₄, MeCN y KOAc 1M en H₂O se irradiaron a 140°C durante 30-60 min. El producto se aisló por filtración y se lavó con H₂O. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 411.

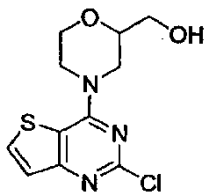
Ejemplo 325 5-(4-(2-metilmorfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 412



25 2-Metilmorfolina (135 mg, 1,34 mmol, 1,1 eq), Et₃N (0,34 ml, 3 eq) y 2,4-Diclorotieno[2,3-d]pirimidina (250 mg, 1,34 mmol) en 5 ml de MeOH a temperatura ambiente. La purificación por cromatografía en gel de sílice (10% MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó 4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-2-metilmorfolina (250 mg, 76% de rendimiento). MS (Q1) 270 (M +)

30 4-(2-Clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-2-metilmorfolina (100 mg, 0,37 mmol), éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (98 mg, 0,44 mmol), Pd(PPh₃)₄ (30 mg), MeCN (1,2 ml) y KOAc 1 M en H₂O (1,2 ml) se irradiaron a 140°C durante 30 min. La producción se aisló por filtración y se lavó con H₂O. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 412 (25 mg) MS (Q1) 328 (M) +.

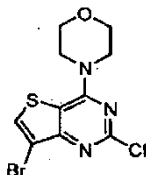
Ejemplo 326 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metanol 413



5 2-Hidroximetilmorfolina (126 mg, 1,07 mmol, 1,1 eq), Et₃N (0,3 ml) y 2,4-Diclorotieno[2,3-d]pirimidina (200 mg, 0,98 mmol) en 5 ml de MeOH a temperatura ambiente. La purificación por cromatografía en gel de sílice (5%-20% MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó 4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-morfolin-2-il)metanol. MS (Q1) 286 (M+).

(4-(2-Clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolin-2-il)metanol (95 mg, 0,33 mmol), éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (88 mg, 0,39 mmol), Pd(PPh₃)₄ (38 mg), MeCN (1 ml) y KOAc 1 M en H₂O (1 ml) se irradiaron a 150 °C durante 30 min. El producto se aisló por filtración y se lavó con H₂O. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 413 (25 mg) MS (Q1) 344 (M) +

10 Ejemplo 327 5-(7-(3-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 414



15 A una disolución de tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (9 g, 54 mmol) en ácido acético (250 ml) a 80 °C se le añadió bromo (10 ml) gota a gota. La disolución se agitó 80 °C durante 4,5 h, luego se vertió en agua. La suspensión resultante se filtró para dar 7-bromotieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona como un sólido de color crema (5,5 g). A 7-bromotieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (5,0 g) se le añadió POCl₃ y la disolución se calentó a 110 °C durante 72 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la disolución se vertió en agua con hielo y se agitó durante 20 min antes de filtrar para dar 7-bromo-2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina en forma de un sólido amarillo pálido (4 g). A una disolución de 7-bromo-2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (4 g, 14 mmol) en metanol (65 ml) se le añadió morfolina (3,1 ml, 36 mmol) y la reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción en bruto se concentró a vacío, se diluyó con agua y se filtró para dar 4-(7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina en forma de un sólido amarillo pálido (4 g). MS (Q1) 336 (M)+

20 Una disolución de 4-(7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (210 mg, 0,6 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (0,6 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (72 mg) en carbonato de sodio acuoso 1,0 M (2,5 ml) y acetonitrilo (2,5 ml) se calentó en un reactor de microondas sellado a 100 °C durante 15 min. Después de enfriar, se añadió 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (250 mg) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas sellado a 150 °C durante 12 min. La mezcla resultante se concentró a vacío, el sólido se enjuagó con acetato de etilo y el sólido resultante se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 414 (64 mg). MS (Q1) 421 (M)+

Ejemplo 328 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)-N,N-dimetilbenzamida 415

30 Una disolución 4-(7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (210 mg, 0,6 mmol), ácido 3-carbamoilfenilborónico (0,6 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (72 mg) en carbonato de sodio acuoso 1,0 M (2,5 ml) y acetonitrilo (2,5 ml) se calentó en un reactor de microondas sellado a 100 °C durante 15 min. Después de enfriar, se añadió 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (250 mg) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas sellado a 150 °C durante 12 min. La mezcla resultante se concentró a vacío, el sólido se enjuagó con acetato de etilo, y el sólido remanente se purificó por HPLC de fase inversa para dar 415 (32 mg). MS (Q1) 462 (M)+

Ejemplo 329 N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)acetamida 416

40 Una disolución 4-(7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (210 mg, 0,6 mmol), ácido 3-acetamidofenilborónico (0,6 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (72 mg) en carbonato de sodio acuoso 1,0 M (2,5 ml) y acetonitrilo (2,5 ml) se calentó en un reactor de microondas sellado a 100 °C durante 15 min. Después de enfriar, se añadió 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (250 mg) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas sellado a 150 °C durante 12 min. La mezcla resultante se concentró a vacío, el sólido se enjuagó con acetato de etilo, y el sólido remanente se purificó por HPLC de fase inversa para dar 416 (74 mg). MS (Q1) 448 (M)+

Ejemplo 330 5-(4-morfolino-7-(piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 417

Una disolución de 4-(7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (210 mg, 0,6 mmol), ácido 4-piridilborónico (0,6 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (72 mg) en carbonato sódico acuoso 1,0 M (2,5 ml) y acetonitrilo (2,5 ml) en un reactor de microondas sellado a 100 °C durante 15 min. Después de enfriar, se añadió 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (250 mg) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas sellado a 150 °C durante 12 min. La mezcla resultante se concentró a vacío y el sólido remanente se enjuagó con acetato de etilo y el sólido remanente se purificó por HPLC de fase inversa para dar 417 (16 mg). MS (Q1) 392 (M)+

Ejemplo 331 5-(4-(2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 418



A una disolución a temperatura ambiente de 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (218 mg, 1,61 mmol) en THF (3 ml) se le añadió hexametildisilamida de litio (LHMDS, 1,9 ml, 1,0 M en THF, 1,9 mmol). Después de 5 min, la disolución se enfrió a -78 °C y se trató con una disolución de 2,4-diclorotieno[2,3-d]pirimidina (300 mg, 1,46 mmol) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se dejó alcanzar lentamente temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y los orgánicos se eliminaron por concentración. El remanente se extrajo con EtOAc y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (10%-40% EtOAc en hexanos) para dar 4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina en forma de un sólido amarillo (166 mg, 37%). MS (Q1) 304 (M) +

4-(2-Clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (122 mg, 0,40 mmol), éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (107 mg), Pd(PPh₃)₄ (6 mg), MeCN (1,5 ml) y KOAc 1 M en H₂O (1,5 ml) se irradiaron a 150 °C durante 30 min. El producto se aisló por filtración y se lavó con H₂O. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 418 (7 mg) MS (Q1) 362 (M) +

Ejemplo 332 (S)-5-(4-(3-metilmorfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 419

(S)-4-(2-Clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (130 mg, 0,48 mmol), éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (127 mg, 0,58 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6 mg), MeCN (1,2 ml) y KOAc 1 M en H₂O (1,2 ml) se irradiaron a 150 °C durante 30 min. Se eliminó MeCN por concentración y la mezcla se diluyó con hexanos y agua para precipitar el producto que se aisló por filtración. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 419 (119 mg). MS (Q1) 328 (M) +.

Ejemplo 333 5,5'-(4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-2,7-diil)dipirimidin-2-amina 420

Una disolución de 4-(7-bromo-2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (210 mg, 0,6 mmol), (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (500 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (72 mg) en carbonato de sodio acuoso 1,0 M (2,5 ml) y acetonitrilo (2,5 ml) se calentó en un reactor de microondas sellado a 150 °C durante 30 min. La mezcla resultante se concentró a vacío y el sólido remanente se enjuagó con acetato de etilo y luego se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 420 (24 mg). MS (Q1) 408 (M)+

Ejemplo 334 5-(6-metil-4-morfolino-2-(tiofen-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)pirimidin-2-amina 421

A una suspensión de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (955 mg, 3,7 mmol) en THF anhidro (30 ml) a -78 °C, se le añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 1,8 ml, 4,5 mmol, 1,2 eq) y la reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se añadió luego yodometano y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua cuidadosamente antes de extraer en acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml), y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a vacío para dar 2-cloro-6-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

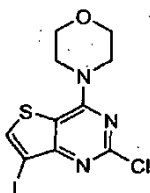
Se suspendió 2-cloro-6-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (640 mg, 2,4 mmol) en ácido acético glaciar (10 ml), se añadió bromo (430 µl, 8,3 mmol, 3,5 eq) y se calentó a 80 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió y se añadió agua, el sólido se sonicó, se filtró y se secó para dar 2,7-dibromo-6-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (600 mg, 63% de rendimiento). El producto se confirmó por M/z.

Se sometió a reacción 2,7-dibromo-6-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina con ácido 2-tiofenoborónico y de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 7-bromo-6-metil-4-morfolin-4-il-2-tiofen-2-il-tieno[3,2-d]pirimidina. NOE confirmó la posición del anillo tiofeno.

7-Bromo-6-metil-4-morfolin-4-il-2-tiofen-2-il-tieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento general A. El sólido resultante se trituró

con éter dietílico y metanol para dar 421 en forma de un sólido (18% rendimiento). NMR (CDCl₃, 400 MHz), 2,56 (3H, s), 3,82 (4H, t, J = 4,8), 3,94 (4H, t, J = 4,8), 5,05 (2H, s), 7,01-7,04 (1H, m), 7,36-7,38 (1H, m), 7,84-7,88 (1H, m), 8,54 (2H, s). MS: (ESI+): MH⁺ = 411

Ejemplo 335 5-(7-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 422



5

A una disolución de tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (7 g, 42 mmol) en tetracloruro de carbono (150 ml) se le añadió bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno (21,7 g, 50 mmol) y yodo (26 g, 100 mmol). La disolución resultante se agitó durante una noche, luego se concentró a vacío. El sólido resultante se filtró y lavó con agua y éter dietílico para dar 7-yodotieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona en forma de un sólido amarillo pálido (6 g). A 7-yodotieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (6 g) se le añadió POCl₃ y la disolución se calentó a 110 °C durante una noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la disolución se vertió en agua con hielo y se agitó durante 20 min antes de filtrar para dar 2,4-dicloro-7-yodotieno[3,2-d]pirimidina en forma de un sólido amarillo pálido (5 g). A una disolución de 2,4-dicloro-7-yodotieno[3,2-d]pirimidina (5 g) en metanol (70 ml) se le añadió morfolina (11 ml) y la reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción en bruto se concentró a vacío, se diluyó con agua y se filtró para dar 4-(2-cloro-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina en forma de un sólido amarillo pálido (3 g). MS (Q1) 382 (M)⁺

A una disolución desgaseada de diisopropilamina (7 ml) que contenía 4-(2-cloro-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (0,2 mmol) a 0 °C se le añadió CuI (0,02 mmol), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (0,24 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,04 mmol). La disolución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, luego se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 1 M y agua. La capa orgánica se concentró a vacío. El intermedio bruto se utilizó en un acoplamiento Suzuki con (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina de acuerdo con Suzuki del Procedimiento general para dar 422 (8 mg) después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 396 (M)⁺

Ejemplo 336 5-(7-(3-(metilamino)prop-1-inil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 423

A una disolución desgaseada de diisopropil amina (7 ml) que contenía 4-(2-cloro-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (0,2 mmol) a 0 °C se le añadió CuI (0,02 mmol), N-metilprop-2-in-1-amina (0,24 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,04 mmol). La disolución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, luego se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 1 M y agua. La capa orgánica se concentró a vacío. El intermedio bruto se utilizó en un acoplamiento Suzuki con (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina de acuerdo con Suzuki del Procedimiento general para dar 423 (17 mg) después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 382 (M)⁺

Ejemplo 337 5-(4-morfolino-7-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 424

1H-Tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (3 g, 18 mmol) se suspendió en ácido acético glaciar (90 ml) y se calentó a 80 °C antes de añadir bromo (10,80 g, 3,23 ml, 63 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C por otras 4 horas antes de verter en agua (~1 L) y el precipitado blanco se recogió y secó para dar 7-bromo-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (3,92 g, 88%).

Se suspendió 7-bromo-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (3,92 g, 15,87 mmol) en oxocloruro de fósforo puro (50 ml) y se sometió a reflujo durante una noche. La disolución de reacción enfriada se vertió en hielo-agua agitada vigorosamente antes de extraer en DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 7-bromo-2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina (4,11g, 91%).

7-Bromo-2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina (4,10 g, 14,44 mmol) se suspendió en metanol (100 ml), a esto se le añadió morfolina (3,15 ml, 36,10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua a la disolución y el precipitado blanco resultante se filtró y secó (4,11g, 85%) para dar 7-bromo-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

Se preparó 2-cloro-4-morfolin-4-il-7-fenil-tieno[3,2-d]pirimidina sometiendo a reacción 7-bromo-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina y ácido fenilborónico de acuerdo con el Procedimiento general A. La LCMS confirmó la reacción en el bromo. MS: (ESI+): MH⁺ = 332

Se hacen reaccionar 2-cloro-4-morfolin-4-il-7-fenil-tieno[3,2-d]pirimidina y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 424. NMR (CDCl₃, 400MHz), 3,84 (4H, t, J = 4,4), 4,02 (4H, t, J = 4,4), 5,12 (2H, s), 7,33 (1H, 7,2), 7,43 (2H, t, J = 8,0), 7,77 (1H, s), 7,97 (2H, d, J = 7,2), 9,27

50

(2H, s). MS: (ESI+): MH⁺ = 391

Ejemplo 338 4-metil-5-(7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 425

5 2-Cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (80 mg) se acopló a 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina mediante el Procedimiento general A para dar 79 mg de 425. MS (Q1) 343,1 (M)⁺.

Ejemplo 339 4-metil-5-(4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 426

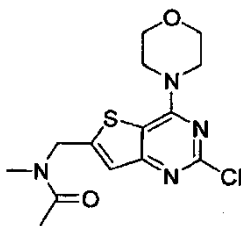
2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (70 mg) se acopló a 4-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina mediante el Procedimiento general A para dar 51,2 mg de 426. MS (Q1) 329,1 (M)⁺.

10 Ejemplo 340 N-((2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida 427

(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metilamina y cloruro de metanosulfonilo con trietilamina en diclorometano se sometieron a reacción mediante el Procedimiento general C-2 para dar N-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-N-metil-metanosulfonamida.

15 N-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-N-metil-metanosulfonamida (74 mg) se acopló a 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina mediante el Procedimiento general A para dar 18 mg de 427. MS (Q1) 450,2 (M)⁺.

Ejemplo 341 N-((2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida 428



20 N-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-N-metilacetamida (80 mg) se acopló a 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina mediante el Procedimiento general A para dar 11 mg de 428. MS (Q1) 414,2 (M)⁺.

Ejemplo 342 429

25 2-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-propan-2-ol del Ejemplo 254 (80 mg) se acopló a 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina mediante el Procedimiento general A para dar 15 mg de 429 MS (Q1) 387,2 (M)⁺.

Ejemplo 343 5-(6-(3-metoxioxetan-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-N-metilpiridin-2-amina 430

30 4-(2-Cloro-6-(3-metoxioxetan-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (74 mg) se sometió a reacción con 110 mg de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamat metil terc-butílico mediante el Procedimiento general A. El intermedio bruto se extrajo con acetato de etilo y disolución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se concentró a sequedad, luego se trató con TFA para eliminar el grupo t-butoxicarbonilo. El producto se purificó subsiguientemente por HPLC de fase inversa para dar 20,7 mg de 430. MS (Q1) 414,2 (M)⁺.

Ejemplo 344 5-(6-(3-metoxioxetan-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-N-metilpirimidin-2-amina 431

35 4-(2-Cloro-6-(3-metoxioxetan-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (74 mg) se sometió a reacción con 82 mg de metil5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilcarbamat de terc-butilo mediante el Procedimiento general A. El intermedio bruto se extrajo con acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se concentró a sequedad, luego se trató con TFA para eliminar el grupo t-butoxicarbonilo. El producto se purificó subsiguientemente por HPLC de fase inversa para dar 18,5 mg de 431. MS (Q1) 415,2 (M)⁺

Ejemplo 345 5-(6-(3-metoxioxetan-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 432

40 3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)oxetan-3-ol (221 mg, 1 eq) en 5 ml de DMF se enfrió a 0 °C y se añadió NaH (1,1 eq); La reacción se agitó subsiguientemente durante 10 minutos. Se añadió yoduro de metilo (1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó y vigiló por LCMS/TLC hasta completarse. Se añadió acetato de etilo y la mezcla de reacción se extrajo con disolución de bicarbonato. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar 221 mg de 4-(2-cloro-6-(3-metoxioxetan-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina en bruto.

4-(2-Cloro-6-(3-metoxioxetan-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (74 mg) se sometió a reacción con 72 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó subsiguientemente por HPLC de fase inversa para dar 16,9 mg de 432. MS (Q1) 401,2 (M)+

Ejemplo 346 N-metil-5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 433

5 2-Cloro-6-yodo-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (500 mg) se sometió a reacción con 288 mg de ácido 3-metilsulfonylphenilborónico mediante el Procedimiento general A para dar 445 mg de 2-Cloro-6-(3-metanosulfonyl-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

10 2-Cloro-6-(3-metanosulfonyl-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (90 mg) se sometió a reacción con 110 mg de éster de N-Boc-aminometilpiridina boronato mediante el Procedimiento general A para dar 100 mg de éster terc-butílico de ácido {5-[6-(3-metanosulfonyl-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-metil-carbámico. Una mezcla de 100 mg de éster terc-butílico de ácido {5-[6-(3-metanosulfonyl-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-metil-carbámico en 1 ml de ácido trifluoroacético y 1 ml de DCM se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 65,2 mg de 433. MS (Q1) 482,2 (M)+.

15 Ejemplo 347 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)oxetan-3-ol 434

20 4-(2,6-Diclorotieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina (450 mg) se enfrió hasta -50 °C. en THF. Se añadió gota a gota una disolución de 1,1 ml de n-BuLi 2,5 M en THF a una disolución y se agitó durante 30 minutos a -50 °C. Se añadieron 0,25 ml de oxetan-3-ona con jeringa y la reacción se agitó durante una hora, se calentó lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. El producto se purificó por columna de 12 g Isco con un gradiente de 0-60% durante 30 min. Las fracciones limpias se recogieron y concentraron para obtener 180 mg de 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)oxetan-3-ol en forma de un sólido amarillo.

3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)oxetan-3-ol (50 mg) se sometió a reacción con 47 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó posteriormente por HPLC de fase inversa para dar 24,5 mg de 434. MS (Q1) 387,2 (M)+

25 Ejemplo 348 5-(6-(2-metoxipropan-2-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-N-metilpiridin-2-amina 435

30 4-(2-Cloro-6-(2-metoxipropan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina (70 mg) se sometió a reacción con 110 mg de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de metilo terc-butílico mediante el Procedimiento general A. El intermedio bruto se extrajo con acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se concentró a sequedad, luego se trató con TFA para eliminar el grupo t-butoxicarbonilo. El producto se purificó subsiguientemente por HPLC de fase inversa para dar 12,3 mg de 435. MS (Q1) 400,2 (M)+

Ejemplo 349 5-(6-(2-metoxipropan-2-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-N-metilpirimidin-2-amina 436

35 4-(2-Cloro-6-(2-metoxipropan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina (70 mg) se sometió a reacción con 81 mg de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo terc-butílico mediante el Procedimiento general A. El intermedio bruto se extrajo con acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se concentró a sequedad, luego se trató con TFA para eliminar el grupo t-butoxicarbonilo. El producto se purificó subsiguientemente por HPLC de fase inversa para dar 29,4 mg de 436. MS (Q1) 401,2 (M)+

Ejemplo 350 5-(6-(2-metoxipropan-2-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 437

40 2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol (200 mg, 1 eq) en 5 ml de DMF se enfrió a 0 °C y se añadió NaH (1,1 eq); La reacción se agitó subsiguientemente durante 10 minutos. Se añadió yoduro de metilo (1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó y vigiló por LCMS/TLC hasta completarse. Se añadió acetato de etilo y la mezcla de reacción se extrajo con disolución de bicarbonato. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar 200 mg de 4-(2-cloro-6-(2-metoxipropan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina en bruto.

45 4-(2-Cloro-6-(2-metoxipropan-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina (70 mg) se sometió a reacción con 71 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó posteriormente por HPLC de fase inversa para dar 16 mg de 437. MS (Q1) 387,2 (M)+

Ejemplo 351 N-metil-5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 438

2-Cloro-6-yodo-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina (500 mg) se sometió a reacción con 288 mg de ácido 3-metilsulfonylphenilborónico mediante el Procedimiento general A para dar 500 mg de 2-Cloro-6-(3-metanosulfonyl-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina.

50 2-Cloro-6-(3-metanosulfonyl-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina (100 mg) se sometió a reacción con 98 mg de éster N-Boc-aminometilpiridina boronato mediante el Procedimiento general A para dar 110 mg de éster terc-butílico de ácido {5-[6-(3-Metanosulfonyl-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-metil-carbámico.

Una mezcla de 110 mg de éster terc-butílico de ácido {5-[6-(3-metanosulfonyl-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-metil-carbámico en 1 ml de ácido trifluoroacético y 1 ml de DCM se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 74 mg de 438. MS (Q1) 482,2 (M)⁺.

5 Ejemplo 352 N-metil-5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 439.

2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (500 mg) se sometió a reacción con 290 mg de ácido 3-metilsulfonyl-fenilborónico para dar 500 mg de 2-cloro-6-(3-metanosulfonyl-fenil)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

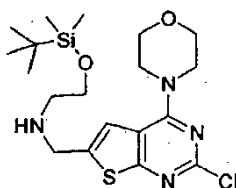
10 2-Cloro-6-(3-metanosulfonyl-fenil)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) se sometió a reacción con 98 mg de éster de N-Boc-aminometilpiridina boronato mediante el Procedimiento general A para dar 100 mg de éster terc-butílico de ácido {5-[6-(3-metanosulfonyl-fenil)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-metil-carbámico.

15 Una mezcla de 100 mg de éster terc-butílico de ácido {5-[6-(3-metanosulfonyl-fenil)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-piridin-2-il}-metil-carbámico en 1 ml de ácido trifluoroacético y 1 ml de DCM se agitó durante 1h. La mezcla de reacción se concentró. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 83 mg de 439. MS (Q1) 496,2 (M)⁺

Ejemplo 353 2-(2-(6-(metilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 440

20 2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol (75 mg) se sometió a reacción con 120 mg de metil(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo mediante el Procedimiento general A. El intermedio bruto se extrajo con acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se concentró a sequedad, luego se trató con TFA para eliminar el grupo t-butoxicarbonilo. El producto se purificó subsiguientemente por HPLC de fase inversa para dar 62,3 mg de 440. MS (Q1) 386,2 (M)⁺

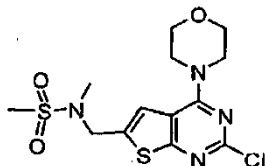
Ejemplo 354 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-hidroxi-etil)metanosulfonamida 441



25 2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído y 1-terc-butildimetilsilil 2-bromoetanol se hicieron reaccionar en el Procedimiento general B-3 por aminación reductora para dar 2-(terc-butildimetilsililoxi)-N-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)etanamina que se sulfonató con cloruro de metanosulfonylo de acuerdo con el Procedimiento general C-2 para dar N-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-N-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)metanosulfonamida.

30 N-(2-(terc-Butildimetilsililoxi)etil)-N-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)metanosulfonamida y ácido 2-aminopirimidina-5-borónico, éster pinacólico, se usaron en el Procedimiento general A por acoplamiento Suzuki para producir 441 con 65% de rendimiento después de la purificación por RP-HPLC. MS (Q1) 466,2 (M)⁺, pureza 100% por UV 254nm, 1H NMR (DMSO)

35 Ejemplo 355 N-metil-N-((2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)metanosulfonamida 442



40 2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído y metilamina se sometieron a reacción en el Procedimiento general B-3 por aminación reductora y se sulfonataron con cloruro de metanosulfonylo de acuerdo con el Procedimiento general C-2 para dar N-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida.

N-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida y ácido 2-N-metil-aminopiridina 5-borónico se usaron en el acoplamiento Suzuki del Procedimiento general para producir 442 con 65% de rendimiento

después de la purificación por RP-HPLC. MS (Q1) 450,2 (M)⁺, pureza 100% por UV 254nm, 1H NMR (DMSO)

Ejemplo 356 N-metil-5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 443

5 Se añadió yoduro de metilo (390 µl, 6,2 mmol) a una mezcla de éster pinacólico de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)pirimidina-5-borónico (1,0 g, 3 mmol) y carbonato de cesio (2,0 g, 6,2 mmol) en N,N-Dimetilformamida (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (20 ml). La mezcla se neutralizó a pH = 7 usando HCl 1N, luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron para dar 560 mg de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)metilpirimidina-5-borónico. 2-Cloro-6-(3-metanosulfonyl-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina (100 mg) se sometió a reacción con 100 mg de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)metilpirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 39,7 mg de 443. MS (Q1) 483,2 (M)⁺

Ejemplo 357 2-(2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 444

15 2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol (70 mg) se sometió a reacción con 73 mg de metil 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilcarbamato de terc-butilo mediante el Procedimiento general A. El intermedio bruto se extrajo con acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se concentró a sequedad, luego se trató con TFA para eliminar el grupo t-butoxicarbonilo. El producto se purificó subsiguientemente por HPLC de fase inversa para dar 20,6 mg de 444. MS (Q1) 387,3 (M)⁺.

Ejemplo 358 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)oxetan-3-ol 445

Seguendo el Procedimiento general del presente documento, se preparó 445. MS (Q1) 387,2 (M)⁺.

20 Ejemplo 359 5-(6-(2-Metoxipropan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-N-metilpirimidin-2-amina 446

25 4-(2-Cloro-6-(2-metoxipropan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (125 mg) se sometió a reacción con 125 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilcarbamato de metilo terc-butílico mediante el Procedimiento general A. El intermedio bruto se extrajo con acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se concentró a sequedad, luego se trató con TFA para eliminar el grupo t-butoxicarbonilo. El producto se purificó subsiguientemente por HPLC de fase inversa para dar 104 mg de 446. MS (Q1) 401,2 (M)⁺

Ejemplo 360 5-(6-(2-Metoxipropan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 447

30 2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol (250 mg, 1 eq) en 5 ml de DMF se enfrió a 0 °C y se añadió NaH (1,1 eq); La reacción se agitó subsiguientemente durante 10 minutos. Se añadió yoduro de metilo (1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó y vigiló por LCMS/TLC hasta completarse. Se añadió acetato de etilo y la mezcla de reacción se extrajo con disolución de bicarbonato. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar 250 mg de 4-(2-cloro-6-(2-metoxipropan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina bruta.

4-(2-Cloro-6-(2-metoxipropan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (125 mg) se sometió luego a reacción con 110 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó posteriormente por HPLC de fase inversa para dar 21,8 mg de 447. MS (Q1) 387,2 (M)⁺.

35 Ejemplo 361 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona 448

2-Cloro-6-yodo-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina (500 mg) se sometió a reacción con 240 mg de ácido 3-metilsulfonylfenilborónico mediante el Procedimiento general A para dar 490 mg de ácido 3-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-benzoico.

40 Ácido 3-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-benzoico (250 mg) se sometió a reacción con 1-metilpiperazina mediante el Procedimiento general C para dar 300 mg de [3-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona.

[3-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (150 mg) se acopló a 87 mg de éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 38,8 mg de 448. MS (Q1) 517,3 (M)⁺

45 Ejemplo 362 2-(2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 449

A 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina (1,095 g) en THF seco (20 ml) enfriada hasta -78 °C se le añadió nBuLi (disolución 2,5M en hexanos, 2,06 ml). Después de 2 horas, se añadió acetona (0,47 ml) y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió luego en agua y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar 2-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-propan-2-ol.

50 Se sometió a reacción 2-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-propan-2-ol con ácido 2-metoxi-5-pirimidina borónico en el Procedimiento general A. La purificación sobre sílice proporcionó 449. 400 MHz 1H NMR CDC1₃: 9,47

(s, 2H); 7,17 (s, 1H); 4,12 (s, 3H); 3,98 (t, 4H, J = 4,3Hz); 3,90 (t, 4H, J = 4,3Hz); 2,23 (s, 1H); 1,75 (s, 6H); LC-MS (m+1) = 388,07

Ejemplo 363 5-(6-((metil(2-(metilsulfonil)etil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 450

5 La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído 10 y metilamina en MeOH con reducción subsiguiente con borohidruro de sodio proporcionó (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metilamina.

(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metilamina se sometió a reflujo con metil vinil sulfona (1,1 equiv.) en MeOH durante 4 horas para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(2-metanosulfonil)etil)-metilamina.

10 (2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(2-metanosulfonil)etil)-metilamina se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina en el Procedimiento general A. La purificación sobre sílice proporcionó 450. (CDC13): 2,39 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,09 (2H, t), 3,24 (2H, t), 3,89-3,92 (4H, m), 3,93 (2H, s), 4,03-4,07 (4H, m), 5,22 (2H, br, NH2), 7,31 (1H, s), 9,30 (2H, s). (ESI+): MH+ 464,09 (100%)

Ejemplo 364 5-(6-(2-(dimetilamino)propan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 451

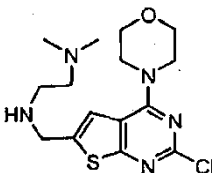
15 A una suspensión de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (5,11 g) en THF seca enfriada a -78°C se le añadió nBuLi (disolución 2,5 M en hexanos, 10,4 ml). Después de 45 minutos, se burbujeó dióxido de carbono en la disolución, y la mezcla de reacción se calentó luego lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se redujo entonces a vacío y se añadió disolución de carbonato de potasio al residuo. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se filtró. La fase acuosa se recogió luego, se acidificó (HCl, 2N) para dar un precipitado pálido que se recogió por filtración. El sólido se suspendió en metanol y se redujo a vacío para dar ácido 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (4,07 g).

25 A ácido 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (760 mg) en DMF seca (5 ml) se le añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (824 mg). Después de 1 hora, se añadieron hidrocloreuro de dimetilamina (414 mg) y trietilamina (708 µl). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar dimetilamida de ácido 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (513 mg).

30 A dimetilamida de ácido 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (513 mg) en tetrahidrofurano seco (20 ml) enfriada a -10°C se le añadió cloruro de zirconio (732 mg). Después de agitar durante 1 hora, se añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (disolución 3,0 M en éter, 3,14 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se vertió en disolución de hidróxido sódico fría, se extrajo en cloroformo, se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida para dar [1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1-metil-etil]-dimetil-amina (137 mg).

35 Se sometió a reacción [1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1-metil-etil]-dimetil-amina con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina en el Procedimiento general A. La purificación sobre sílice proporcionó 451. NMR (CDCl₃); 1,52 (6H, s), 2,33 (6H, s), 3,88-3,91 (4H, m), 4,05-4,09 (4H, m), 5,22 (2H, s, br.), 7,23 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS (ESI+) m/z 400 (MH+, 100%)

Ejemplo 365 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-(dimetilamino)etil)metanosulfonamida 452



40 2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído y N,N'-dimetilaminoetilenamina se sometieron a reacción de acuerdo con el Procedimiento general B-3 para producir el intermedio N1-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N2,N2-dimetiletano-1,2-diamina, que se sulfoniló para dar N-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-(dimetilamino)etil)metanosulfonamida.

45 Se sometió a reacción N-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-(dimetilamino)etil)metanosulfonamida con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico, éster pinacólico, de acuerdo con el Procedimiento general A para producir 452 con 45% de rendimiento después de la purificación por RP-HPLC. MS (Q1) 493,2 (M)+, pureza 95,46% por UV 254nm, 1H NMR (DMSO)

Ejemplo 366 2-(2-(2-(Metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 453

5 2-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol (40 mg) se sometió a reacción con 51 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilcarbamato de metil terc-butilo mediante el Procedimiento general A. El intermedio bruto se extrajo con acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se concentró a sequedad, luego se trató con TFA para eliminar el grupo t-butoxicarbonilo. El producto se purificó subsiguientemente por HPLC de fase inversa para dar 28,8 mg de 453. MS. (Q1) 387,2 (M)+.

Ejemplo 367 5-(5-metil-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 454

10 2-Cloro-5-metil-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina en el Procedimiento general A. La purificación sobre sílice proporcionó 454. NMR (CDCl₃): 2,52 (3H, s), 3,52-3,55 (4H, m), 3,91-3,94 (4H, m), 5,26 (2H, s, br.), 6,99 (1H, s), 9,31 (2H, s). MS (ESI+) m/z 329 (MH+, 100%)

Ejemplo 368 5-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 455

15 La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído 10 y N-(2-metoxietil)metilamina usando condiciones de aminación reductora convencionales proporcionó (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(2-metoxi-etil)-metil-amina.

(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(2-metoxi-etil)-metilamina se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina en el Procedimiento general A. La purificación sobre sílice proporcionó 455. NMR (CDC13): 2,42 (3H, s), 2,74 (2H, t), 3,39 (3H, s), 3,58 (2H, t), 3,87-3,91 (4H, m), 3,93 (2H, s), 4,03-4,06 (4H, m), 5,24 (2H, br), 7,28 (1H, s), 9,30 (2H, s). (ESI+): MH+ 516,14 (75%)

20 Ejemplo 369 N1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N1,N3,N3-trimetilpropano-1,3-diamina 456

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído 10 y N,N,N'-trimetil-1,3-propano-diamina, usando condiciones de aminación reductora convencionales, proporcionó N-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina.

25 N-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno [3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina en el Procedimiento general A. La purificación sobre sílice proporcionó 456. NMR (CDC13): 1,72-1,76 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,32-2,36 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,51-2,56 (2H, m), 3,84 (2H, s), 3,88-3,91 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 5,24 (2H, br), 7,27 (1H, s), 9,30 (2H, s) (ESI+): MH+443,21 (10%)

30 Ejemplo 370 1-(((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-2-metilpropan-2-ol 457

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído 10 e hidrocloreuro de sarcosina etil éster, usando condiciones de aminación reductora convencionales, proporcionó éster etílico de ácido [(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-amino]-acético.

35 Se sometió a reacción éster etílico de ácido [(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-amino]-acético con bromuro de metilmagnesio (2,5 equiv.) en THF seco a temperatura ambiente para dar 1-[(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-amino]-2-metil-propan-2-ol.

40 Se sometió a reacción 1-[(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-amino]-2-metil-propan-2-ol con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina en el Procedimiento general A. La purificación sobre sílice proporcionó 457. NMR (CDC13): 1,27 (6H, s), 2,47 (3H, s), 2,58 (2H, s), 2,73 (1H, br. S), 3,89-3,93 (4H, m), 4,01 (2H, s), 4,03-4,06 (4H, m), 5,25 (2H, br), 7,29 (1H, s), 9,31 (2H, s). (ESI+): MH+ 430,19 (70%)

Ejemplo 371 5-(6-((3-metoxipropilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 458

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído 10 y 3-metoxipropilamina, usando condiciones de aminación reductora convencionales, proporcionó (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(3-metoxi-propil)-amina.

45 (2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(3-metoxi-propil)-amina se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina mediante el Procedimiento general A. La purificación sobre sílice proporcionó 458. NMR (CDC13): 1,82-1,90 (2H, m), 2,86 (2H, t), 3,36 (3H, s), 3,49-3,53 (2H, t), 3,87-3,91 (4H,m), 4,03-4,07 (4H, m), 4,16 (2H, s), 5,23 (2H, br, NH2), 7,31 (1H, s), 9,31 (2H, s). (ESI+): MH+ 416,16 (20%)

50 Ejemplo 372 (5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-3-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona 459

Se sometió a reacción ácido 5-[2-(2-amino-pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-nicotínico (60

mg) con 4-hidroxipiperazina mediante el Procedimiento general C. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 19,5 mg de 459. MS (Q1) 533,2 (M)⁺

Ejemplo 373 5-(6-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 460

5 La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído 10 y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, usando condiciones de aminación reductora convencionales, proporcionó 2-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina.

10 2-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina en el Procedimiento general A. La purificación sobre sílice proporcionó 460. 400 Mz 1H NMR CDC13: 9,21 (s, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,11 (m, 3H); 6,98 (d, 1H, J = 7,2Hz); 4,00 (t, 4H+2H, J = 4,7Hz); 3,84 (t, 4H, J = 4,8Hz); 3,76 (s, 2H); 2,93 (t, 2H, J = 5,6Hz); 2,86 (t, 2H, J = 5,6Hz); LC-MS (m+1) = 460,21

Ejemplo 374 5-(6-(((2,4-difluorobencil)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 461

15 (2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metilamina se sometió a reacción con 2,4-difluorobenzaldehído, usando condiciones de aminación reductora convencionales. El material bruto resultante se trituroó con éter dietílico y metanol para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)(2,4-difluorobencil)metil-amina en forma de un sólido (100% de rendimiento).

20 (2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)(2,4-difluoro-bencil)metil-amina se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento general A. El sólido resultante se trituroó con éter dietílico y metanol para dar 461 como un sólido (100% de rendimiento). NMR (CDCL3, 400 MHz), 2,34 (3H, s), 3,70 (2H, s), 3,88 (2H, s), 3,91 (4H, t, J = 4,8), 4,06 (4H, t, J = 4,8), 5,25 (2H, s), 6,81-6,87 (1H, m), 6,89-6,94 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,42-7,48 (1H, m), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH⁺=484

Ejemplo 375 5-(6-((bencil(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 462

25 (2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metilamina se sometió a reacción con benzaldehído, usando condiciones de aminación reductora convencionales. El material bruto resultante se trituroó con éter dietílico y metanol para dar bencil-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-amina en forma de un sólido (72% de rendimiento).

30 Bencil(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil-amina se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento general A. El sólido resultante se trituroó con éter dietílico y metanol para dar 462 como un sólido (100% de rendimiento). NMR (CDCL3, 400 MHz), 2,34 (3H, s), 3,67 (2H, s), 3,85 (2H, s), 3,91 (4H, t, J = 4,8), 4,07 (4H, t, J = 4,8), 5,24 (2H, s), 7,28-7,32 (2H, m), 7,36-7,42 (4H, m), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH⁺ = 448

Ejemplo 376 (4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-clorofenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona 463

35 2-Cloro-6-yodo-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (500 mg) se sometió a reacción con 309 mg de ácido 3-cloro-4-metoxicarbonil-fenilborónico, y luego se acopló a 348 mg de éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general B para dar 550 mg de ácido 4-[2-(2-Amino-pirimidin-5-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-benzoico.

40 Se sometió a reacción ácido 4-[2-(2-amino-pirimidin-5-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-benzoico (80 mg) con 4-hidroxipiperidina mediante el Procedimiento general C. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 18 mg de 463. MS (Q1) 552,2 (M)⁺

Ejemplo 377 (4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-clorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona 464

45 Se sometió a reacción ácido 4-[2-(2-amino-pirimidin-5-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-benzoico (80 mg) con 1-metilpiperizina mediante el Procedimiento general C. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 20,1 mg de 464. MS (Q1) 551,2 (M)⁺

Ejemplo 378 N-metil-5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 465

50 A una mezcla de 5-[6-(3-metanosulfonil-fenil)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-pirimidin-2-ilamina 231 (80 mg, 0,1 mmol) en N-metilpirrolidinona (2 ml, 20 mmol) se le añadió yoduro de metilo (11 µl, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se añadieron 0,5 equiv. adicionales de yoduro de metilo y se agitó hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se evaporó. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 12,1 mg de 465. MS (Q1) 496,2 (M)⁺

Ejemplo 379 N,N-dimetil-5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 466

2-Cloro-6-(3-metanosulfonil-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (50 mg) se sometió a reacción con 35 mg de éster pinacólico de ácido 2,2-dimetilamino-pirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 16,4 mg de 466. MS (Q1) 511,2 (M)⁺

5 Ejemplo 380 (4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiofen-2-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona 467

10 2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (500 mg) se sometió a reacción con 239 mg de ácido 2-carboxitiofeno-4-borónico. El producto se acopló a 267 mg de éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general B para dar 460 mg de ácido 4-[2-(2-amino-pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-tiofeno-2-carboxílico.

Se sometió a reacción ácido 4-[2-(2-amino-pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-tiofeno-2-carboxílico (80 mg) con 4-hidroxipiperidina mediante el Procedimiento general C. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 30,4 mg de 467. MS (Q1) 538,2 (M)⁺

15 Ejemplo 381 (4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiofen-2-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona 468

Se sometió a reacción ácido 4-[2-(2-amino-pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-tiofeno-2-carboxílico (80 mg) con 1-metilpiperazina mediante el Procedimiento general C. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 37 mg de 468. MS (Q1) 537,2 (M)⁺.

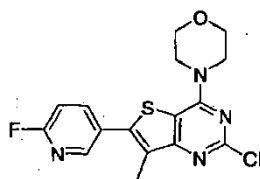
20 Ejemplo 382 (4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiofen-2-il)(morfolino)metanona 469

Se sometió a reacción ácido 4-[2-(2-amino-pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-tiofeno-2-carboxílico (80 mg) con morfolina mediante el Procedimiento general C. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 16,4 mg de 469. MS (Q1) 524,2 (M)⁺

Ejemplo 383 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil piperidina-1-carboxilato 470

25 Se sometió a reacción 2-cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) con 92 mg de éster pinacólico de ácido 4-(piperidina-1-carbonilo)fenilborónico. Tras completar, se acopló a 62 mg de éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 17,5 mg de 470. MS (Q1) 532,2 (M)⁺

30 Ejemplo 384 5-(7-metil-4-morfolino-6-(6-(S,S-dioxo-tiomorfolino)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 471



35 2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (1 eq), ácido 2-fluoro-5-piridinaborónico (1,1 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq) en disolución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo se calentaron a 100 °C en un reactor de microondas sellado durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, luego el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el intermedio 4-(2-cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina. MS (Q1) 365 (M)⁺

40 2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con 1,1-dióxido de tiomorfolina mediante el Procedimiento general G para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, el correspondiente intermedio, que luego se sometió al Procedimiento general G nuevamente con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq) en disolución acuosa 1M de KOAc (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo y se calentó a 130-150 °C en un reactor de microondas sellado durante 7-20 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 22 mg de 471. MS (Q1) 539 M⁺

45 Ejemplo 385 5-(6-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 472

4-(2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina se sometió a reacción con (2S,6R)-2,6-

dimetilmorfolina mediante el Procedimiento general H para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, el correspondiente intermedio, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq) en disolución acuosa 1M de KOAc (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo, y se calentó a 130-150 °C en un reactor de microondas sellado durante 7-20 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 8 mg de 472. MS (Q1) 505 (M⁺)

Ejemplo 386 5-(4-morfolino-7-(tiazol-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 473

1H-Tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (3 g, 18 mmol) se suspendió en ácido acético glacial (90 ml) y se calentó a 80°C antes de añadir gota a gota bromo (10,80 g, 3,23 ml, 63 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C por otras 4 horas antes de verter en agua (~1 L) y el precipitado blanco se recogió y secó para dar 7-bromo-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (3,92 g, 88%).

Se suspendió 7-bromo-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (3,92 g, 15,87 mmol) en oxicluro de fósforo puro (50 ml) y se sometió a reflujo durante una noche. La disolución de reacción enfriada se vertió en hielo-agua agitada vigorosamente antes de extraer en DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 7-bromo-2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina (4,11g, 91%).

7-Bromo-2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina (4,10 g, 14,44 mmol) se suspendió en metanol (100 ml), a esto se le añadió morfolina (3,15 ml, 36,10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua a la disolución y el precipitado blanco resultante se filtró y secó para dar 7-bromo-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (4,11 g, 85%).

Una suspensión de 7-bromo-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (116 mg, 0,35 mmol), 5-tributilstannanil tiazol (130 mg, 0,35 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,017 mmol) en DMA anhidra se calentó en un microondas a 150°C durante 15 min. La reacción en bruto se cargó en un cartucho SCX pre-acondicionado, lavando el cartucho con metanol y diclorometano antes de eluir con amoníaco 7N en metanol para dar el material bruto. Esto se purificó en sílice usando acetato de etilo como el eluyente para dar 2-cloro-4-morfolin-4-il-7-tiazol-5-il-tieno[3,2-d]pirimidina en forma de un sólido blanco (93 mg, 80%). La LCMS confirmó la reacción en el bromo. MS:(ESI+): MH⁺ = 339

2-Cloro-4-morfolin-4-il-7-tiazol-5-il-tieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina según el procedimiento A. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando 5% metanol/acetato de etilo como el eluyente para dar 473 en forma de un sólido (39% de rendimiento). NMR (CDCl₃, 400 MHz), 3,84 (4H, t, J = 5,2), 4,01 (4H, t, J = 5,2), 4,66 (2H, br s), 6,54 (1H, d, J = 8,4), 7,88 (1H, s), 8,52 (1H, dd, J = 8,4, 2,0), 8,54 (1H, s), 8,80 (1H, s), 9,20 (1H, d, J = 2,0). MS: (ESI+): MH⁺ = 397, M+MeCN = 438

Ejemplo 387 5-(4-morfolino-7-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 474

7-Bromo-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con ácido piridina-3-borónico de acuerdo con el Procedimiento general A. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando 5% metanol/acetato de etilo como el eluyente para dar 2-cloro-4-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-tieno[3,2-d]pirimidina en forma de un sólido (39% de rendimiento).

2-Cloro-4-morfolin-4-il-7-piridin-3-il-tieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento general A. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando 5% metanol/acetato de etilo como el eluyente para dar 474 en forma de un sólido (78% rendimiento). NMR (CDCl₃, 400 MHz), 3,94 (4H, t, J = 5,2), 4,12 (4H, t, J = 5,2), 5,23 (2H, s), 7,47-7,44 (1H, m), 7,95 (1H, s), 8,50-8,52 (1H, m), 8,65 (1H, dd, J = 4,8, 1,6), 9,14 (1H, d, J = 2), 9,34 (2H, s). MS: (ESI+): MH⁺ = 393, M+MeCN = 433

Ejemplo 388 5-(4-morfolino-7-(tiofen-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 475

Se sometió a reacción 7-bromo-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina con ácido 2-tiofenoborónico de acuerdo con el Procedimiento general A. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna rápida usando 5% metanol/acetato de etilo como el eluyente para dar 2-cloro-4-morfolin-4-il-7-tiofen-2-il-tieno[3,2-d]pirimidina en forma de un sólido (39% de rendimiento). La M/z confirmó la reacción en el bromo.

2-Cloro-4-morfolin-4-il-7-tiofen-2-il-tieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento general A. El sólido resultante se purificó por cromatografía dirigida a masas para dar 475 en forma de un sólido (1% rendimiento). NMR (CDCl₃, 400 MHz), 3,93 (4H, t, J = 5,2), 4,10 (4H, t, J = 4,8), 5,25 (2H, br s), 7,17-7,19 (1H, m), 7,41-7,43 (1H, m), 7,89-7,91 (2H, m), 9,45 (2H, s). MS: (ESI+): MH⁺ = 397, M+MeCN = 438

Ejemplo 389 N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)fenil)metanosulfonamida 476

7-Bromo-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con N-[3-(4,4,5,5-tetrametil-

[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanosulfonamida de acuerdo con el Procedimiento general A para dar N-[3-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)-fenil]metanosulfonamida. La M/z confirmó la reacción en el bromo.

5 N-[3-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-7-il)-fenil] metanosulfonamida se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento general A. El sólido resultante se purificó por cromatografía dirigida a masas para dar 476 en forma de un sólido (12% rendimiento). NMR (CDC13, 400 MHz), 3,07 (3H, s), 3,74-3,75 (4H, m), 3,78-3,79 (4H, m), 5,56 (2H, s), 7,33-7,34 (1H, m), 7,42-7,44 (1H, m), 7,65-7,67 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,20 (1H, s), 9,07 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 484

Ejemplo 390 5-(7-(3-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 477

10 7-Bromo-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con 2-(3-metanosulfonil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 2-cloro-7-(3-metanosulfonil-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina. La M/z confirmó la reacción en el bromo.

15 2-Cloro-7-(3-metanosulfonil-fenil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento general A. El sólido resultante se purificó por cromatografía dirigida a masas para dar 477 en forma de un sólido (62% de rendimiento). NMR (CDC13, 400 MHz), 3,28 (3H, s), 3,82 (4H, t, J = 4,4), 4,05 (4H, t, J = 4,4), 7,11 (2H, s), 7,82 (1H, t, J = 7,6), 7,94-7,96 (1H, m), 8,39-8,41 (1H, m), 8,75 (1H, s), 9,10 (1H, t, J = 2,0), 9,22 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 469, M+MeCN = 510

Ejemplo 391 N1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N1,N2,N2-trimetiletano-1,2-diamina 478

20 La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído 10 y N,N,N'-trimetiletildiamina, usando condiciones de aminación reductora convencionales, proporcionó N-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina.

25 N-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina mediante el Procedimiento general A. La purificación sobre sílice proporcionó 478. (CDC13): 1,92 (6H, s), 2,05 (3H, s), 2,13-2,18 (2H, m), 2,26-2,31 (2H, m), 3,53-3,56 (4H, m), 3,56 (2H, s), 3,69-3,72 (4H, m), 4,88 (2H, br, NH₂), 6,96 (1H, s), 8,96 (2H, s) (ESI+): MH+ 429,2 (15%)

Ejemplo 392 (2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(3-(metilsulfonil)fenil)metanona 479

30 A una disolución de ácido 3-(metiltio)benzoico (2,00 g) en DMF (30 ml) se le añadió carbonildiimidazol (3,87 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadieron trietilamina (3,31 ml) y N,O-dimetilhidroxilamina (3,48 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo en acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 40 ml), se secó (MgSO₄), se redujo a vacío y se purificó en sílice para dar N-metoxi-N-metil-3-metilsulfanilbenzamida en forma de un aceite amarillo.

35 A una disolución de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (550 mg) en THF (10 ml) a -78 °C se le añadió n-butil-litio (1,04 ml de disolución 2,5 m en hexanos). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y luego se añadió N-metoxi-N-metil-3-metilsulfanil-benzamida (546 mg). La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 4 h y luego se inactivó con agua (20 ml). El producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (MgSO₄), se redujeron a vacío y se purificaron sobre sílice para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(3-metilsulfanil-fenil)-metanona en forma de un sólido blanco.

40 A una disolución de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(3-metilsulfanil-fenil)-metanona (450 mg) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se le añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (498 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó con disolución de tiosulfato sódico acuoso (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron (MgSO₄), se redujeron a vacío y se purificaron sobre sílice para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(3-metanosulfonil-fenil)-metanona en forma de un sólido blanquecino.

45 (2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(3-metanosulfonil-fenil)-metanona se sometió a reacción con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. La purificación sobre sílice proporcionó 479. NMR: (DMSO): 3,39 (3 H, s, Me), 3,87-3,89 (4 H, m), 4,08-4,10 (4 H, m), 7,18 (2 H, s, NH), 8,03 (1 H, s, Ar), 8,22-8,24 (4 H, m, Ar) y 9,18 (1 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ 497,07

Ejemplo 393 (2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(4-(metilsulfonil)fenil)metanona 480

50 A una disolución de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (550 mg) en THF (10 ml), a -78 °C, se le añadió n-butil-litio (1,04 ml de disolución 2,5 m en hexanos). Después de agitar a -78 °C durante 1 h, se le añadió 4-(metiltio) benzaldehído (0,34 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió luego en agua y el sólido se filtró y se secó al aire para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(4-metilsulfanil-fenil)-metanol.

A una disolución de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(4-metilsulfanil-fenil)-metanol (450 mg) en diclorometano (20 ml), a 0 °C, se le añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (498 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó con disolución acuosa de tiosulfato sódico (30 ml) y se extrajo en diclorometano (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron (MgSO₄), se redujeron a vacío y se purificaron sobre sílice para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(4-metanosulfonil-fenil)-metanol en forma de un sólido blanquecino.

A una disolución de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(4-metanosulfonil-fenil)-metanol (200 mg) en diclorometano (10 ml) se le añadió óxido de N-metilmorfolina (160 mg) y se activó fresco con tamices moleculares 4 Å. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió TPAP (16 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se redujo a vacío. La purificación sobre sílice proporcionó (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(4-metanosulfonil-fenil)-metanona.

(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(4-metanosulfonil-fenil)-metanona se sometió a reacción con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. La purificación sobre sílice proporcionó 480. NMR: (CDCl₃): 2,58-2,60 (4 H, m), 2,73 (3 H, s, Me), 3,20-3,23 (4 H, m), 3,76 (2 H, s), 3,82-3,85 (4 H, m), 3,91-3,93 (4 H, m), 7,10 (1 H, s, Ar), 7,32-7,35 (1 H, m, Ar), 7,36 (2 H, t, J 6,5, Ar), 7,61-7,64 (2 H, m, Ar), 8,81 (2 H, dd, J 2,0 y 9,0, Ar) y 9,53 (1 H, d, J 2,0, Ar)._MS: (ESI+): MH+ 551,22

Ejemplo 394 (2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(3-(metilsulfonil)fenil)metanol 481

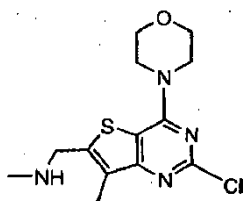
A una disolución de [2-(2-amino-pirimidin-5-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il](3-metanosulfonil-fenil)-metanona 479 (50 mg) en metanol (6 ml) se le añadió borohidruro de sodio (4 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y disolución saturada acuosa de carbonato sódico (10 ml), y el sólido se filtró y secó al aire para dar 481. NMR: (CDCl₃): 3,10 (3 H, s, Me), 3,15-3,17 (1 H, m, CH), 3,87-3,90 (4 H, m), 4,01-4,04 (4 H, m), 5,24 (2 H, s, NH), 6,27 (1 H, s, OH), 7,27 (1 H, s, Ar), 7,63 (1 H, t, J 7,8, Ar), 7,79 (1 H, d, J 7,8, Ar), 7,95 (1 H, dt, J 7,8 y 1,5, Ar), 8,14 (1 H, d, J 1,5, Ar) y 9,25 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ 499,10

Ejemplo 395 5-(6-((2-metoxietilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 482

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído 10 y 2-metoxietilamina, usando condiciones de aminación reductora convencionales, proporcionó (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(2-metoxi-etil)-amina.

(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(2-metoxi-etil)-amina se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina mediante el Procedimiento general A. La purificación sobre sílice proporcionó 482. NMR (CDC13): 2,90 (2H, t), 3,40 (3H, s), 3,56 (2H, t), 3,87-3,91 (4H, m), 4,03-4,07 (4H, m), 4,17 (2H, s), 5,12 (2H, br, NH2), 7,29 (1H, s), 9,30 (2H, s). (ESI+): MH+ 402,17 (10%)

Ejemplo 396 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,3,3-trimetilbutanamida 483



1-(2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina se sometió a reacción con acetilcloruro de t-butilo mediante el Procedimiento general B-4 para dar N-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,3,3-trimetilbutanamida, que se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina conforme al Procedimiento general A para dar 117,8 mg de 483 (25% de rendimiento en las dos etapas).

Ejemplo 397 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,3-dimetilbutanamida 484

1-(2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina se sometió a reacción con cloruro de isovalerilo mediante el Procedimiento general B-4. El intermedio de butanamida acilado se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina conforme al Procedimiento general A para dar 195,3 mg de 484 (38% de rendimiento en dos etapas).

Ejemplo 398 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpivalamida 485

1-(2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina se sometió a reacción con cloruro de pivaloilo mediante el Procedimiento general B-4 para dar el intermedio de amida, seguido de reacción con 5-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina conforme al Procedimiento general A para dar 180 mg de 485 (35% de rendimiento en las dos etapas).

Ejemplo 399 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilciclopropanocarboxamida 486

- 5 1-(2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina se sometió a reacción con cloruro de ciclopropano carbonilo mediante el Procedimiento general B-4 para dar el intermedio de ciclopropanamida, seguido de la reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina conforme al Procedimiento general A para dar 89 mg de 486 (18% de rendimiento en ambas etapas).

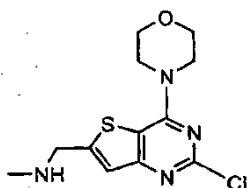
Ejemplo 400 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpropionamida 487

- 10 1-(2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina se sometió a reacción con cloruro de propionilo mediante el Procedimiento general B-4 para dar el intermedio de propionamida, seguido de reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina conforme al Procedimiento general A para dar 108,8 mg de 487 (23% de rendimiento en ambas etapas).

Ejemplo 401 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilisobutiramida 488

- 15 1-(2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina se sometió a reacción con cloruro de isobutirilo mediante el Procedimiento general B-4 para dar el intermedio de isobutiramida, seguido de reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina conforme al Procedimiento general A para dar 138,2 mg de 488 (28% de rendimiento en ambas etapas).

- 20 Ejemplo 402 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilciclopropanocarboxamida 489



- 25 1-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina se sometió a reacción con cloruro de ciclopropano carbonilo mediante el Procedimiento general B-4 para dar el intermedio de ciclopropilamida, seguido de la reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina conforme al Procedimiento general A para dar 72 mg de 489 (25% de rendimiento en ambas etapas).

Ejemplo 403 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpropionamida 490

- 30 1-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina se sometió a reacción con cloruro de propionilo mediante el Procedimiento general B-4 para dar el intermedio de propionamida, seguido de reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina conforme al Procedimiento general A para dar 45,5 mg de 490 (16% de rendimiento en ambas etapas).

Ejemplo 404 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilisobutiramida 491

- 35 1-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina se sometió a reacción con cloruro de propionilo mediante el Procedimiento general B-4 para dar el intermedio de isopropilamida, seguido de reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina conforme al Procedimiento general A para dar 24,7 mg de 491 (9% de rendimiento en ambas etapas).

Ejemplo 405 (2-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metanol 492

(2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metanol (100 mg) se sometió a reacción con 71 mg de pinacol de ácido 2-(dimetilamino)pirimidin-5-il-5-borónico mediante el Procedimiento general A y se purificó por HPLC de fase inversa para dar 492. MS (Q1) 373,2 (M)+.

- 40 Ejemplo 406 5-(7-metil-6-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofen-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 493

2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (500 mg) se sometió a reacción con 220 mg de ácido 2-formil tiofeno-4-borónico mediante el Procedimiento general A para dar 4-(2-Cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-tiofeno-2-carbaldehído (382 mg, 80%).

- 45 4-(2-Cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-tiofeno-2-carbaldehído (100 mg) se sometió a reacción con

1-metilpiperazina mediante el Procedimiento general D para dar 2-Cloro-7-metil-6-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiofen-3-il]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

5 2-Cloro-7-metil-6-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiofen-3-il]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (130 mg) se sometió a reacción con 74 mg de éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 7,7 mg de 493. MS (Q1) 523,2 (M)⁺

Ejemplo 407 1-((4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno [3,2-d]pirimidin-6-il)tiofen-2-il)metil)pirrolidin-3-ol 494

10 4-(2-Cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-tiofen-2-carbaldehído (100 mg) se sometió a reacción con 3-pirrolidinol mediante el Procedimiento general D para dar 1-[4-(2-Cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-tiofen-2-ilmetil]-pirrolidin-3-ol.

1-[4-(2-Cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-tiofen-2-ilmetil]-pirrolidin-3-ol (120 mg) se sometió a reacción con 74 mg de éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 33,3 mg de 494. MS (Q1) 510,2 (M)⁺

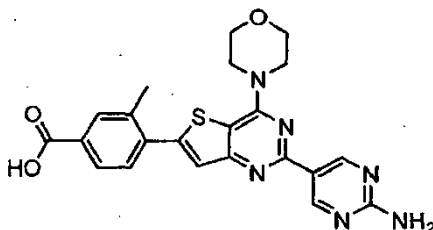
Ejemplo 408 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-hidroxi-etil)-3-metilbenzamida 495

15 2-Cloro-6-yodo-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (500 mg) se sometió a reacción con 398 mg de éster metílico de ácido 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico mediante el Procedimiento general A para dar 450 mg de éster metílico de ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-3-metil-benzoico.

20 Se sometió a reacción éster metílico de ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-3-metil-benzoico (450 mg) con 296 mg de éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A para dar 370 mg de ácido 4-[2-(2-Amino-pirimidin-5-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-3-metil-benzoico.

Se sometió a reacción con ácido 4-[2-(2-amino-pirimidin-5-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-3-metil-benzoico (60 mg) con etanolamina mediante el Procedimiento general C. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 17,9 mg de 495. MS (Q1) 492,2 (M)⁺

25 Ejemplo 409 (4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona 496



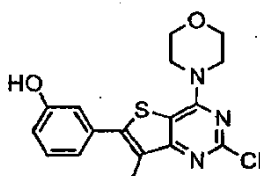
Se sometió a reacción con ácido 4-[2-(2-amino-pirimidin-5-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-3-metil-benzoico (60 mg) 4-hidroxipiperidina mediante el Procedimiento general C. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 21,6 mg de 496. MS (Q1) 532,2 (M)⁺

30 Ejemplo 410 (4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)(morfolino)metanona 497

Se sometió a reacción con ácido 4-[2-(2-amino-pirimidin-5-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-3-metil-benzoico (60 mg) con morfolina mediante el Procedimiento general C. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 24,8 mg de 497. MS (Q1) 518,2 (M)⁺.

Ejemplo 411 2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenoxi)etanol 498

35 2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (500 mg) se sometió a reacción con 192 mg de ácido 3-hidroxibencenoborónico mediante el Procedimiento general A para dar 3-(2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-fenol (412 mg, 90%).



A una mezcla de 3-(2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-fenol (80 mg, 0,22 mmol) y carbonato de cesio (216 mg, 0,66 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 2-cloroetanol (30 μ l, 0,44 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 90 mg de 2-[3-(2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-fenoxi]-etanol.

2-[3-(2-Cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-phenoxi]-etanol (90 mg) se sometió a reacción con 59 mg de éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 33,4 mg de 498. MS (Q1) 465,2 (M)⁺

Ejemplo 412 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-7-il)prop-2-in-1-ol 499

Una disolución de tolueno (0,6 ml) y diisopropil amina (0,6 ml) que contenía 4-(2-cloro-7-yodotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (150 mg, 0,4 mmol), yoduro de cobre (I) (4 mg), alcohol propargílico (3,2 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (15 mg) se calentó en un reactor de microondas sellado a 120 °C durante 30 min. La disolución resultante se concentró a vacío. El material de reacción bruto se utilizó en un acoplamiento Suzuki con (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina de acuerdo con Suzuki del Procedimiento general para dar 499 (5 mg) después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 369 (M)⁺

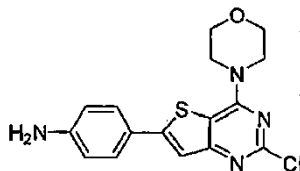
Ejemplo 413 2-metoxi-N-(5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida 500

A una disolución de 5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 232 (50 mg, 0,1 mmol) en DMF (1 ml) y piridina (1 ml) se le añadió cloruro de 2-metoxiacetilo (2,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó en un reactor de microondas sellado a 200 °C durante 15 min. El material bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 500 (14 mg). MS (Q1) 554 (M)⁺

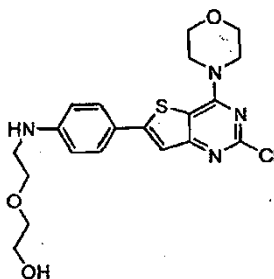
Ejemplo 414 2-(2-metoxietoxi)-N-(5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida 501

A una disolución de 5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina 232 (50 mg, 0,1 mmol) en DMF (1 ml) y piridina (1 ml) se le añadió cloruro de 2-(metoximetoxi)acetilo (2,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó en un reactor de microondas sellado a 200 °C durante 15 min. El material bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 501 (18 mg). MS (Q1) 598 (M)⁺

Ejemplo 415 2-(2-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilamino)etoxi)etanol 502



2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (1 eq), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,1 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq) en disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo se calentaron a 100 °C en un reactor de microondas sellado durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, luego el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)anilina. MS (Q1) 347 (M)⁺



4-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)anilina (1,0 eq), 2-(2-cloroetoxi)etanol (1,1 eq), carbonato de potasio (1,1 eq) y yoduro de potasio (1,1 eq) en acetonitrilo 0,25M se calentaron a 190 °C en un reactor de microondas sellado durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se concentró y luego el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 2-(2-(4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilamino)etoxi)etanol. MS (Q1) 435 (M)⁺

2-(2-(4-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilamino)etoxi)etanol (1,0 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq) en disolución acuosa 1M de KOAc (3 eq) y el volumen equivalente de acetonitrilo se calentaron a 130 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar, después de la purificación por HPLC, 11 mg de 502. MS (Q1) 494 (M⁺)

Ejemplo 416 5-(4-morfolino-6-(4-(2-morfolinoetilamino)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 503

4-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)anilina (1,0 eq), sal de hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (1,0 eq), carbonato de potasio (2,2 eq) y yoduro de potasio (1,1 eq) en acetonitrilo 0,25 M se calentaron a 190 °C en un reactor de microondas sellado durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se concentró, luego el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 4-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-morfolinoetil)anilina. MS (Q1) 460 (M⁺)

4-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-morfolinoetil)anilina (1,0 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq) en disolución acuosa 1M de KOAc (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo se calentaron a 135 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar, después de la purificación por HPLC, 9 mg de 503. MS (Q1) 519 (M⁺)

Ejemplo 417 5-(7-metil-4-morfolino-6-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 504

A una mezcla de 3-(2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-fenol (70 mg, 0,19 mmol) y carbonato de cesio (252 mg, 0,77 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (72 mg, 0,39 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 90 mg de 2-Cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-6-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-tieno[3,2-d]pirimidina.

2-Cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-6-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-tieno[3,2-d]pirimidina (90 mg) se sometió a reacción con 50 mg de éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 53,7 mg de 504. MS (Q1) 534,2 (M⁺)

Ejemplo 418 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenol 505

3-(2-Cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-fenol (60 mg) se sometió a reacción con 44 mg de éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 29 mg de 505. MS (Q1) 421,2 (M⁺)

Ejemplo 419 N-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)encil)metanosulfonamida 506

2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) se sometió a reacción con 64 mg de ácido 4-metanosulfonilaminometil fenil borónico. El producto luego se acopló a 67 mg de éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 5,2 mg de 506. MS (Q1) 512,2 (M⁺)

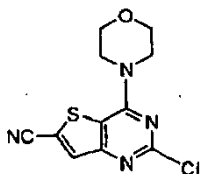
Ejemplo 420 2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-1-morfolinoetanona 507

Se sometió a reacción ácido 2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acético (70 mg) con morfolina mediante el Procedimiento general C. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 27,2 mg de 507. MS (Q1) 532,2 (M⁺)

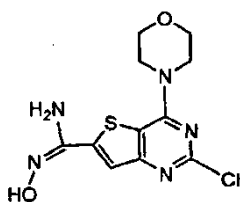
Ejemplo 421 2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-N-(2-hidroxi)etil)acetamida 508

Se sometió a reacción ácido 2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acético (70 mg) con etanolamina mediante el Procedimiento general C. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 18,4 mg de 508. MS (Q1) 506,2 (M⁺)

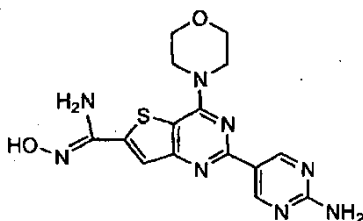
Ejemplo 422 5-(6-(5-(2-aminopropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
509



5 A una disolución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (1,0 g, 2,62 mmol) en 10 ml de DMF anhidra se le añadieron 1,0 eq. de $Zn(CN)_2$ y 0,10 eq. de tetrakis(trifenilfosfina) paladio. La reacción se calentó rápidamente en el Emrys Optimizer a 150° C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró hasta un residuo sólido. El material bruto se dispuso en sílice y se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con un gradiente de 1 a 10% MeOH en DCM para dar 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo con 60% de rendimiento. MS (Q1) 279,1, 281,2 (M) +



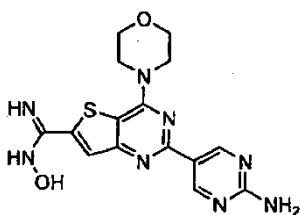
10 Una suspensión de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbonitrilo (0,35 mmol) y 2 eq. de $H_2NOH \cdot HCl$ en 1,5 ml de DCM/EtOH (1/1) se calentó a 60 C durante varios minutos y luego se añadieron 2,3 eq. de TEA. La reacción se vigiló por LC/MS para la desaparición del material de partida. Después de 4 horas, la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se recogió 2-cloro-N'-hidroxi-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboximidamida por filtración a vacío como un precipitado. No se efectuó purificación adicional. Rendimiento = 80%. MS (Q1) 314,0, 316,1 (M) +



20 Un vial de reacción se cargó con 2-cloro-N'-hidroxi-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboximidamida (0,16 mmol) y 1,25 eq. de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico, éster pinacólico, y se sometió a reacción de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 2-(2-aminopirimidin-5-il)-N'-hidroxi-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboximidamida en forma de un precipitado con 90% de rendimiento. MS (Q1) 359,1 (M)+

25 Una disolución de ácido Boc-aminoisobutírico (0,402 mmol) en 1,5 ml de DMF anhidra se trató con 2,0 eq. de CDI durante ~1 hora. Después se añadió 1,0 eq. de 2-(2-aminopirimidin-5-il)-N'-hidroxi-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboximidamida en porciones en forma de un sólido. Esta reacción se agitó a temperatura ambiente por más de 1 hora, luego se calentó rápidamente en un microondas Emrys Optimizer a 150 °C durante 10 minutos para dar el producto deseado. La amina se desprotegió por tratamiento con TFA usando condiciones estándar para dar 509, que se aisló con 60% de rendimiento después de la purificación por RP-HPLC. MS (Q1) 440,2 (M)+, pureza 92,97% por UV 254nm, 1H NMR (DMSO)

30 Ejemplo 423 N-(1-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)acetamida 510



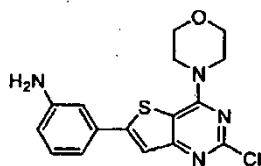
Una disolución de Boc-D,L-Ala-OH (0,80 mmol) en 3,0 ml de DMF anhidra se trató con 2,0 eq. de CDI durante ~1 h. Luego se añadió 1,0 eq. de 2-(2-aminopirimidina-5-il)-N-hidroxi-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida en porciones como un sólido. La reacción se agitó a temperatura ambiente por más de 1 hora, luego se calentó rápidamente en un microondas Emrys Optimizer a 150 °C durante 10 minutos para dar el intermedio de oxadiazol protegido con N-Boc. La amina se desprotegió por tratamiento con TFA usando condiciones estándar y la amina libre se convirtió a la acetamida mediante el Procedimiento general B-4 para dar 510, aislado con 68% de rendimiento después de la purificación por RP-HPLC. MS (Q1) 468.2 (M)⁺, 1H NMR (DMSO).

Ejemplo 424 2-(2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-iloxi)etoxi)etanol 511

A una disolución de dietilenglicol (2,0 eq) en 0,5M tetrahidrofurano a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 2,2 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. Se añadió una suspensión de 4-(2-cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (DMF) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre (MgSO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 2-(2-(5-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-iloxi)etoxi)etanol. MS (Q1) 437 (M)⁺

2-(2-(5-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-iloxi)etoxi)etanol (1,0 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1eq) en disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo se calentó a 130 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar, después de la purificación por HPLC, 38 mg de 511. MS (Q1) 496 (M)⁺

Ejemplo 425 2-(2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilamino)etoxi)etanol 512



2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (1 eq), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,15 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq) en disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo se calentaron a 100 °C en un reactor de microondas sellado durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, luego el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)anilina. MS (Q1) 347 (M)⁺

3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)anilina (1,0 eq), 2-(2-cloroetoxi)etanol (1,1 eq), carbonato de potasio (1,1 eq) y yoduro de potasio (1,1 eq) en acetonitrilo 0,25 M se calentaron a 170 °C en un reactor de microondas sellado durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró, luego el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 2-(2-(3-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilamino)etoxi)etanol. MS (Q1) 435 (M)⁺

2-(2-(3-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilamino)etoxi)etanol (1,0 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) en disolución acuosa 1M de KOAc (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo se calentaron a 130 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 32 mg de 512. MS (Q1) 494 (M)⁺

Ejemplo 426 1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)piperidin-3-ol 513

2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con piperidin-3-ol mediante el Procedimiento general H para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, el correspondiente intermedio, que luego se sometió a reacción con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) en disolución acuosa 1M de KOAc (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo y se calentó a 130-150 °C en un reactor de microondas sellado durante 7-20 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar, después de la purificación por HPLC de fase inversa, 59 mg de 513. MS (Q1) 505 (M)⁺

Ejemplo 427 1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol 514

2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con piperidin-4-ol mediante el Procedimiento general G para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, el correspondiente intermedio, que luego se sometió al Procedimiento general G nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 68 mg de 514. MS (Q1) 505 (M)⁺

Ejemplo 428 2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)-1-morfolinoetanona 515

5 4-(2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina se sometió a reacción con sal de hidrocloreto de 2-amino-1-morfolino-1-etanona mediante el Procedimiento general H para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, el correspondiente intermedio, que luego se sometió al Procedimiento general H nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 10 mg de 515. MS (Q1) 534 (M⁺)

Ejemplo 429 2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)-1-morfolinoetanona 516

10 2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con sal de hidrocloreto de 2-amino-1-morfolino-1-etanona mediante el Procedimiento general G para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, el correspondiente intermedio, que luego se sometió al Procedimiento general G nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 11 mg de 516. MS (Q1) 548 (M⁺)

Ejemplo 430 3-((5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)(metilamino)propano-1,2-diol 517

15 2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con 3-(metilamino)propano-1,2-diol mediante el Procedimiento general G para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, el correspondiente intermedio, que luego se sometió al Procedimiento general G nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 64 mg de 517. MS (Q1) 509 (M⁺)

20 Ejemplo 431 3-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)propano-1,2-diol 518

2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con 3-laminopropano-1,2-diol mediante el Procedimiento general G para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, el correspondiente intermedio, que luego se sometió al Procedimiento general G nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 68 mg de 518. MS (Q1) 495 (M⁺)

25 Ejemplo 432 N1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)-2-metilpropano-1,2-diamina 519

30 2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con 2-lmetilpropano-1,2-diamina mediante el Procedimiento general G para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, el correspondiente intermedio, que luego se sometió al Procedimiento general G nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 52 mg de 519. MS (Q1) 492 (M⁺)

Ejemplo 433 2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)propan-1-ol 520

35 2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con 2-laminopropan-1-ol mediante el Procedimiento general G para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, el correspondiente intermedio, que luego se sometió al Procedimiento general G nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 69 mg de 520. MS (Q1) 479 (M⁺)

Ejemplo 434 (R)-1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-ol 521

40 2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con (R)-pirrolidin-3-ol mediante el Procedimiento general G para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, el correspondiente intermedio, que luego se sometió al Procedimiento general G nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 35 mg de 521. MS (Q1) 491 (M⁺)

Ejemplo 435 2-(2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)etoxi)etanol 522

45 2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con 2-(2-aminoetoxi)etanol mediante el Procedimiento general G para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, el correspondiente intermedio, que luego se sometió al Procedimiento general G nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 35 mg de 522. MS (Q1) 509 (M⁺)

50 Ejemplo 436 5-(7-metil-4-morfolino-6-(6-(2-morfolinoetilamino)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 523

2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con 2-morfolinoetanamina mediante el Procedimiento general G para dar, después de la purificación por cromatografía

ultrarrápida, el correspondiente intermedio, que se sometió luego al Procedimiento general G nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 92 mg de 523. MS (Q1) 534 (M⁺)

Ejemplo 437 2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona 524

- 5 Ácido 2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acético (60 mg) se sometió a reacción con 4-hidroxipiperidina mediante el Procedimiento general C. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 31,1 mg de 524. MS (Q1) 546,2 (M)⁺

Ejemplo 438 2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona 525

- 10 Ácido 2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acético (60 mg) se sometió a reacción con 1-metilpiperazina mediante el Procedimiento general C. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 34,6 mg de 525. MS (Q1) 545,2 (M)⁺

Ejemplo 439 5-(7-metil-6-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 526

- 15 2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (500 mg) se sometió a reacción con 210 mg de ácido 3-formilfenilborónico mediante el Procedimiento general A para dar 3-(2-Cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-benzaldehído (430 mg, 83%).

Una mezcla de 100 mg de 3-(2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-benzaldehído se trató con 29 mg de 1-metilpiperazina mediante el Procedimiento general D para dar 120 mg de 2-Cloro-7-metil-6-[3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-fenil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

- 20 2-Cloro-7-metil-6-[3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-fenil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (120 mg) se sometió a reacción con 70 mg de éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 109 mg de 526. MS (Q1) 517,3 (M)⁺

Ejemplo 440 Ácido 2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acético 527

- 25 2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (500 mg) se sometió a reacción con 360 mg de ácido fenilacético-éster pinacólico de ácido 3-borónico. Tras completar, se acopló a 307 mg de éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general B para dar 527 (850 mg, 77%). MS (Q1) 563,2 (M)⁺

Ejemplo 441 N-((2-(2-aminotiazol-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida 528

- 30 2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído 10 y 40% de metilamina en agua se sometieron a reacción de acuerdo con las condiciones de aminación reductora convencionales para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metilamina, que se trató con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en diclorometano mediante el Procedimiento general C-2 para dar N-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-N-metilmetanosulfonamida.

- 35 Una suspensión de N-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-N-metil-metanosulfonamida (115 mg, 0,32 mmol), (éster terc-butílico de ácido 5-tributilstannil-tiazol-2-il)-carbámico (233 mg, 0,47 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (19 mg, 0,016 mmol) en DMA anhidra se calentó en un microondas a 150°C durante 15 min. La mezcla de reacción bruta se cargó en un cartucho SCX pre-acondicionado, lavando el cartucho con metanol y diclorometano antes de eluir con amoníaco 7N en metanol. El producto bruto se purificó en sílice, usando metanol al 30% en acetato de etilo como el eluyente para dar 528 en forma de un sólido blanco (17 mg, 12%). NMR (CDCl₃, 400 MHz), 2,83 (3H, s), 2,84 (3H, s), 3,79 (4H, t, J = 4,4), 3,91 (4H, t, J = 4,8), 4,54 (2H, s), 4,96 (2H, s), 7,22 (1H, s), 7,85 (1H, s). MS: (ESI+): MH⁺ = 441

Ejemplo 442 5-(6-((metilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 529

- 45 (2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metilamina y 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina se sometieron a reacción de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 529. NMR (CDCl₃, 400 MHz), 2,56 (3H, s), 3,89 (4H, t, J = 5,2), 4,05 (4H, t, J = 4,8), 4,11 (2H, d, J = 0,8), 5,24 (2H, s), 7,29 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH⁺ = 358

Ejemplo 443 N-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida 530

- 50 (2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metilamina y cloruro de metanosulfonilo con trietilamina en diclorometano se sometieron a reacción mediante el Procedimiento general C-2 para dar N-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-N-metil-metanosulfonamida.

N-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-N-metil-metanosulfonamida y 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina se sometieron a reacción de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 530. NMR (CDCl₃, 400 MHz), 2,95 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,88 (4H, t, J = 4,8), 4,04 (4H, t, J = 5,2), 4,09 (3H, s), 4,12 (3H, s), 4,66 (2H, s), 7,42 (1H, s), 8,96 (1H, s). MS: (ESI⁺): MH⁺ = 481

5 Ejemplo 444 N-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida 531

2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (intermedio 10) y 40% metilamina en agua se sometieron a reacción de acuerdo con el Procedimiento general B-4 para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metilamina.

10 (2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metilamina (190 mg, 0,64 mmol) se disolvió en 10 ml de tetrahidrofurano y se enfrió a 0 °C en N₂ antes de añadir trietilamina (180 µl, 1,3 mmol) y cloruro de acetilo (50 µl, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se extrajo en acetato de etilo lavando con agua, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para dar N-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-N-metilacetamida (135 mg, 73%).

15 N-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-N-metil-acetamida y 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina se sometieron a reacción de acuerdo con el Procedimiento general A para dar 431. NMR (CDCl₃, 400 MHz), 2,10 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,77 (4H, t, J = 4,4), 3,92 (4H, t, J = 4,4), 3,99 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,74 (2H, s), 7,26 (1H, s), 8,71 (1H, s). MS: (ESI⁺): MH⁺ = 445

Ejemplo 445 (R)-1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-ol 532

20 5-(6-(2-Fluoropiridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina se sometió a reacción con (R)-pirrolidin-3-ol mediante el Procedimiento general I para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 32 mg de 532. MS (Q1) 477 (M⁺)

Ejemplo 446 5-(4-morfolino-6-(6-(2-morfolinoetoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 533

25 A una disolución de dietilenglicol (2,0 eq) en 0,5M tetrahidrofurano a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 2,2 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. Se añadió una suspensión de 4-(2-cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (1,0 eq) en N,N-dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, luego a 50 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró, luego el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 4-(2-(5-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-iloxi)etil)morfolina. MS (Q1) 462 (M⁺)

30 4-(2-(5-(2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-iloxi)etil)morfolina (1,0 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1eq) en disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo se calentaron a 130 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 7 mg de 533. MS (Q1) 521 (M⁺)

35 Ejemplo 447 N-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)metanosulfonamida 534

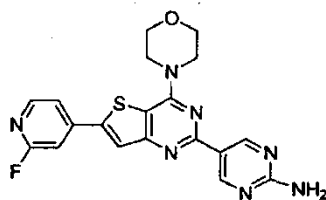
40 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (1 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina (1,15 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1eq) en disolución acuosa de Na₂CO₃ 1 M (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo se calentaron a 100 °C en un reactor de microondas sellado durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, luego el producto bruto se disolvió (1,0 eq) en piridina 0,2M y se añadió MsCl (5,0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre (MgSO₄), se concentró, luego el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar N-(5-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)metanosulfonamida. MS (Q1) 426 (M⁺)

45 N-(5-(2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)metanosulfonamida (1,0 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,0 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq) en disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo se calentaron a 130 °C en un reactor de microondas sellado durante 10 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 2 mg de 534. MS (Q1) 485 (M⁺)

Ejemplo 448 5-(6-(2-(metilsulfonil)piridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 535

50 5-(6-(2-Fluoropiridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (1,0 eq), sal de sodio de ácido sulfínico (5,0 eq) y diisopropiletilamina (5,0 eq) en N-metilpirrolidina (~0,1M) se calentaron a 190 °C en un reactor de microondas sellado durante 30 minutos. Tras completar, se concentró N-metilpirrolidina en alto vacío para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 29 mg de 535. MS (Q1) 470 (M⁺)

Ejemplo 449 N1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)-N2,N2-dimetiletano-1,2-diamina 536



5 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina 19 del Ejemplo 12 (1 eq), ácido 2-fluoro-4-piridinaborónico (1,1 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1 eq) en disolución acuosa 1M de Na₂CO₃ (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo se calentaron a 100 °C en un reactor de microondas sellado durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y la mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida. El intermedio obtenido (1,0 eq) se trató luego con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,1eq) en disolución acuosa 1M de KOAc (3 eq) y un volumen equivalente de acetonitrilo y se calentó a 130-150 °C en un reactor de microondas sellado durante 7-20 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío. La mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 5-(6-(2-fluoropiridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina. MS (Q1) 411 (M⁺)

15 5-(6-(2-Fluoropiridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina se sometió a reacción con N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina mediante el Procedimiento general I para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 27 mg de 536. MS (Q1) 478 (M⁺)

Ejemplo 450 5-(6-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 537

20 5-(6-(2-Fluoropiridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina se sometió a reacción con 2-metoxi-N-metiletanamina mediante el Procedimiento general I para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 71 mg de 537. MS (Q1) 479 (M⁺)

Ejemplo 451 2-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)propan-1-ol 538

5-(6-(2-Fluoropiridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina se sometió a reacción con 2-aminopropan-1-ol mediante el Procedimiento general I para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 24 mg de 538. MS (Q1) 465 (M⁺)

25 Ejemplo 452 5-(4-morfolino-6-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 539

5-(6-(2-Fluoropiridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina se sometió a reacción con 2-morfolinoetanamina mediante el Procedimiento general I para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 15 mg de 539. MS (Q1) 520 (M⁺)

Ejemplo 453 5-(6-(2-(2-(metilsulfonyl)etilamino)piridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 540

30 5-(6-(2-Fluoropiridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina se sometió a reacción con 2-aminoetilmetilsulfona mediante el Procedimiento general I para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 12 mg de 540. MS (Q1) 513 (M⁺)

Ejemplo 454 1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)piperidin-3-ol 541

35 5-(6-(2-Fluoropiridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina se sometió a reacción con 3-piperidinol mediante el Procedimiento general I para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 68 mg de 541. MS (Q1) 491 (M⁺)

Ejemplo 455 2-(4-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanol 542

40 4-(2-Cloro-6-(6-fluoropiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina se sometió a reacción con 2-(piperazin-1-il)etanol mediante el Procedimiento general H para dar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, el correspondiente intermedio, que luego se sometió al Procedimiento general H nuevamente para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 3 mg de 542. MS (Q1) 520 (M⁺)

Ejemplo 456 5-(6-(2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)propan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 543

45 A una disolución de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (5,0 g) en THF (100 ml) a -78 °C se le añadió n-butil-litio (9,41 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y luego se burbujeó CO₂ seco a través de la

mezcla. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h y luego se inactivó con agua (20 ml) y el disolvente se redujo a vacío. La mezcla se diluyó luego con disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico (30 ml) y se lavó con acetato de etilo (40 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 M y el producto se filtró y secó al aire para dar ácido 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (4,21 g).

- 5 A una disolución de ácido 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxílico (1,85 g) en DMF (30 ml) se le añadió 1,1-carbonildiimidazol (2,00 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron luego trietilamina (2,58 ml) y sal de hidrocloreuro de 1-metanosulfonyl-piperazina (2,48 g), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó luego con agua (20 ml) y el producto se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para dar (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-il)-metanona (1,80 g).

- 10 A una disolución de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-il)-metanona (1,80 g) en THF (40 ml) a -10 °C se le añadió cloruro de zirconio (IV) (4,71 g). Después de agitar a -10 °C durante 10 minutos, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (8,09 ml de una disolución 3 M) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla luego se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 40 ml). La capa acuosa se convirtió a una base con carbonato sódico y se volvió a extraer en acetato de etilo (2 x 20 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 40 ml), se secaron (MgSO₄), se redujeron a vacío y se purificaron por cromatografía en columna para dar 2-cloro-6-[1-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

- 20 2-Cloro-6-[1-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina se sometió a reacción con éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico del Procedimiento general A. La purificación en sílice proporcionó 543. NMR: (CDCl₃): 1,45 (6 H, s, Me), 2,62-2,65 (4 H, m), 2,74 (3 H, s, Me), 3,18-3,21 (4 H, m), 3,80-3,83 (4 H, m), 3,94-3,97 (4 H, m), 5,13 (2 H, s, NH), 7,18 (1 H, s, Ar) y 9,20 (2 H, m, Ar). MS: (ESI+): MH⁺ = 519,23

Ejemplo 457 2-(2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol 544

- 25 A una suspensión de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (1,24 g) en THF seco (20 ml) enfriada a -78°C se le añadió nBuLi (disolución 2,5 M en hexanos, 2,32 ml). Después de agitar durante 1 hora, se añadió acetona (0,53 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de una hora, la mezcla de reacción se vertió en agua y el sólido se recogió por filtración. La purificación sobre sílice proporcionó 2-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-propan-2-ol (340 mg).

- 30 2-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-propan-2-ol (125 mg, 0,40 mmol) se sometió a reacción con ácido 2,4-dimetoxipirimidina 5-borónico (103 mg, 0,56 mmol) en el Procedimiento general A. La purificación sobre sílice y luego el uso de un cartucho de SCX proporcionaron 544 en forma de un sólido blanco (53 mg, 32%) NMR (CDC13, 400 MHz), 8,86 (s, 1H); 7,23 (s, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,97 (s, 3H); 3,96 (t, 4H, J = 4,8Hz); 3,79 (t, 4H, J = 4,8Hz); 1,67 (s, 6H) MS; (ESI+): MH⁺ = 418,16

Ejemplo 458 5-(7-metil-4-morfolino-6-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 545

- 35 2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (70 mg) se sometió a reacción con 66 mg de éster pinacólico de ácido 3-(4-morfolinometil)-fenilborónico. Tras completar, se acopló a 47 mg de éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general B. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 9,8 mg de 545. MS (Q1) 504,2 (M)⁺

- 40 Ejemplo 459 (5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-3-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona 546

2-Cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (500 mg) se sometió a reacción con 384 mg de éster pinacólico de ácido de 3-etoxicarbonilpiridina-5-borónico. El producto se acopló luego a 306 mg de éster pinacólico de ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento general B para dar 250 mg de ácido 5-[2-(2-Amino-pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-nicotínico.

- 45 Se sometió a reacción ácido 5-[2-(2-amino-pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-nicotínico (60 mg) con 1-metilpiperazina mediante el Procedimiento general C. El producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar 10,2 mg de 546. MS (Q1) 532,2 (M)⁺

Ejemplo 460 5-(6-((3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolin-2(1H)-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina 547

- 50 Hidrocloreuro de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (421 mg, 1,8 mmol) se sometió a reacción con 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído 10 del Ejemplo 3 (400 mg, 1,4 mmol) mediante el Procedimiento general B-3. Después de inactivar con disolución saturada de Na₂CO₃ y extracción en cloroformo, los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se redujeron a vacío. La trituración con acetato de etilo caliente proporcionó 2-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina.

2-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (90 mg, 0,198 mmol) se sometió a reacción con éster pinacólico de ácido 2-amino-pirimidina-5-borónico (60,5 mg, 0,27 mmol) en el Procedimiento general A. Después de la extracción en HCl 2M, la mezcla se lavó con EtOAc, luego se convirtió a una base y el precipitado se recogió por filtración para dar 547 (56 mg, 0,11 mmol). NMR (CDCl₃, 400 MHz), 9,21 (s, 2H); 7,25 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 5,22 (s, 2H); 3,94 (t, 4H, J = 4,56Hz); 3,93 (s, 2H); 3,78 (t, 4H, J = 4,72Hz); 3,78 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,62 (s, 2H); 2,79 (s, 4H); MS: (ESI+): MH+520,27

Ejemplo 461 Ensayo de unión de p110α (alfa) PI3K

Ensayos de unión: Se efectuaron experimentos de polarización inicial en un aparato Analyst HT 96-384 (Molecular Devices Corp, Sunnyvale, CA.). Las muestras de las mediciones de afinidad de polarización por fluorescencia se prepararon por adición de diluciones en serie 1:3 de p110alfaPI3K (Upstate Cell Signaling Solutions, Charlottesville, VA) comenzando en la concentración final de 20 µg/ml en una concentración final del tampón de polarización (Tris 10 mM, pH 7,5, NaCl 50 mM, MgCl₂ 4mM, 0,05% Chapsy DTT 1 mM) a PIP₂ 10mM (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.). Después de un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, las reacciones cesaron por adición de GRP-1 y sonda PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) Concentraciones finales 100 nM y 5 nM respectivamente. Se leyó con filtros de corte estándar para el fluoróforo de rodamina (λ_{ex} = 530 nm; λ_{em} = 590 nm) en Proxiplates de bajo volumen, negras de 384 pocillos (PerkinElmer, Wellesley, MA.) Los valores de la polarización por fluorescencia se graficaron como una función de la concentración de proteínas, y se obtuvieron los valores CE₅₀ ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros, usando el software KaleidaGraph (Sinergy software, Reading, PA). Este experimento también establece la concentración de proteína apropiada para usar en los experimentos de competición subsiguientes con inhibidores.

Los valores CI₅₀ de los inhibidores se determinaron por adición de 0,04 mg/ml p110alfa PI3K (concentración final) combinado con PIP₂ (concentración final 10 mM) a los pocillos que contenían diluciones en serie 1:3 de los antagonistas en una concentración final de ATP 25 mM (Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA) en el tampón de polarización. Después de un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, las reacciones cesaron por adición de GRP-1 y sonda PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) Concentraciones finales 100 nM y 5 nM respectivamente. Se leyó con filtros de corte estándar para el fluoróforo de rodamina (λ_{ex} = 530 nm; λ_{em} = 590 nm) en Proxiplates de bajo volumen, negras de 384 pocillos (PerkinElmer, Wellesley, MA.) Los valores de la polarización por fluorescencia se graficaron como una función de la concentración de antagonista, y se obtuvieron los valores CI₅₀ ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros, usando el software Assay Explorer (MDL, San Ramon, CA).

Alternativamente, la inhibición de PI3K se determinó en un ensayo radiométrico usando enzima recombinante purificada y ATP a una concentración de 1 µM. El compuesto se diluyó en serie en DMSO al 100%. La reacción de la cinasa se incubó durante 1 h a temperatura ambiente, y la reacción finalizó por adición de PBS. Los valores de CI₅₀ se determinaron posteriormente usando un ajuste de curva de dosis y respuesta sigmoidal (pendiente variable).

Ejemplo 462 Ensayo de proliferación celular *in vitro*

La eficacia de los compuestos de Fórmula Ia-d se midió con un ensayo de proliferación celular, empleando el siguiente protocolo (Promega Corp. Technical Bulletin TB288; Mendoza et al (2002) Cancer Res. 62:5485-5488):

1. Una alícuota de 100 µl de cultivo celular que contenía aproximadamente 10⁴ células (PC3, Detroit562 o MDAMB361.1) en medio se depositó en cada pocillo de una placa de paredes opacas de 384 pocillos.

2. Se prepararon pocillos control que contenían medio y sin células.

3. El compuesto se añadió a los pocillos experimentales y se incubó durante 3-5 días.

4. Las placas se equilibraron a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.

5. Se añadió un volumen de reactivo CellTiter-Glo equivalente al volumen del medio de cultivo celular presente en cada pocillo.

6. Los contenidos se mezclaron durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular.

7. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal de luminiscencia.

8. La luminiscencia se registró y reportó en gráficos como RLU = unidades de luminiscencia relativa.

Alternativamente, las células se sembraron a densidad óptima en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante 4 días en presencia del compuesto de ensayo. Se añadió posteriormente Alamar Blue™ al medio de ensayo, y las células se incubaron durante 6 h antes de leer a 544 nm de excitación, 590 nm de emisión. Se calcularon los valores CE₅₀ usando un ajuste de curva de dosis y respuesta sigmoidal.

Ejemplo 463 Permeabilidad de Caco-2

Se sembraron células Caco-2 en placas Millipore Multiscreen a 1×10^5 células/cm², y se cultivaron durante 20 días. Posteriormente se procedió a evaluar la permeabilidad del compuesto. Los compuestos se aplicaron a la superficie apical (A) de monocapas celulares y se midió la permeación del compuesto en el compartimiento basolateral (B).
 5 Esto se efectuó en dirección inversa (B-A) para investigar el transporte activo. Se calculó un valor de coeficiente de permeabilidad, P_{app} , para cada compuesto, una medida del índice de permeación del compuesto en la membrana. Los compuestos se agruparon en potencial de absorción bajo ($P_{app} \leq 1,0 \times 10^6$ cm/s) o alto ($P_{app} \geq 1,0 \times 10^6$ cm/s) según la comparación con los compuestos control con absorción humana establecida.

10 Para evaluación de la capacidad de un compuesto de someterse a eflujo activo, se determinó la relación de transporte basolateral (B) a apical (A) en comparación con A a B. Los valores de B-A/A-B $\geq 1,0$ indicaron la aparición del eflujo celular activo. Tuvieron valores $P_{app} \geq 1,0 \times 10^6$ cm/s.

Ejemplo 464 Aclaramiento de hepatocitos

15 Se utilizaron suspensiones de hepatocitos humanos criopreservados. Las incubaciones se realizaron a una concentración del compuesto de 1 mM o 3 μ M a una densidad celular de $0,5 \times 10^6$ células viables/ml. La concentración de DMSO final en la incubación fue 0,25%. Las incubaciones control también se realizaron en ausencia de células para revelar cualquier degradación no enzimática. Se eliminaron muestras duplicadas (50 μ l) de la mezcla de incubación a 0, 5, 10, 20, 40 y 60 minutos (muestra control a 60 minutos solamente) y se añadieron a MeOH - que contenía estándar interno (100 μ l) - para finalizar la reacción. Se usaron tolbutamida, 7-hidroxycumarina, y testosterona como compuestos control. Las muestras se centrifugaron y los sobrenadantes en cada punto de tiempo se mezclaron para análisis por LC-MSMS. A partir de un gráfico en la relación del área pico (área pico del
 20 compuesto original / área pico estándar interno) contra tiempo, se calculó el aclaramiento intrínseco (CL_{int}) de la siguiente manera: CL_{int} (μ l/min/millón de células) = $V \times k$, en donde k es la constante del índice de eliminación, que se obtiene del gradiente en la concentración trazado contra tiempo; V es un término de volumen que deriva del volumen de incubación y se expresa como μ l 10^6 células⁻¹.

25 En función del aclaramiento bajo ($CL \leq 4,6 \mu$ l/min/ 10^6 células), medio ($CL \geq 4,6$; $\leq 25,2 \mu$ l/min/ 10^6 células) y alto ($\geq 25,2 \mu$ l/min/ 10^6 células), se determinó que el compuesto de la invención tiene bajo aclaramiento de hepatocitos.

Ejemplo 465 Inhibición del citocromo P450

30 Se ensayó cierto compuesto de la invención contra cinco dianas de CYP450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) a 10 concentraciones por duplicado, usando una concentración superior de 100 μ M. Se usaron inhibidores estándar (furafillina, sulfafenazol, tranilcipromina, quinidina, cetoconazol) como controles. Las placas se leyeron usando BMG LabTechnologies PolarStar en modo fluorescencia. El compuesto exhibió actividad débil ($Cl_{50} \geq 5 \mu$ M) contra todas las isoformas de CYP450.

Ejemplo 466 Inducción del citocromo P450

35 Se cultivaron hepatocitos humanos recién aislados de un solo donante durante 48 h antes de la adición del compuesto de ensayo a tres concentraciones, y se incubaron durante 72 h. Se añadieron sustratos sonda para CYP3A4 y CYP1A2 durante 30 minutos y 1 h antes del final de la incubación. A las 72 h, las células y el medio se eliminaron y el grado de metabolismo de cada sustrato sonda se cuantificó por LC-MS/MS. El experimento se controló usando inductores de los P450 individuales incubados a una concentración por triplicado. El compuesto de
 40 la invención demostró efectos insignificantes sobre la inducción de las enzimas del citocromo P450.

Ejemplo 467 Unión a las proteínas plasmáticas

45 Se prepararon disoluciones del compuesto de ensayo (5 μ m, concentración final de DMSO 0,5%) en tampón y 10% plasma (v/v en tampón). Se armó una placa de diálisis HT de 96 pocillos de modo que cada pocillo se dividió en dos con una membrana de celulosa semipermeable. La disolución tampón se añadió a un lado de la membrana y la disolución de plasma al otro lado. Las incubaciones se efectuaron luego a 37°C durante 2 horas por triplicado. Las células posteriormente se vaciaron, y las disoluciones de cada partida de compuestos se combinaron en dos grupos (sin plasma y con plasma), luego se analizaron por LC-MSMS usando dos conjuntos de estándares de calibración para disoluciones sin plasma (6 puntos) y con plasma (7 puntos). Se calculó el valor de la fracción no ligada para el compuesto: los compuestos altamente unidos a la proteína ($\geq 90\%$ unidos) tuvieron un $F_u \leq 0,1$. El compuesto de
 50 la invención tuvo un valor $F_u \geq 0,1$.

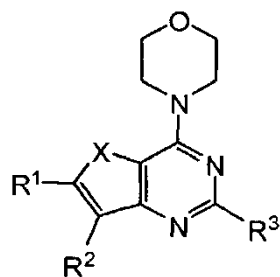
Ejemplo 468 Bloqueo del canal hERG

55 El compuesto de la invención se evaluó por su capacidad de modular eflujo de rubidio de células HEK-294 que expresan establemente canales de potasio hERG usando la metodología de flujo establecida. Las células se prepararon en medio que contenía RbCl, se dispusieron en placas de 96 pocillos y se desarrollaron durante la noche para formas monocapas. El experimento de eflujo se inició aspirando el medio y lavando cada pocillo con 3 x

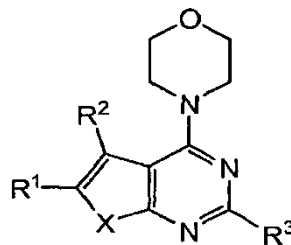
- 5 100 μl de tampón preincubación (que contenía bajo $[\text{K}^+]$) a temperatura ambiente. Después de la aspiración final, se añadieron 50 μl de compuesto stock de trabajo (2x) a cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron luego 50 μl de tampón de estimulación (que contenía alto $[\text{K}^+]$) a cada pocillo, proporcionando las concentraciones del compuesto de ensayo final. Las placas celulares se incubaron luego a temperatura ambiente durante otros 10 minutos. Se transfirieron luego 80 μl de sobrenadante de cada pocillo a pocillos equivalentes de una placa de 96 pocillos y se analizaron por espectroscopia de emisión atómica. El compuesto se ensayó como curvas de CI_{50} duplicadas 10 p, $n=2$, de una concentración superior de 100 μM .

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de la Fórmula Ia y la Fórmula Ib:



Ia



Ib

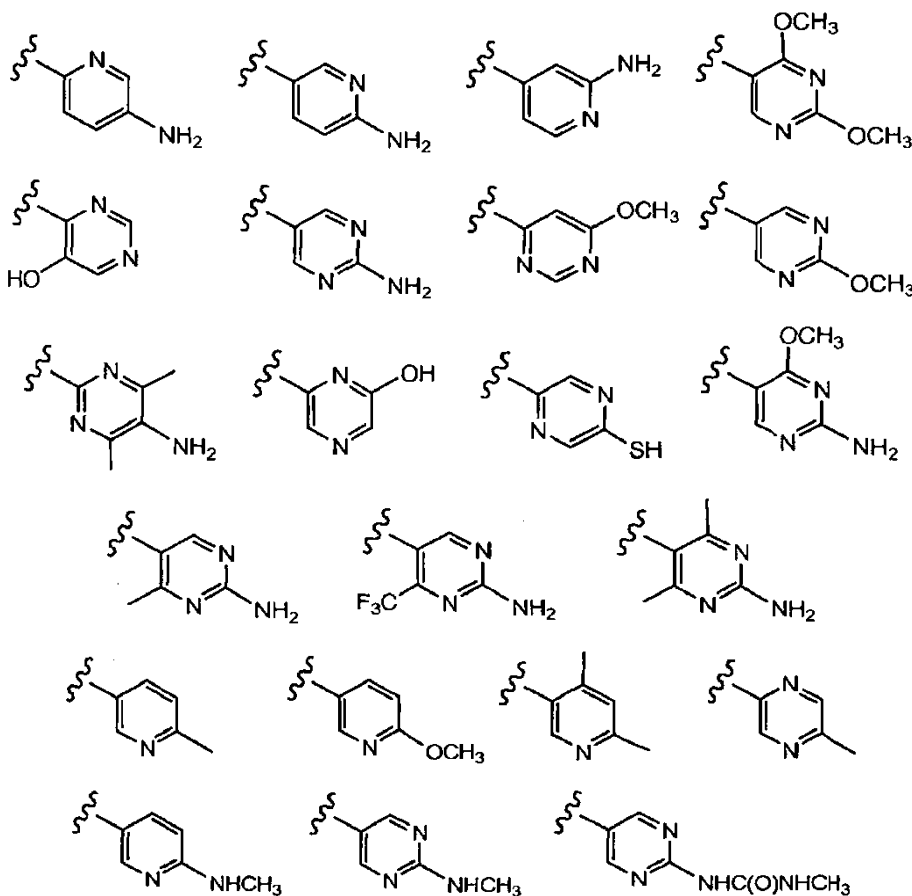
y sus estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

5 X es O o S;

R¹ se selecciona entre F, Cl, Br, I, -C(alquilo C₁-C₆)₂NR¹⁰R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁰R¹¹, -C(R¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y)R¹⁰, -
 10 (CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²S(O)₂R¹⁰, -CH(OR¹⁰)R¹⁰, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁰, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹⁰, -(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹⁰R¹¹, -
 C(=Y)R¹⁰, -C(=Y)OR¹⁰, -C(=Y)NR¹⁰R¹¹, -C(=Y)NR¹²OR¹⁰, -C(=O)NR¹²S(O)₂R¹⁰, -C(=O)NR¹²(CR¹⁴R¹⁵)_mNR¹⁰R¹¹, NO₂,
 -NHR¹², -NR¹²C(=Y)R¹¹, -NR¹²C(=Y)OR¹¹, -NR¹²C(=Y)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²(O)₂R¹⁰, -NR¹²SO₂NR¹⁰R¹¹, -S(O)₂R¹⁰, -
 S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -SC(=Y)R¹⁰, -SC(=Y)OR¹⁰, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂,
 heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ o heteroarilo C₁-C₂₀;

R² se selecciona entre H, F, Cl, Br, I, arilo C₆-C₂₀, heteroarilo C₁-C₂₀ y alquilo C₁-C₆;

R³ es un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado entre



20 R¹⁰, R¹¹ y R¹² son independientemente H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂,
 heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ o heteroarilo C₁-C₂₀,

o R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno al que están unidos opcionalmente forman un anillo heterocíclico C₃-C₂₀ que opcionalmente contiene uno o más átomos de anillos adicionales seleccionados entre N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre oxo, (CH₂)_mOR¹⁰, (CH₂)_mNR¹⁰R¹¹, CF₃, F, Cl, Br, I, SO₂R¹⁰, C(=O)R¹⁰, NR¹²C(=Y)R¹¹, C(=Y)NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₁₂, heterociclilo C₂-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ y heteroarilo C₁-C₂₀;

R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₁₂ o -(CH₂)_n-arilo,

o R¹⁴ y R¹⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado C₃-C₁₂,

en donde dicho alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CN, CF₃, -NO₂, oxo, -C(=Y)R¹⁰, -C(=Y)OR¹⁰, -C(=Y)NR¹⁰R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹⁰R¹¹, (CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)NR¹⁰R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)OR¹⁰, -(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹⁰, -(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹⁰, -(CR¹⁴R¹⁵)_nR¹⁰, -(CR¹⁴R¹⁵)_nSO₂R¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(=Y)R¹⁰, -NR¹²C(=Y)OR¹¹, -NR¹²C(=Y)NR¹⁰R¹¹, -NR¹²SO₂R¹⁰, =NR¹²OR¹⁰, -OC(=Y)R¹⁰, OC(=Y)OR¹⁰, -OC(=Y)NR¹⁰R¹¹, -OS(O)₂(OR¹⁰), -OP(=Y)(OR¹⁰)(OR¹¹), -OP(OR¹⁰)(OR¹¹), SR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -S(OXOR¹⁰), -S(O)₂(OR¹⁰), -SC(=Y)R¹⁰, -SC(=Y)OR¹⁰, -SC(=Y)NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₈ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₈ opcionalmente sustituido, arilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido, carbociclilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclilo C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₂₀ opcionalmente sustituido y heteroarilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido;

Y es O, S o NR¹²;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

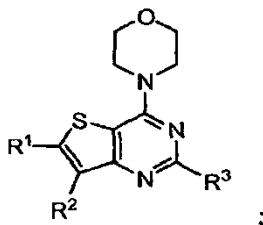
t es 2, 3, 3, 4 o 6.

con la excepción de:

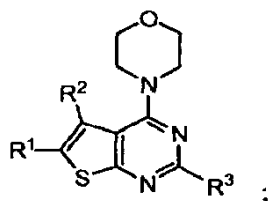
6-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-2-(2-(metoxi-pirimidin-5-il)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina.

2. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre:

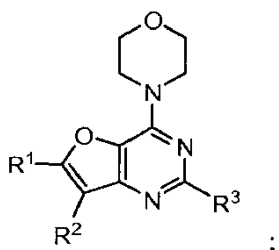
(i) Fórmula Ia, en donde X es S y tiene la fórmula:



(ii) Fórmula Ib, en donde X es S y tiene la fórmula:

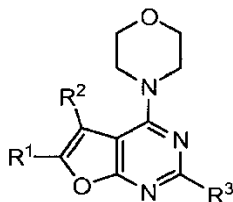


(iii) Fórmula Ic, en donde X es O y tiene la fórmula:



y

(iv) Fórmula Ib, en donde X es O y tiene la fórmula:



3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R¹ o R² es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados entre N-metilcarboxamida, isopropilsulfonilamino, metilsulfonilo, 2-hidroxi-2-metilpropanamida, 2-hidroxiopropanamida, 2-metoxiacetamida, (propan-2-ol)sulfonilo, 2-amino-2-metilpropanamida, 2-aminoacetamida, 2-hidroxiacetamida, metilsulfonilamino, 2-(dimetilamino)acetamida, amino, acetilamino, carboxamida, (4-metilsulfonilpiperazino)-1-metilo, (4-metilpiperazino)-1-metilo, hidroximetilo y metoxi.
4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R¹ se selecciona entre piridilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, oxadiazolilo opcionalmente sustituido, pirimidilo opcionalmente sustituido, -C(CH₃)₂NR¹⁰R¹¹, -(CR¹⁴R¹⁵)NR¹²C(=O)R¹⁰, -(CR¹⁴R¹⁵)NR¹²S(O)₂R¹⁰, -C(=O)NR¹⁰R¹¹ y -(CR¹⁴R¹⁵)OR¹⁰.
5. El compuesto según la reivindicación 1 en donde R² se selecciona entre piridilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, pirimidilo opcionalmente sustituido y alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido.
6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el grupo heteroarilo monocíclico está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -OH, -OCH₃, -C(O)CH₃, NHC(O)CH₃, -N(C(O)CH₃)₂, -NHC(NH₂), -CO₂H, -CHO, -CH₂OH, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NH₂ y -CH₃.
7. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre:
- 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)N-metilsulfonilpiperidin-4-ol;
 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida;
 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilnicotinamida;
 5-(6-(3-(N-metilsulfonilaminometil)fenil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6-(3-N-metilsulfonilaminofenil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6-(6-aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(7-metil-4-morfolino-6-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6-(4-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6-(3-(aminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6-(4-amino-3-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 N-(2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)-3-metoxibenzamida;
 N-(2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)-4-metoxibenzamida;
 5-(6-(4-N-metilsulfonilaminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 N-(2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)nicotinamida;
 N-(2-(2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)benzamida;
 5-(4-morfolino-6-(3-morfolinosulfonil)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(4-morfolino-6-(3-morfolinosulfonil)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
 5-(4-morfolino-6-(3-(2-hidroxiethylamino)sulfonil)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

- 5-(4-morfolino-6-(3-aminosulfonil)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
 (S)-N-((4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiopropanamida;
 N-((4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiacetamida;
 (2S)-N-((3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiopropanamida;
- 5 N-((3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)acetamida;
 N-((3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiacetamida;
 (4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
 (4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(morfolino)metanona;
 (4-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
- 10 (4-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(morfolino)metanona;
 5-(6-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico;
 ácido 3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico;
- 15 5-(6-(3-aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6-(3-aminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-((S)-2-hidroxiopropil)benzamida;
 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(morfolino)metanona;
 3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-((S)-2-hidroxiopropil)benzamida;
- 20 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-hidroxi-N-metilacetamida;
 N-((2-(6-aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida;
 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida;
 N-((2-(6-aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida;
 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-metoxi-N-metilacetamida;
- 25 (3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
 (3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(morfolino)metanona;
 5-(4-morfolino-6-(3-N-2-hidroxi-etilaminosulfonil)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(4-morfolino-6-(6-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(4-morfolino-6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 30 5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)pirazin-2-amina;
 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida;
 5-(6-(3-metilsulfonilaminofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol;
 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,3-dimetoxipropan-2-ol;
- 35 2-(2-(2-aminopiridin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1-metoxipropan-2-ol;
 N-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno [2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida;
 5-(6-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

- (2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)metanona;
 (2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolino-N-(2-(piperidin-1-il)etyl)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida;
 (2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(morfolino)metanona;
- 5 2-(2-aminopirimidin-5-il)-N-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida;
 5-(6-((E)-3-metoxiprop-1-enil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 2-amino-N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida;
 5-(6-((N-metil,N-metilsulfonilamino)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 2-amino-N-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida;
- 10 2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-2-ol;
 5-(6-((N-metil,N-metilsulfonilamino)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
 5-(6-(3-(N-metilsulfonilaminometil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
 5-(6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 15 2-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-2-ol;
 1-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)etanol;
 1-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)etanol;
 3-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-1-ol;
 3-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)propan-1-ol;
- 20 (2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(N-4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metanona;
 5-(6-(2-aminotiazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
 5-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
 5-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(4-morfolino-6-(6-morfolinopiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 25 5-(6-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 N-(2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)acetamida;
 5-(6-(2-N-metilsulfonilaminopropan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida;
 5-(7-metil-6-((N-metil,N-metilsulfonilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 30 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxamida;
 5-(6-(1H-indol-6-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
 5-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-amina;
 5-(6-(2-aminopropan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
 5-(6-(2-aminopropan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 35 N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida;
 5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol;

- 2-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol;
- 5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida;
- 5 5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- N-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida;
- N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida;
- 5-(7-metil-6-((N-metil,N-metilsulfonylamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(6-((N-metil,N-metilsulfonylamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 10 5-(6-((N-metil,N-metilsulfonylamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol;
- N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida;
- 15 N-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilbenzamida;
- N-(2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)benzamida;
- N-(2-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-il)benzamida;
- 1-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)etanona;
- 5-(6-(3-metoxifenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 20 5-(6-(3-metilsulfonylamino)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 5-(6-(3-clorofenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilbenzamida;
- 5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 25 3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzamida;
- (4-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metanol;
- (3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metanol;
- 5-(4-morfolino-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 5-(6-((E)-3-metoxiprop-1-enil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 30 6-(4-metoxipiridin-3-il)-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina;
- 5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(6-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 2-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol;
- 2-(2-metoxipirimidin-5-il)-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;
- 35 5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- N-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida;
- 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol;

- N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-(dimetilamino)-N-metilacetamida;
 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-metoxietil)benzamide;
 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamide;
 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-(2-idroxi)etil)piperazin-1-il)metanona;
 5 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(3-idroxi)pirrolidin-1-il)metanona;
 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-idroxi)etil)benzamide;
 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-idroxi)piperidin-1-il)metanona;
 5-(6-(3-aminofenil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 N-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)-2-idroxi-2-metilpropanamide;
 10 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1-metilpiperidin-4-ol;
 (S)-1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-idroxi)piperidin-1-il)-2-idroxi)propan-1-ona;
 1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-idroxi)piperidin-1-il)-2-idroxi)etanona;
 1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-idroxi)piperidin-1-il)-2-idroxi-2-metilpropan-1-ona;
 15 1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-idroxi)piperidin-1-il)-2-(metilsulfonyl)etanona;
 2-amino-1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-idroxi)piperidin-1-il)etanona;
 2-amino-1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-4-idroxi)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;
 5-(6-((N-ciclopropilsulfonyl,N-metilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 20 5-(6-(2-aminotiazol-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(4-morfolino-6-(3-aminosulfonyl)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(4-morfolino-6-(3-dimetilaminosulfonyl)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6-(3-(aminometil)fenil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(4-morfolino-6-(3-dimetilaminosulfonyl)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
 25 (S)-1-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonyl)propan-2-ol;
 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piperidin-4-ol;
 (S)-1-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonyl)propan-2-ol;
 (2S)-N-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-idroxi)propanamide;
 (2S)-N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-idroxi)propanamide;
 30 5-(6-(3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-((R)-3-idroxi)piperidin-1-il)-N-metilacetamide;
 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-2-(4-idroxi)piperidin-1-il)-N-metilacetamide;
 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil-2-(3-(metilsulfonyl)pirrolidin-1-il)acetamide;
 35 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-(4-N-etilsulfonyl)piperidin-4-ol;
 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1-((piridin-2-il)metil)piperidin-4-ol;
 5-(7-metil-6-(6-(4-metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

- (R)-1-(3-(2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)propan-2-ol;
- (R)-1-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)propan-2-ol;
- 5-(4-morfolino-6-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
- 2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)propan-2-ol;
- 5 5-(6-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(6-(3-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(7-metil-4-morfolino-6-(3-(2-hidroxietyl)aminosulfonil)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- (2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(4-(metilsulfonil)fenil)metanol;
- 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 10 2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-1-3-il)etanol;
- 5-(7-metil-6-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(7-metil-6-(2-(metilsulfonil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(7-metil-4-morfolino-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(4-morfolino-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 15 5-(6-(5-((metilsulfonil)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(6-((N-etilsulfonil,N-metilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- N-metilsulfonil,N-metil(2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metanamina;
- 5-(7-metil-4-morfolino-6-(3-morfolinosulfonil)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- (2S)-N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-hidroxiopropanamida;
- 20 N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-2-hidroxiacetamida;
- (S)-1-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)propan-2-ol;
- 5-(6-(6-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(6-(6-(N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol;
- 25 2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)propan-1-ol;
- 5-(6-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- N-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)acetamida;
- 5-(6-(6-(2-morfolinoetilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol;
- 30 5-(6-(6-(2-(dimetilamino)etilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- (2S)-N-((3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiopropanamida;
- N-((3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)metil)-2-hidroxiacetamida;
- 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-metoxietil)benzamida;
- 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida;
- 35 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-((S)-2-hidroxiopropil)benzamida;
- (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
- 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-hidroxietyl)benzamida;

- (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona;
 5-(7-metil-4-morfolino-6-(3-(4-metilpiperazinilsulfonil))feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 ácido 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)benzoico;
 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-acetilpiperazin-1-il)metanona;
 5 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)metanona;
 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)metanona;
 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-(dimetilamino)pendin-1-il)metanona;
 10 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metanona;
 2-(2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol;
 2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-amina;
 5-(7-metil-4-morfolino-6-(3-piperazinilsulfonil)feniltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-metilbenzamida;
 15 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2,3-dihidroxiopropil)benzamida;
 2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-ilamino)etanol;
 (R)-1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-ol;
 5-(6-(6-(bis(2-metoxietil)amino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 20 5-(4-morfolino-6-(4-morfolinofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(4-morfolino-6-(2-(4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)propan-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(4-morfolino-6-((tiazol-2-ilamino)etil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6-((N-isobutilsulfonil,N-metilamino)etil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol;
 25 5-(6-(2-(2-metoxietilamino)piridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6-(6-(2-(metilsulfonil)etilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6-(6-(2-(2-hidroxietil)oxietilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 (R)-1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)propan-2-ol;
 5-(6-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 30 5-(6-metil-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6,7-dimetil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 (2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metil,N-metilsulfonilmetanamina;
 N-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)etil)-N-metilacetamida;
 5-(6-((metilamino)etil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 35 (S)-2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-(3-metilmorfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanol;
 (S)-2-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-(3-metilmorfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol;
 N-((2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)etil)-N-metilmetanosulfonamida;

- N-((2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida;
 2-(2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol;
 5-(6-(3-metoxioxetan-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-N-metilpiridin-2-amina;
 5-(6-(3-metoxioxetan-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-N-metilpirimidin-2-amina;
- 5 5-(6-(3-metoxioxetan-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 N-metil-5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)oxetan-3-ol;
 5-(6-(2-metoxipropan-2-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-N-metilpiridin-2-amina;
 5-(6-(2-metoxipropan-2-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-N-metilpirimidin-2-amina;
- 10 5-(6-(2-metoxipropan-2-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 N-metil-5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
 N-metil-5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
 2-(2-(6-(metilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol;
 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-hidroxietyl)metanosulfonamida;
- 15 N-metil-N-((2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)metanosulfonamida;
 N-metil-5-(6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno [2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 2-(2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol;
 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)oxetan-3-ol;
 5-(6-(2-metoxipropan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-N-metilpirimidin-2-amina;
- 20 5-(6-(2-metoxipropan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 (3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
 2-(2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol;
 5-(6-((metil(2-(metilsulfonyl)etil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6-(2-(dimetilamino)propan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 25 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-(dimetilamino)etil)metanosulfonamida;
 2-(2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol;
 5-(6-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 N1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N1,N3,N3-trimetilpropano-1,3-diamina;
 1-(((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)(metil)amino)-2-metilpropan-2-ol;
- 30 5-(6-((3-metoxipropilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6-(((2,4-difluorobenzil)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6-((benzil(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 (4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-clorofenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona;
- 35 (4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-2-clorofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
 N-metil-5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 N,N-dimetil-5-(7-metil-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

- (4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiofen-2-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona;
 (4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiofen-2-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
 (4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiofen-2-il)(morfolino)metanona;
 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil piperidina-1-carboxilato;
- 5 5-(7-metil-4-morfolino-6-(6-(S,S-dioxo-tiomorfolino)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 N1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N1,N2,N2-trimetiletano-1,2-diamina;
 (2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(3-(metilsulfonil)fenil)metanona;
 (2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(4-(metilsulfonil)fenil)metanona;
- 10 (2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)(3-(metilsulfonil)fenil)metanol;
 5-(6-((2-metoxietilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,3,3-trimetilbutanamida;
 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,3-dimetilbutanamida;
 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpivalamida;
- 15 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilciclopropanocarboxamida;
 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpropionamida;
 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilisobutiramida;
 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilciclopropanocarboxamida;
 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpropionamida;
- 20 N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilisobutiramida;
 5-(7-metil-6-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofen-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 1-((4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)tiofen-2-il)metil)pirrolidin-3-ol;
 4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-(2-hidroxietil)-3-metilbenzamida;
 (4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona;
- 25 (4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-3-metilfenil)(morfolino)metanona;
 2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenoksi)etanol;
 2-(2-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilamino)etoksi)etanol;
 5-(4-morfolino-6-(4-(2-morfolinoetilamino)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(7-metil-4-morfolino-6-(3-(2-morfolinoetoksi)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 30 3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenol;
 N-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)bencil)metanosulfonamida;
 2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-1-morfolimoetanona;
 2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-N-(2-hidroxietil)acetamida;
 5-(6-(5-(2-aminopropan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 35 N-(1-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)acetamida;
 2-(2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-iloksi)etoksi)etanol;
 2-(2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenilamino)etoksi)etanol;

- 1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)piperidin-3-ol;
 1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)piperidin-4-ol;
 2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)-1-morfolinoetanona;
 2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)-1-morfolinoetanona;
- 5 3-((5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)(metil)amino)propano-1,2-diol;
 3-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)propano-1,2-diol;
 N1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)-2-metilpropano-1,2-diamina;
 2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)propan-1-ol;
 (R)-1-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-ol;
- 10 2-(2-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)etoxi)etanol;
 5-(7-metil-4-morfolino-6-(6-(2-morfolinoetilamino)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona;
 2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona;
 5-(7-metil-6-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 15 ácido 2-(3-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)fenil)acético;
 5-(6-((metilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 N-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilmetanosulfonamida;
 N-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilacetamida;
 (R)-1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-ol;
- 20 5-(4-morfolino-6-(6-(2-morfolinoetoxi)piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 N-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)metanosulfonamida;
 5-(6-(2-(metilsulfonil)piridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 N1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)-N2,N2-dimetiletano-1,2-diamina;
 5-(6-(2-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
- 25 2-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-ilamino)propan-1-ol;
 5-(4-morfolino-6-(2-(2-morfolinoetilamino)piridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 5-(6-(2-(2-(metilsulfonil)etilamino)piridin-4-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 1-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)piperidin-3-ol;
 2-(4-(5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanol;
- 30 5-(6-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propan-2-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 2-(2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)propan-2-ol;
 5-(7-metil-4-morfolino-6-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
 (5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-3-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
 (5-(2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)piridin-3-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona; y
- 35 5-(6-((3,4-dihidro-6,7-dimetoxiisoquinolin-2(1H)-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se ha definido en la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 9. Una composición según la reivindicación 8, que además comprende un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrópico, un agente para tratar enfermedad cardiovascular, un agente para tratar enfermedad hepática, un agente antivírico, un agente para tratar trastornos sanguíneos, un agente para tratar diabetes o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.
10. Un compuesto para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero, en donde el compuesto es un compuesto según se ha definido en la reivindicación 1.
- 10 11. Un compuesto para uso según la reivindicación 10, en donde el cáncer se selecciona entre tumores sólidos de estómago, piel, colon, mama, cerebro, hígado, ovarios, cuello uterino, huesos, próstata, testículos, páncreas, aparato genitourinario, esófago, cerebro y sistema nervioso central, laringe, pulmón, tiroides, riñón y cabeza y cuello, y cáncer seleccionado entre glioblastoma, neuroblastoma, melanoma, gástrico, endometrial, queratocantoma, adenoma, adenocarcinoma, carcinoma epidermide, carcinoma de células grandes, carcinoma pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma pulmonar, sarcoma, leucemia de Hodgkin, de Non-Hodgkin y hepatocelular.
- 15 12. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.
13. Un kit para tratar una afección mediada por PI3K, que comprende:
- a) una primera composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la reivindicación 1;
- b) instrucciones de uso; y
- 20 c) una segunda composición farmacéutica;
- en donde la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto que tiene actividad antihiperproliferativa y las instrucciones son para administración simultánea, secuencial o separada de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesita.