



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-116345

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO
INHIBIDORES DE PI3K"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 495/04**

71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO **BASILEA, SUIZA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

(FORMA P 10)

99

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116345- -00000-0000

Fecha: 2008-10-30 16:18:22 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 293

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: BAKER, Stewart, James; GOLDSMITH, Paul, John; HANCOX,
Timothy, Colin; PEGG, Neil, Anthony; PRICE, Stephen; SHUTTLEWORTH,
Stephen, Joseph y SOHAL, Sukhjot.

Dirección: 957 Buckingham Avenue, Slough, Berkshire SL1 4NL y 8/9 Spire
Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2007/001504

Fecha: 25/04/07

Publicación Internacional No. WO 2007/122410 A1

Fecha: 01/11/07

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE PI3K"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 495/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

26/04/06

27/04/06

(31) Número de Solicitud

0608264.8

0608397.6

⑨

Comprobante de Pago No. 08-79,760

Fecha: 7 de Octubre de 2008

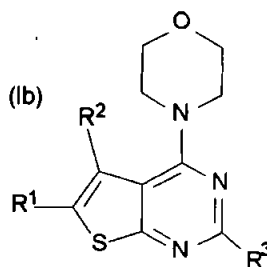
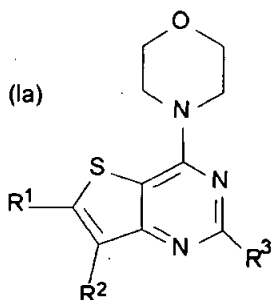
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación, documento de notificación de registro de cambio de solicitante de PIRAMED LIMITED a F. HOFFMANN-LA ROCHE AG y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

G.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 79,760
FECHA : OCTUBRE 7 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116345- -00000-0000

Fecha: 2008-10-30 16:18:22 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 293

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4891946	07/10/2008	11,020,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

10. Firma

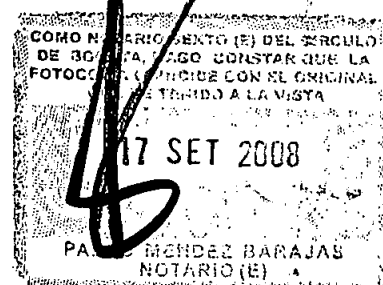
Fdo.: firma ilegible

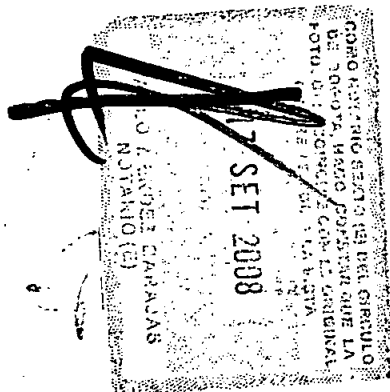
Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia





MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
Hana Uncochea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET - 3 P 12: 12

MS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *11th day of August 2008*.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procurations
Fridolin Klausner
ARG Denise Strebel
Mandatory
7 SET 2008
PAREZENDEZ BAKAJAS
NOTARIO (E)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Switzerland

Basel

{ss

Suiza
Basilea

{ss

Hoy, 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y ambos ciudadanos y residentes suizos de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica, que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 17th day of August 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

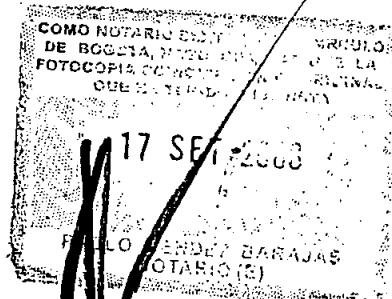
Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

D. P. Kuster
Notar



Allg. Prot. No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

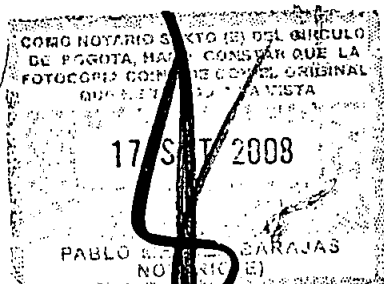
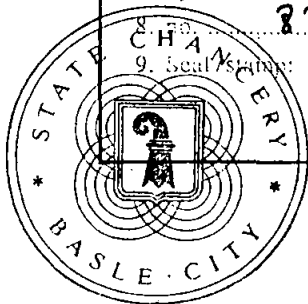
1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)
This official document
2. is signed by Dr. P. Kuch
3. in his/her function as Att. Notar
4. and certified by the seal of the Genève

Certified, **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle) 6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. 8835 / 13 276

9. Seal/Stamp: 10. Signature: P



LLOREDA & CIA. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5 - 83 5o. PISO

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

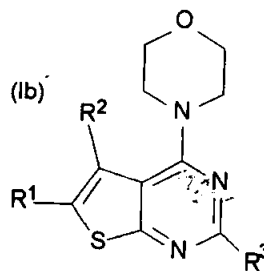
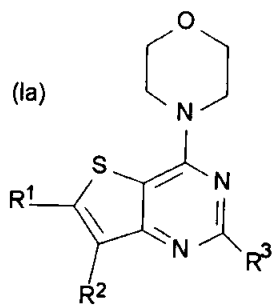
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/GB2007/001504

ARTE FINAL (1)

t

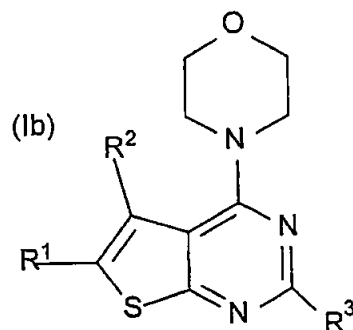
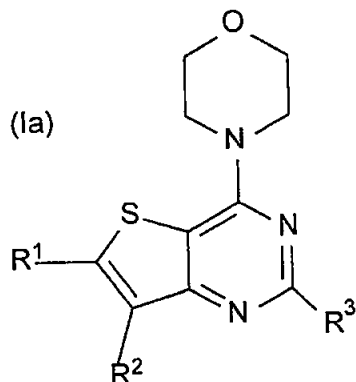


(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl:	C07D 495/04
(22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s):	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es):	BAKER, Stewart, James; GOLDSMITH, Paul, John; HANCOX, Timothy, Colin; PEGG, Neil, Anthony; PRICE, Stephen; SHUTTLEWORTH, Stephen, Joseph y SOHAL, Sukhjot.
	0608264.8	26-04-06	GB		
	0608397.6	27-04-06	GB	(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85)	Fecha límite inicio fase nacional:			(87)	Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha:	01-11-07
	Fecha de presentación de la solicitud:			N° publicación:	WO 2007/122410 A1
	No. de solicitud: PCT/GB2007/001504				
(54) Título:				DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE PI3K	

Resumen - Reivindicación(es):

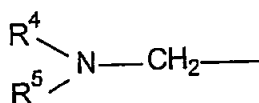
Reivindicación número 1.-

Compuesto que es una tienopirimidina de la fórmula (Ia) o (Ib):



caracterizado porque

R¹ es un grupo de la fórmula:



R² es H, halo o C₁-C₆alquilo;

R³ es un grupo indol que está insustituido o sustituido;

R⁴ y R⁵ forman, junto con el átomo N al cual están unidos, un grupo seleccionado de piperazina, piperidina y pirrolidina, grupo que está insustituido o sustituido por uno o más grupos seleccionados de C₁-C₆alquilo, -S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂-(alq)_q-NR¹¹R¹², oxo (=O), -alq-OR¹⁰, -(alq)_q-Het, un grupo heterociclilo y -NR¹³R¹⁴; o uno de R⁴ y R⁵ es C₁-C₆alquilo y el otro es un grupo piperazina, piperidina o pirrolidina, grupo que está insustituido o sustituido;

R¹⁰ es H o C₁-C₆alquilo que está insustituido;

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de H y C₁-C₆alquilo que está insustituido, o R¹¹ y R¹² forman conjuntamente, con el átomo N al cual están unidos, un grupo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan cada uno independientemente de C₁-C₆alquilo, -S(O)₂R¹⁰, alq-OR¹⁰, (alq)_q-Ph y -(alq)_q-Het;

Ph es fenilo;

q es 0 ó 1;

Het es un grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina o pirimidina, grupo que está insustituido o sustituido;

alq es C₁-C₆alquileo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición que, en la fórmula (Ia) únicamente, cuando R² es H y R³ es indol insustituido, entonces -NR⁴R⁵ es diferente de (i) piperazina que está insustituida o sustituida por un sustituyente seleccionado de metilo, -S(O)₂Me y -CH₂CH₂OH; y (ii) piperidina que está sustituida por un sustituyente seleccionado de -NMe₂, -N(Me)(CH₂CH₂OMe) y morfolino.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 30-10-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 495/04

(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

(72) Inventor(es): BAKER, Stewart, James; GOLDSMITH, Paul, John; HANCOX, Timothy, Colin; PEGG, Neil, Anthony; PRICE, Stephen; SHUTTLEWORTH, Stephen, Joseph y SOHAL, Sukhjot.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
		0608264.8	26-04-06	GB
		0608397.6	27-04-06	GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 26-11-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **01-11-07**

Fecha de presentación de la solicitud: 25-04-07

N° publicación: **WO 2007/122410 A1**

No. de solicitud: **PCT/GB2007/001504**

(54) Título: **DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE PI3K**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 30-10-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 495/04

(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es): BAKER, Stewart, James; GOLDSMITH, Paul, John; HANCOX, Timothy, Colin; PEGG, Neil, Anthony; PRICE, Stephen; SHUTTLEWORTH, Stephen, Joseph y SOHAL, Sukhjot.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0608264.8	26-04-06	GB
	0608397.6	27-04-06	GB

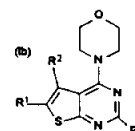
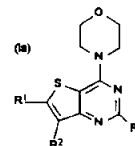
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 26-11-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 25-04-07
No. de solicitud: PCT/GB2007/001504

(87) Publicación internacional:

Fecha: 01-11-07

No. Publicación : WO 2007/122410 A1



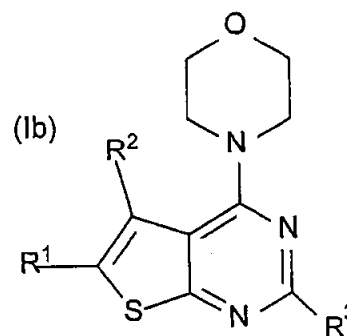
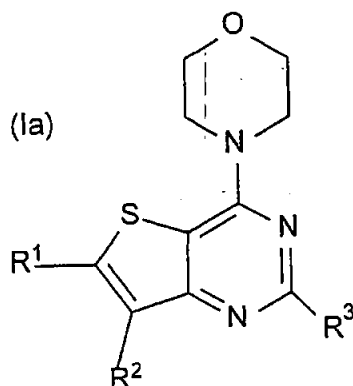
(54) Título:

DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE PI3K

(57) Resumen:

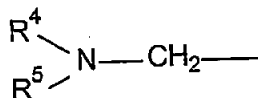
Reivindicación número 1.-

Compuesto que es una tienopirimidina de la fórmula (Ia) o (Ib):



caracterizado porque

R¹ es un grupo de la fórmula:



R² es H, halo o C₁-C₆alquilo;

R³ es un grupo indol que está insustituido o sustituido;

R⁴ y R⁵ forman, junto con el átomo N al cual están unidos, un grupo seleccionado de piperazina, piperidina y pirrolidina, grupo que está insustituido o sustituido por uno o más grupos seleccionados de C₁-C₆alquilo, -S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂-(alq)_q-NR¹¹R¹², oxo (=O), -alq-OR¹⁰, -(alq)_q-Het, un grupo heterociclilo y -NR¹³R¹⁴; o uno de R⁴ y R⁵ es C₁-C₆alquilo y el otro es un grupo piperazina, piperidina o pirrolidina, grupo que está insustituido o sustituido;

R¹⁰ es H o C₁-C₆alquilo que está insustituido;

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de H y C₁-C₆alquilo que está insustituido, o R¹¹ y R¹² forman conjuntamente, con el átomo N al cual están unidos, un grupo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan cada uno independientemente de C₁-C₆alquilo, -S(O)₂R¹⁰, alq-OR¹⁰, (alq)_q-Ph y -(alq)_q-Het;

Ph es fenilo;

q es 0 ó 1;

Het es un grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina o pirimidina, grupo que está insustituido o sustituido;

alq es C₁-C₆alquileo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición que, en la fórmula (Ia) únicamente, cuando R² es H y R³ es indol insustituido, entonces -NR⁴R⁵ es diferente de (i) piperazina que está insustituida o sustituida por un sustituyente seleccionado de metilo, -S(O)₂Me y -CH₂CH₂OH; y (ii) piperidina que está sustituida por un sustituyente seleccionado de -NMe₂, -N(Me)(CH₂CH₂OMe) y morfolino.

PATENT COOPERATION TREATY

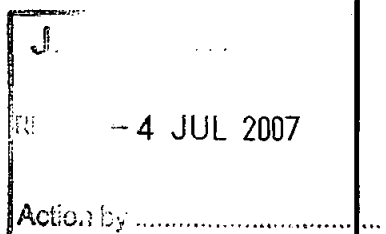
5

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

J.A. KEMP & CO.
Attn. Keen, Celia Mary
14 South Square
Gray's Inn
London WC1R 5JJ
GRANDE BRETAGNE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference
N97965B CMK

Date of mailing
(day/month/year)

04/07/2007

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/GB2007/001504

International filing date
(day/month/year)

25/04/2007

Applicant

PIRAMED LIMITED

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tanja Rührmund

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference N97965B CMK	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2007/001504	International filing date (day/month/year) 25/04/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 26/04/2006
Applicant PIRAMED LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PYRIMIDINE DERIVATIVES AS PI3K INHIBITORS

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

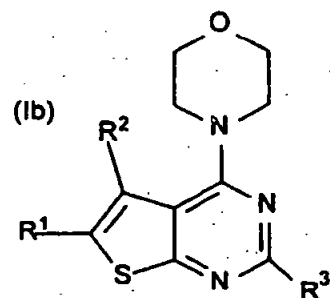
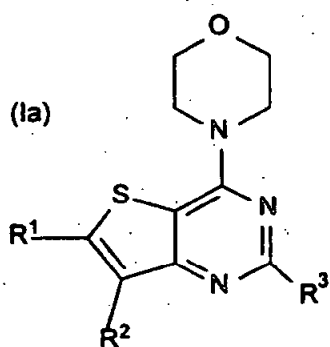
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/GB2007/001504

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Thienopyrimidines of formula (Ia) or (Ib):



wherein R^1 , R^2 , R^3 , are as defined in the claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2007/001504

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D495/04 A61K31/519

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2006/046035 A (PIRAMED LTD [GB]; SHUTTLEWORTH STEPHEN J [GB]; FOLKES ADRIAN J [GB]; C) 4 May 2006 (2006-05-04) disclaimer	1-31
A	US 2003/220365 A1 (STEWART ANDREW O [US] ET AL) 27 November 2003 (2003-11-27) abstract; claims; overlap	1-31
A	EP 1 277 738 A1 (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP]; LUDWIG INST CANCER RES [US]; IMP CANCER) 22 January 2003 (2003-01-22) abstract; claims & WO 01/83456 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP]; LUDWIG INST CANCER RES [US]; IMP CANCER) 8 November 2001 (2001-11-08) cited in the application	1-31

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 June 2007

Date of mailing of the international search report

04/07/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, Didier

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2007/001504

Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/017950 A (PIRAMED LTD [GB]; PARKER PETER [GB]; WATERFIELD MICHAEL [GB]) 4 March 2004 (2004-03-04) abstract; claims -----	1-31
A	EP 1 067 123 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK [JP]) 10 January 2001 (2001-01-10) abstract; claims -----	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2007/001504

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 21-24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/001504

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006046035	A	04-05-2006	AU 2005298404 A1	04-05-2006
			AU 2005298408 A1	04-05-2006
			WO 2006046031 A1	04-05-2006
			WO 2006046040 A1	04-05-2006
US 2003220365	A1	27-11-2003	NONE	
EP 1277738	A1	22-01-2003	AU 5261001 A	12-11-2001
			CA 2407593 A1	08-11-2001
			CN 1426398 A	25-06-2003
			CN 1629145 A	22-06-2005
			WO 0183456 A1	08-11-2001
			JP 3649395 B2	18-05-2005
WO 0183456	A	08-11-2001	AU 5261001 A	12-11-2001
			CA 2407593 A1	08-11-2001
			CN 1426398 A	25-06-2003
			CN 1629145 A	22-06-2005
			EP 1277738 A1	22-01-2003
			JP 3649395 B2	18-05-2005
WO 2004017950	A	04-03-2004	AU 2003255845 A1	11-03-2004
EP 1067123	A1	10-01-2001	AU 3053999 A	25-10-1999
			CA 2326324 A1	14-10-1999
			WO 9951582 A1	14-10-1999
			US 6423716 B1	23-07-2002

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
1 November 2007 (01.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/122410 A1(51) International Patent Classification:
C07D 495/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)Slough, Berkshire SL1 4NL (GB). SOHAL, Sukhjlt
[GB/GB]; 957 Buckingham Avenue, Slough, Berkshire
SL1 4NL (GB).(21) International Application Number:
PCT/GB2007/001504(74) Agents: KEEN, Gelia, Mary et al.; J.A. Kemp & Co., 14
South Square, Gray's Inn, London WC1R 5JJ (GB).

(22) International Filing Date: 25 April 2007 (25.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0608264.8 26 April 2006 (26.04.2006) GB
0608397.6 27 April 2006 (27.04.2006) GB(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(71) Applicant (for all designated States except US): PI-
RAMED LIMITED [GB/GB]; 957 Buckingham Avenue,
Slough, Berkshire SL1 4NL (GB).

(72) Inventors; and

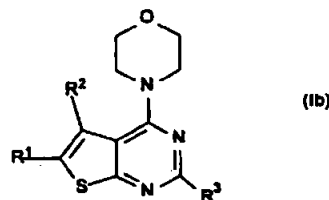
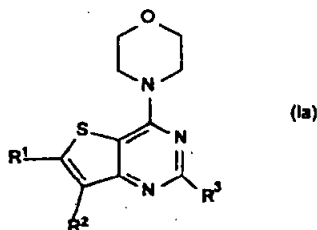
(75) Inventors/Applicants (for US only): BAKER, Stewart,
James [GB/GB]; 957 Buckingham Avenue, Slough,
Berkshire SL1 4NL (GB). GOLDSMITH, Paul, John
[GB/GB]; 957 Buckingham Avenue, Slough, Berkshire
SL1 4NL (GB). HANCOX, Timothy, Colin [GB/GB];
957 Buckingham Avenue, Slough, Berkshire SL1 4NL
(GB). PEGG, Neil, Anthony [GB/GB]; 957 Buckingham
Avenue, Slough, Berkshire SL1 4NL (GB). PRICE,
Stephen [GB/GB]; 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow,
Harlow, Essex CM19 5TR (GB). SHUTTLEWORTH,
Stephen, Joseph [GB/GB]; 957 Buckingham Avenue,(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRIMIDINE DERIVATIVES AS PI3K INHIBITORS

(57) Abstract: Thienopyrimidines of formula (Ia) or (Ib): wherein R¹, R², R³, are as defined in the claims.

WO 2007/122410 A1

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

KEEN, Celia, Mary
J.A. Kemp & Co.
14 South Square
Gray's Inn
London WC1R 5JJ
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 28 October 2008 (28.10.2008)		
Applicant's or agent's file reference N979658 CMK	IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/GB2007/001504	International filing date (day/month/year) 25 April 2007 (25.04.2007)	
1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address PIRAMED LIMITED 957 Buckingham Avenue Slough Berkshire SL1 4NL United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address F.HOFFMANN-LA ROCHE AG Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basel Switzerland	State of Nationality CH	State of Residence CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: ASSIGNMENT		
4. A copy of this notification has been sent to: ☐ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 87 40		Authorized officer Sevillano Carine e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing

(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.
PCT/GB2007/001504

international filing date (day/month/year)
25.04.2007

Priority date (day/month/year)
26.04.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D495/04 A61K31/519

Applicant
PIRAMED LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Frelon, Didier

Telephone No. +49 30 25901-312



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/GB2007/001504

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 21-24 with regards to the industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 21-24 regarding the industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13^{ter}.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. .
PCT/GB2007/001504

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-31</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-31</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-20,25-31</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Re Item V.

1. Cited documents

Reference is made to the following documents:

D1 : US 2003/220365

D2 : EP 1 277 738

D3 : WO 2004/017950

D4 : EP 1 067 123 A1

2. Novelty

Thanks to the disclaimer which discards the compounds disclosed in the intermediate document WO 206/046035 (from the same applicant - see item VI), the present subject-matter appears to be novel.

D1 overlaps the present application without disclosing specific compounds or preferred embodiments directed to the present application.

D2 (cited by the applicant as WO 01/83456) and D3 differ from the present application by the definition of their group R^1 (a lower alkyl, a.o.) which does not seem to cover the corresponding R^1 of the present application (the group $-CH_2-NR^4R^5$).

Compounds of D4 carry a (thio)acylated (homo)piperazine ring (as W) in place of the morpholine ring according to the present application.

3. Inventive step

3.1 The problem underlying the present application is to provide pyrimidine derivatives useful as inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and therefore useful in the treatment of immune disorders, cardiovascular diseases, viral infection, inflammation, metabolism/endocrine disorders, neurological disorders and diseases or disorders arising from abnormal cell growth, function or behaviour (claims 17 and 20).

3.2 D2 and D3 solve the same problem. However, they both differ the same way from the present invention, *i.e.* the rest R¹ does not comprise a N-containing ring, more specifically, a piperazine, a piperidine or a pyrrole eventually substituted. A skilled person would have probably not derived straightforwardly the corresponding end as now claimed from the prior art.

D1, which is directed to antiinflammatory agents (one of the claimed properties), overlaps the present application, because of excessively broad definitions, but does not give any incentive towards the particular combination of the features covered by the present application. A similar remark can be made about D4.

Biological testings have been provided to substantiate the presence of an activity.

3.3 The Applicant's attention is drawn to the fact that the claims as presently drafted do not fully satisfy PCT requirements. Particularly, the protection which is sought should comply with a reasonable breadth of a scope covering only variants and/or compounds which solve the problem underlying the invention.

It is realized that the Applicant is entitled to claim all **obvious** modifications of what was concretely described and that alternative variations have to be supported by the description, *i.e.* a certain number of examples: presently R³ represents always a indol-4-yl group. It can be therefore questioned whether the constant presence of this feature in the examples is a necessary and essential characteristic of the invention which should not be allowed to vary out of the **reasonable** extent of usual equivalents and (bio)isosters.

Open and non limitative (generalizing) expressions or terms like *heterocyclyl* or *heterocyclic*, derivatives thereof and *substituted* without further definitive qualifications extend (irrealistically) the scope of the claims beyond what has actually been verified in the worked examples on file.

Undefined terms render the claims **obscure in scope** and do not allow to correctly and specifically circumscribe a scope where the invention applies and for which protection can actually be granted (see also PCT Guidelines C-III, 4.1 to 4.4, rule 6.3 PCT, technical features).

The question is whether or not a technical effect is to be achieved by all the embodiments

covered by the claims when this technical effect turns out to be the sole reason for the alleged inventiveness of these processes. A consequence is that broad expressions are objectionable under Art.33(3) PCT.

The inventive step can be acknowledged only for a well-defined scope embracing a specific domain thanks to a reasonable generalisation of the very invention, taking into account the extent of the illustration of the examples, the support of the specification, the reproducibility and the feasibility of the invention in all its aspects. In other words, the protection which is sought should comply with a reasonably broad claimed scope such that it comprises only compounds, their variants and equivalents which solve the problem underlying the invention (PCT guidelines C-III, 6.1, 6.2 and 6.4).

Finally, open and too broad formulations may also lead to unacceptable **speculations** from the skilled people as to the very invention and its future aspects; it may even suggest that the claimed scope is not properly covered by the description and, particularly, the examples. A grant would have a **speculative** character with no link to a an actual inventive merit and therefore would deprive any third party from a legitimate protection for a genuine invention in relation with an object which was neither described nor even foreseen but would have only been a hypothesis in the frame of the present invention.

The claims must be amended consequently in order to show the necessary limits of the scope of the invention in order, not only to allow a skilled person to reproduce the invention but also, to circumscribe the particular chemical and/or biological domain where the invention applies to, *i.e.* where the inventiveness is credibly present. As chemical species can be precisely defined by the identity and the number of the atoms involved, it is necessary to specify the disputed expressions and terms by means of the incorporation of the definitions of the substituents given in the specification.

Re Item VI

	Publication date	Filing date	Priority date
WO 2006/046035	04.05.2006	25.10.2005	25.10.2004

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/GB2007/001504

DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE PI3K

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

- 5 Tienopirimidinas de la fórmula (Ia) o (Ib): en donde
R¹, R², R³ son como se define en las reivindicaciones.

DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE PI3K

Campo de la Invención

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

Antecedentes de la Invención

El fosfatidilinositol (más adelante en la presente abreviado como "PI") es uno de varios fosfolípidos encontrados en las membranas celulares. En años recientes ha llegado a ser claro que el PI juega un papel importante en la transducción de señales intracelulares. A finales de 1980, se encontró que la PI3-cinasa (PI3K) es una enzima que fosforila la posición 3 del anillo de inositol de fosfatidilinositol (D. Whitman et al, 1988 Nature, 332, 66).

Originalmente se consideró a la PI3K como una enzima única pero ahora se ha puesto en claro que están presentes una pluralidad de subtipos en PI3K. Cada subtipo tiene su propio mecanismo para regular la actividad. Se han identificado tres clases principales de PI3K en base a su especificidad de sustrato *in vitro* (B. Vanhaesebroeck, 1997, Trend in Biol. Sci, 22, 267). Los sustratos para las PI3K clase I son PI, PI-4-fosfato (PI4P) y PI 4,5-bifosfato (PI (4,5)P2). Las PI3K de

la clase I se dividen adicionalmente en dos grupos, clase Ia y clase Ib, en términos de su mecanismo de activación. Las PI3K clase Ia incluyen los subtipos p110 α , p110 β y p110 δ de PI3K, que transmiten señales desde los receptores acoplados a 5 tirosina-cinasa. La PI3K clase Ib incluye un subtipo p110 γ activado por receptor acoplado a proteína G. Se conocen PI y PI(4)P como sustratos para las PI3K de la clase II. Las PI3K de la clase II incluyen los subtipos C2 α , C2 β y C2 γ de PI3K, que se caracterizan por contener dominios C2 en el C-término, 10 el sustrato para las PI3K de la clase III es sólo PI.

En los subtipos de las PI3K, el subtipo de la clase Ia se ha investigado más extensivamente hasta la fecha. Los tres subtipos de la clase Ia son heterodímeros de una subunidad catalítica de 110 kDa y subunidades reguladoras de 15 85 kDa o 55 kDa. Las subunidades reguladoras contienen dominios SH2 y se unen a residuos de tirosina fosforilados por receptores de factor de crecimiento con una actividad de tirosina-cinasa o productos oncogénicos, incluyendo de este modo la actividad de PI3K de la subunidad catalítica p110 que 20 fosforila su sustrato lipídico. De esta manera, los subtipos de la clase Ia se considera que están asociados con proliferación celular y carcinogénesis, trastornos inmunitarios y condiciones que comprenden inflamación.

La WO 01/083456 describe una serie de derivados

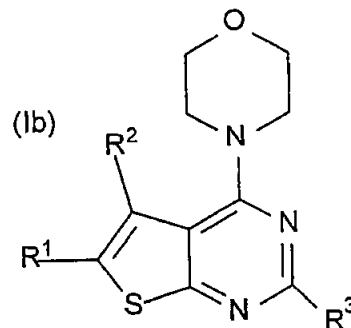
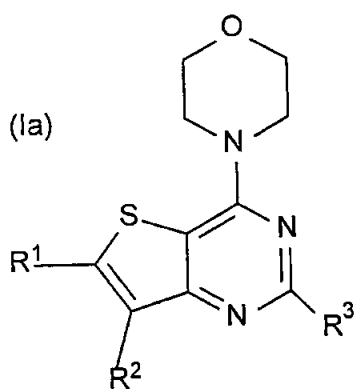
condensados de heteroarilo que tienen actividad como inhibidores de PI3K y que suprimen el crecimiento de células cancerígenas.

5

Breve Descripción de la Invención

Ahora se ha encontrado que una nueva clase de compuestos de pirimidina fusionada son inhibidores efectivos de PI3K con propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas tipo fármaco. Los compuestos exhiben selectividad para las PI3K de la clase Ia con respecto a la clase Ib, en particular para el subtipo P110δ (delta).

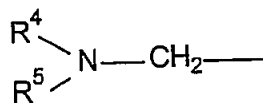
Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto que es una tienopirimidina de la fórmula (Ia) o (Ib):



15

en donde

R¹ es un grupo de la fórmula:



R^2 es H, halo o C_1 - C_6 alquilo;

R^3 es un grupo indol que está insustituido o sustituido;

R^4 y R^5 forman, junto con el átomo de N al cual
 5 están unidos, un grupo seleccionado de piperazina, piperidina
 y pirrolidina, grupo que está insustituido o sustituido por
 uno o más grupos seleccionados de C_1 - C_6 alquilo, $-S(O)_2 R^{10}$, $-S(O)_2-$ $(alq)_q-NR^{11}R^{12}$, oxo ($=O$), $-alq-OR^{10}$, $-(alq)_q-Het$, un grupo
 heterociclilo y $-NR^{13}R^{14}$; o uno de R^4 y R^5 es C_1 - C_6 alquilo y el otro es un
 10 grupo piperazina, piperidina o pirrolidina, grupo que está insustituido
 o sustituido;

R^{10} es H o C_1 - C_6 alquilo que está insustituido;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H y
 C_1 - C_6 alquilo que está insustituido, o R^{11} y R^{12} forman conjuntamente, con
 15 el átomo N al cual están unidos, un grupo heterocíclico saturado de 5 ó
 6 miembros;

R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de C_1 -
 C_6 alquilo, $-S(O)_2R^{10}$, $alq-OR^{10}$, $(alq)_q-Ph$ y $-(alq)_q-Het$;

Ph es fenilo;

20 q es 0 ó 1;

Het es un grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina o
 pirimidina, grupo que está insustituido o sustituido;

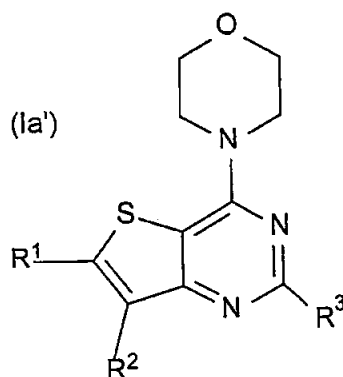
alq es C_1 - C_6 alquilenos;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

25 con la condición que, en la fórmula (Ia) únicamente, cuando R^2 es H y R^3

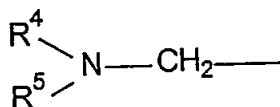
es indol insustituido, entonces $-NR^4R^5$ es diferente de (i) piperazina que está insustituida o sustituida por un sustituyente seleccionado de metilo, $-S(O)_2Me$ y $-CH_2CH_2OH$; y (ii) piperidina que está sustituida por un sustituyente seleccionado de $-NMe_2$, $-N(Me)(CH_2CH_2OMe)$ y morfolino.

5 En una modalidad, la invención proporciona un compuesto que es una tienopirimidina de la fórmula (Ia'):



en donde

R^1 es un grupo de la fórmula:



10

R^2 es H, halo o C_1-C_6 alquilo;

R^3 es un grupo indol que está insustituido o sustituido;

R^4 y R^5 forman, junto con el átomo N al cual están
15 unidos, un grupo seleccionado de piperazina, piperidina y pirrolidina, grupo que está insustituido o sustituido por uno o más grupos seleccionados de C_1-C_6 alquilo, $-S(O)_2 R^{10}$, $-S(O)_2-(alq)_q-NR^{11}R^{12}$, oxo ($=O$), $-alq-OR^{10}$, $-(alq)_q-Het$, un grupo heterociclilo y

$-NR^{13}R^{14}$; o uno de R^4 y R^5 es C_1 - C_6 alquilo y el otro es un grupo piperazina, piperidina o pirrolidina, grupo que está insustituido o sustituido;

R^{10} es H o C_1 - C_6 alquilo que está insustituido;

5 R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H y C_1 - C_6 alquilo que está insustituido, o R^{11} y R^{12} forman conjuntamente, con el átomo N al cual están unidos, un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros;

R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de C_1 -
10 C_6 alquilo, $-S(O)_2R_{10}$, $alq-OR_{10}$, $(alq)_q-Ph$ y $-(alq)_q-Het$;

Ph es fenilo;

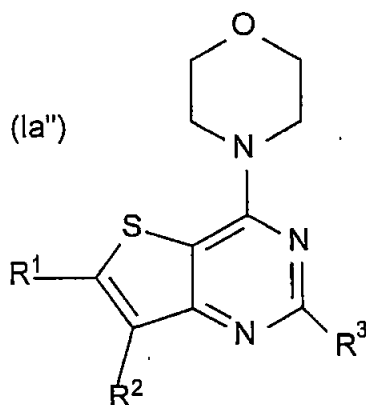
q es 0 ó 1;

Het es un grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina o pirimidina, grupo que está insustituido o sustituido;

15 alq es C_1 - C_6 alquilenos;

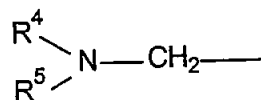
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto que es una tienopirimidina de la fórmula (Ia''):



en donde

R^1 es un grupo de la fórmula:



R^2 es H, halo o C_1-C_6 alquilo;

5 R^3 es un grupo indol que está insustituido;

R^4 y R^5 forman, junto con el átomo N al cual están
unidos, un grupo seleccionado de piperazina, piperidina y
pirrolidina, grupo que está insustituido o sustituido por uno
o más grupos seleccionados de C_1-C_6 alquilo, $-S(O)_2 R^{10}$, $-S(O)_2-$
10 $(alq)_q-NR^{11}R^{12}$, oxo ($=O$), $-alq-OR^{10}$, $-(alq)_q-Het$, un grupo
heterociclico y $-NR^{13}R^{14}$; o uno de R^4 y R^5 es C_1-C_6 alquilo y el
otro es un grupo piperazina, piperidina o pirrolidina, grupo
que está insustituido o sustituido;

R^{10} es H o C_1-C_6 alquilo que está insustituido;

15 R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente
de H y C_1-C_6 alquilo que está insustituido, o R^{11} y R^{12} forman
conjuntamente, con el átomo N al cual están unidos, un grupo
heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros;

R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente
20 de C_1-C_6 alquilo, $-S(O)_2R^{10}$, $alq-OR^{10}$, $(alq)_q-Ph$ y $-(alq)_q-Het$;

Ph es fenilo;

q es 0 ó 1;

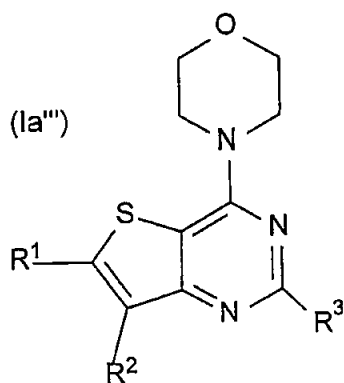
Het es un grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina o

pirimidina, grupo que está insustituido o sustituido;

alq es C₁-C₆alquileo;

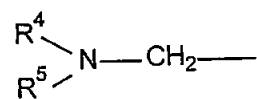
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad adicional, la invención proporciona
5 un compuesto que es una tienopirimidina de la fórmula (Ia'''):



en donde

R¹ es un grupo de la fórmula:



10 R² es H;

R³ es un grupo indol insustituido;

R⁴ y R⁵ forman, junto con el átomo N al cual están
unidos, un grupo seleccionado de:

- piperazina que está sustituida por -S(O)₂-(alq)_q-
15 NR¹¹R¹², C₂-C₆alquilo, oxo (=O), -(alq)_q-Het, un grupo
heterociclico o -NR¹³R¹⁴

- piperidina que está insustituida o sustituida por
-S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂-(alq)_q-NR¹¹R¹², C₂-C₆alquilo, oxo (=O), -alq-

OR¹⁰, -(alq)_q-Het, o un grupo heterociclico;

- pirrolidina que está insustituida o sustituida por
-S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂-(alq)_q-NR¹¹R¹², C₂-C₆alquilo, oxo (=O), -alq-
OR¹⁰, -(alq)_q-Het, un grupo heterociclico o -NR¹³R¹⁴

5 o uno de R⁴ y R⁵ es C₁-C₆alquilo y el otro es un grupo
piperazina, piperidina o pirrolidina, grupo que esta
insustituido o sustituido;

R¹⁰ es H o C₁-C₆alquilo que está insustituido;

10 R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente
de H y C₁-C₆alquilo que está insustituido, o R¹¹ y R¹² forman
conjuntamente, con el átomo N al cual están unidos, un grupo
heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan cada uno independientemente
de C₁-C₆alquilo, -S(O)₂R¹⁰, alq-OR¹⁰, (alq)_q-Ph y -(alq)_q-Het;

15 Ph es fenilo;

q es 0 ó 1;

Het es un grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina o
pirimidina, grupo que está insustituido o sustituido; y

alq es C₁-C₆alquilenos;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición que la tienopirimidina no se seleccione de:

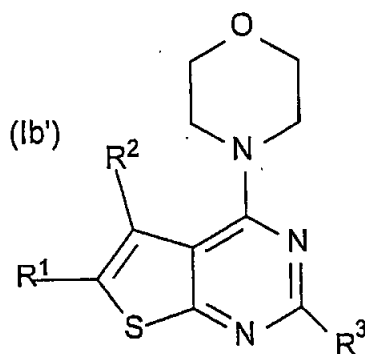
{1-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-
d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-metil-
amina;

25 2-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-

d]pirimidin-6-ilmetil]piperazin-1-il}-etanol; y

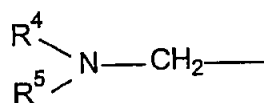
{1-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]piperidin-4-il}-dimetil-amina.

En una modalidad aún adicional, la invención
5 proporciona un compuesto que es una tienopirimidina de la
fórmula (Ib'):



en donde

R¹ es un grupo de la fórmula:



10

R² es H, halo o C₁-C₆alquilo;

R³ es un grupo indol que está insustituido o
sustituido;

R⁴ y R⁵ forman, junto con el átomo N al cual están
15 unidos, un grupo seleccionado de piperazina, piperidina y
pirrolidina, grupo que está insustituido o sustituido por -
S(O)₂ R¹⁰, -S(O)₂- (alq)_q-NR¹¹R¹², C₁-C₆alquilo, oxo (=O), -alq-
OR¹⁰, -(alq)_q-Het, un grupo heterociclilo o -NR¹³R¹⁴;

o uno de R^4 y R^5 es C_1 - C_6 alquilo y el otro es un grupo piperazina, piperidina o pirrolidina, grupo que está insustituido o sustituido;

R^{10} es H o C_1 - C_6 alquilo que está insustituido;

5 R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H y C_1 - C_6 alquilo que está insustituido, o R^{11} y R^{12} forman conjuntamente, con el átomo N al cual están unidos, un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros;

R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente
10 de C_1 - C_6 alquilo, $-S(O)_2R_{10}$, $alq-OR_{10}$, $(alq)_q-Ph$ y $-(alq)_q-Het$;

Ph es fenilo;

q es 0 ó 1;

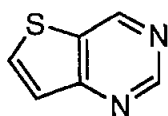
Het es un grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina o pirimidina, grupo que está insustituido o sustituido;

15 alq es C_1 - C_6 alquilenos;

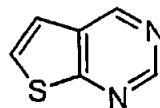
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción Detallada de la Invención

Los compuestos de las fórmulas Ia y Ib son
20 regioisómeros, es decir, difieren por la colocación del átomo S en la tienopirimidina. Las dos formas regioisoméricas posibles de los sistemas de anillo abarcados por las fórmulas Ia y Ib son:



tieno[3,2-d]pirimidina



tieno[2,3-d]pirimidina

Los compuestos de la invención incluyen de esta manera ambos regioisómeros de cada uno de los compuestos de 4-morfolino-tienopirimidina de las fórmulas (Ia), (Ia'), (Ia''), (Ia'''), (Ib) y (Ib').

Como se especifica en la presente, un grupo alquilo es un radical de hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que está insustituido o sustituido. Típicamente, es C₁-C₂₀alquilo, por ejemplo, C₁-C₁₀alquilo, tal como C₁-C₆alquilo. C₁-C₆alquilo es típicamente C₁-C₄alquilo. Por ejemplo, puede ser, metilo, (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propil (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), i-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), o
 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃).

5 Cuando un grupo alquilo está sustituido tiene típicamente uno o más sustituyentes R²⁰ seleccionados de halógeno, alcoxi, carbociclilo, un grupo heterociclilo que contiene N saturado de 5 ó 6 miembros como se especifica más adelante OH, SR, CN, nitro, NR₂, -COOR, -C(O)R, S(O)_mR y -
 10 CONR₂, en donde cada R es H, alquilo insustituido o C₃-C₁₀cicloalquilo y m es 1 ó 2. Por ejemplo, es un grupo hidroxialquilo, un grupo haloalquilo o un grupo -alq-N(R⁴)(R⁵) en donde alq es una cadena de alquileo y R⁴ y R⁵ forman, junto con el átomo N al cual se unen, un grupo heterocíclico
 15 que contiene N saturado de 5 ó 6 miembros que incluye 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de N, S y O, que se pueden fusionar a un anillo de benceno y que está insustituido o sustituido.

Típicamente, R²⁰ se selecciona de halógeno, alcoxi,
 20 carbociclilo, un grupo heterocíclico que contienen N saturado de 5 ó 6 miembros como se define más adelante OH, CN, NR₂, -COOR, y -CONR₂, en donde cada R es H o alquilo insustituido como se define anteriormente.

Alquilo sustituido puede ser, por ejemplo, un grupo
 25 haloalquilo o un grupo -alq-N(R⁴)(R⁵), en donde alq es una

cadena de alquileo y R^4 y R^5 forman, junto con el átomo N al cual están unidos, un grupo heterocíclico que contiene N saturado de 5 ó 6 miembros que incluye 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de N, S y O, que se pueden fusionar a un anillo de benceno y que está insustituido o sustituido. De manera más típica, es un grupo haloalquilo o un grupo -alq-N(R^4)(R^5), en donde alq es una cadena de alquileo y R^4 y R^5 forman, junto con el átomo N al cual están unidos, un grupo heterocíclico que contiene N saturado de 5 ó 6 miembros como se define anteriormente.

Un grupo alquileo es un grupo de hidrocarburo divalente saturado de cadena recta o ramificada sustituido o insustituido. Típicamente, es un C_1 - C_8 alquileo, por ejemplo, C_1 - C_6 alquileo. De manera preferente, es C_1 - C_4 alquileo, por ejemplo, C_2 - C_4 alquileo, tal como metileno, etileno, i-propileno, n-propileno, t-butileno, s-butileno o n-butileno. También puede ser pentileno, hexileno, heptileno, octileno y los varios isómeros de cadena ramificada de los mismos. Cuando el grupo alquileo está sustituido típicamente está sustituido por un grupo R^{20} como se define anteriormente o por alquilo que está insustituido o sustituido por un grupo R^{20} como se define anteriormente. Por ejemplo, puede ser C_1 - C_3 alquileo, tal como $-CH_2-$, CH_2CH_2 , o $CH_2CH_2CH_2-$.

Un grupo alqueno es un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada sustituido o insustituido que tiene

uno o más dobles enlaces. Típicamente es C_2-C_8 alquenilo, por ejemplo, C_2-C_6 alquenilo, tal como alquilo, butenilo, butadienilo, pentenilo o hexenilo. Cuando el grupo alquenilo está sustituido típicamente está sustituido por un grupo R^{20} como se define anteriormente o por alquilo que está insustituido o sustituido por un grupo R^{20} como se define anteriormente.

Un grupo alquinilo es un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada sustituido o insustituido que tiene uno o más triples enlaces. Típicamente es C_2-C_8 alquinilo, por ejemplo, C_2-C_6 alquinilo, tal como etinilo, propinilo o butinilo. Cuando el grupo alquinilo está sustituido típicamente está sustituido por un grupo R^{20} como se define anteriormente o por alquilo que está insustituido o sustituido por un grupo R^{20} como se define anteriormente.

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

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

Un grupo alcoxi es de cadena recta o ramificada. Típicamente, es C_1-C_6 alcoxi, por ejemplo, C_1-C_4 alcoxi, tal como metoxi, etoxi, i-propoxi, n-propoxi, t-butoxi, n-butoxi o s-butoxi. Está insustituido o sustituido, por ejemplo, por un

grupo R^{20} como se define anteriormente o por alquilo que está insustituido o sustituido por un grupo R^{20} como se define anteriormente. Típicamente, está sustituido por carbociclilo, morfolino, OH, CN, NR_2 , $-COOR$, o $-CONR_2$, en donde cada R es H
5 o alquilo insustituido como se define anteriormente.

Un grupo carbociclilo es un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado o insaturado no aromático, que tiene típicamente de 3 a 10 átomos de carbono. Puede ser un grupo C_3 - C_8 cicloalquilo, un grupo C_5 - C_{10} cicloalquilo, por ejemplo,
10 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. De manera alternativa, puede ser un grupo cicloalquenilo, típicamente, C_4 - C_8 cicloalquenilo, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, ciclooctenilo o
15 ciclooctadienilo. Un grupo carbociclilo puede estar insustituido o sustituido, por ejemplo, por un grupo R^{20} como se define anteriormente o por alquilo que está insustituido o sustituido por un grupo R^{20} como se define anteriormente. Típicamente, está sustituido por alcoxi, morfolino, OH, CN,
20 NR_2 , $-COOR$, o $-CONR_2$, en donde cada R es H o alquilo insustituido como se define anteriormente.

Un grupo heterocíclico que contiene N saturado de 5 ó 6 miembros que incluye 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de N, S y O, que se pueden fusionar a un anillo
25 de benceno y que está insustituido o sustituido se

seleccionan típicamente de morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, tiomorfolina, tetrahydroquinolina y tetrahydroisoquinolina.

Cuando un grupo heterocíclico que contiene N, saturado de 5 ó 6 miembros, como se define anteriormente está sustituido puede estar sustituido por un grupo R^{20} como se define anteriormente o por alquilo que está insustituido o sustituido por un grupo R^{20} como se define anteriormente. Típicamente, está sustituido por alquilo que está insustituido o sustituido, alcoxi que está insustituido o sustituido, un segundo grupo heterocíclico que contiene N saturado de 5 ó 6 miembros como se define anteriormente, un grupo heteroarilo que contiene N de 5 ó 6 miembros que está insustituido o sustituido y que puede estar fusionado a un anillo de benceno, -NR'R", -alq-OR, -C(O)NR'R", -alq-C(O)NR'R", -alq-N(R)C(O)R, -C(O)N(R)alq-OR, -S(O)₂-alq-NR'R", -N(R)-alq-OR, -COOR, oxo (=O), OR, -N(R)SO₂R, -SO₂NR₂, -SO₂R" o -CO-alq-OR, en donde alq es una cadena de alquileo, R es H o alquilo, cada uno de R' y R'' es independientemente H, alquilo o alcoxi, o R' y R'' forman conjuntamente un grupo heterocíclico que contiene N saturado de 5 ó 6 miembros como se define anteriormente, y R''' es alquilo que está insustituido o sustituido, por ejemplo, por NR₂ o un grupo heterocíclico que contiene N saturado de 5 ó 6 miembros como se define anteriormente.

Un grupo heterocíclico saturado de 5, 6 ó 7 miembros

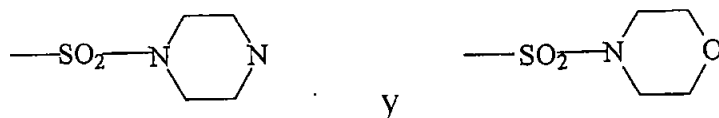
que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O que está insustituido o sustituido que selecciona típicamente de tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, tetrahidrofurano y tetrahidrotiofurano.

5 Cuando un grupo heterocíclico saturado de 5, 6 ó 7 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O que está sustituido puede estar sustituido por un grupo R^{20} como se define anteriormente o por alquilo que está insustituido o sustituido por un grupo R^{20} como se define
10 anteriormente. Típicamente, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo que está insustituido o sustituido, por ejemplo por R^{20} como se define anteriormente, haloalquilo como se define anteriormente, alcoxi como se define anteriormente que está insustituido o
15 sustituido, halógeno, hidroxilo, CN, nitro, amino, oxo ($=O$), y $-NR'R''$ en donde cada uno de R' y R'' es independientemente H o alquilo.

 Het es un grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina o pirimidina, cada grupo que esta
20 insustituido o sustituido. Cuando está sustituido, Het puede estar sustituido por ejemplo por un grupo R^{20} como se especifica anteriormente o por alquilo que está insustituido o sustituido por un grupo R^{20} como se define anteriormente. En particular, Het está
25 insustituido o sustituido por C_1-C_6 alquilo.

Los ejemplos de $-(\text{alq})_q\text{-Het}$ incluyen $-(\text{CH}_2)_m\text{-piridina}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-pirimidina}$, $(\text{CH}_2)_m\text{-pirrol}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-imidazol}$ y $-(\text{CH}_2)_m\text{-tiazol}$, en donde m es 0, 1, 2 ó 3 y en donde el grupo piridina, pirimidina, pirrol, imidazol o tiazol está insustituido o sustituido como se define anteriormente. El grupo Het se une mediante cualquier carbono o heteroátomo de anillo disponible. De esta manera, por ejemplo, pirimidina puede estar enlazada como pirimidin-2-ilo o pirimidin-4-ilo. Se puede enlazar piridina como piridina-2-ilo, piridin-3-ilo o piridina-4-ilo. Se puede enlazar pirrol como pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo o pirrol-3-ilo. Se puede enlazar imidazol como imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-3-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo.

Los ejemplos de $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{alq})_q\text{-NR}^{11}\text{R}^{12}$ incluyen $-\text{S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{Me})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{-NHMe}$, $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_m\text{NMe}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_m\text{NHMe}$ y $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ en donde m es 0, 1, 2 ó 3. Los ejemplos específicos incluyen $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)\text{NMe}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$ y $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$. Los ejemplos adicionales incluyen



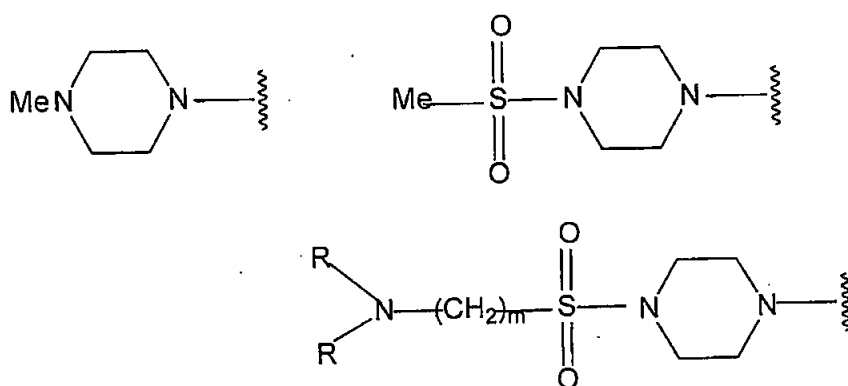
Los ejemplos de $-\text{alq-OR}^{10}$ incluyen $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OMe}$, -

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

Los ejemplos de Heterocicclilo incluyen piperidina, por ejemplo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo o piperidin-4-ilo, en particular piperidin-4-ilo; morfolina; y
 5 pirlrolidina, por ejemplo, grupos pirlrolidin-2-ilo o pirlrolidin-3-ilo.

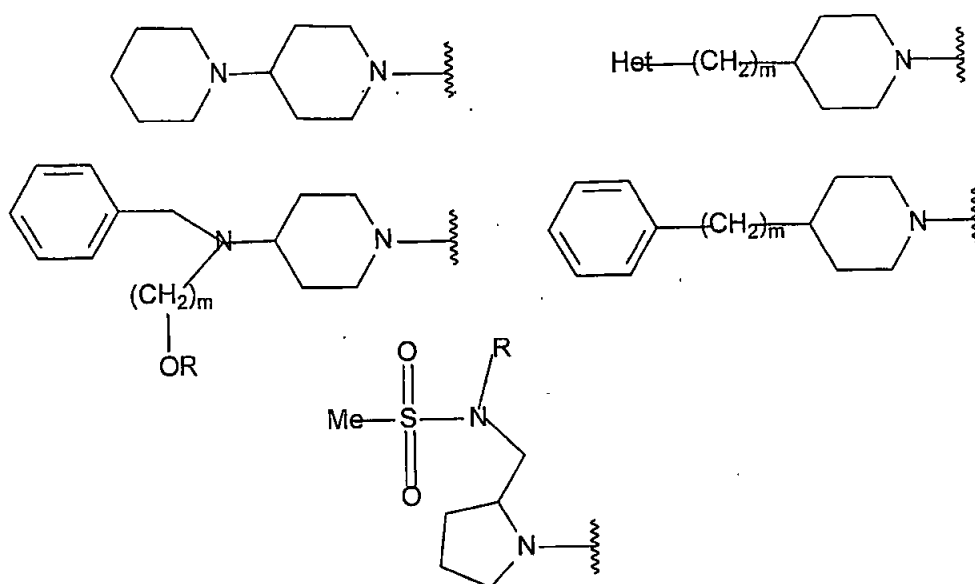
En $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, R^{10} es típicamente H, metilo o propilo (ya sea n-propilo o i-propilo).

Los ejemplos de la porción $-\text{NR}^4\text{R}^5$ en los compuestos
 10 de la invención como se define anteriormente incluyen las siguientes estructuras:



en donde m es 0, 1, 2 ó 3, y cada R es independientemente metilo o H, o los dos grupos R forman un anillo de morfolina
 15 con el átomo N al cual están unidos.

Los ejemplos adicionales de la porción $-\text{NR}^4\text{R}^5$ incluyen las siguientes estructuras:



en donde m es 0, 1, 2 ó 3, y cada R es metilo o H.

R^2 es H, halo o C_1 - C_6 alquilo. Típicamente, es H, F, Cl o Me.

5 El grupo indol en la definición de R^3 se une al anillo de piridina del núcleo de tienopirimidina mediante cualquiera átomo de N o C de anillo disponible. De esta manera, puede ser un grupo indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, o indol-7-ilo.

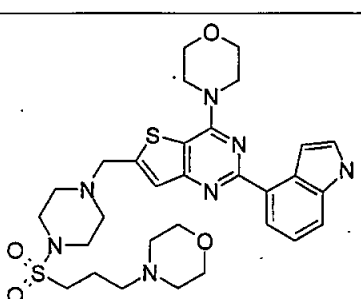
10 El grupo indol está insustituido o sustituido. Si está sustituido puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de: un grupo Z, en donde Z se selecciona de H, -OR, -SR, CH_2OR , $-CO_2R$, CF_3 , CF_2OH , $CH(CF_3)OH$, $C(CF_3)_2OH$, $-(CH_2)_qOR$, $-(CH_2)_qNR_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-NR_2$, $-N(R)C(O)R$, -
 15 $S(O)_mN(R)_2$, $-OC(O)R$, $OC(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_mR$, $-NRC(O)N(R)_2$, CN, halógeno y $-NO_2$, en donde cada R se selecciona

independientemente de H, C₁-C₆alquilo, C₃-C₁₀cicloalquilo y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, el grupo que está insustituido o sustituido, m es 1 ó 2 y q es 0, 1 ó 2; y uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, CN, NO₂, OR, SR, NR₂, C(O)R, SOR, SO₂R, SO₂NR₂, NRC(O)R y CO₂R, en donde cada R es independientemente H o alquilo.

Típicamente, si está sustituido, el grupo indol está sustituido por -OR, C₁-C₆alquilo, halo, ciano, NH₂ o un grupo oxo, en donde R es H o C₁-C₆alquilo. En particular, el grupo indol puede estar sustituido por -OMe, -OEt, -CN, F o Cl.

Los ejemplos específicos de los compuestos de la invención incluyen aquellos listados en la siguiente Tabla I:

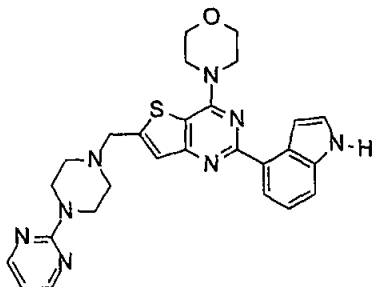
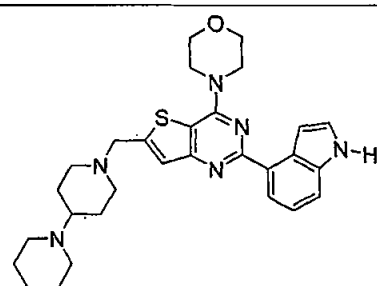
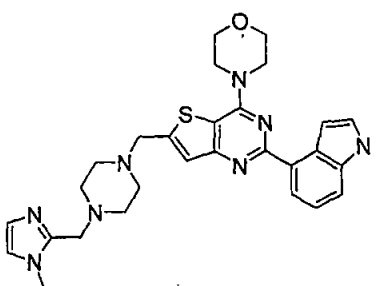
15 Tabla 1

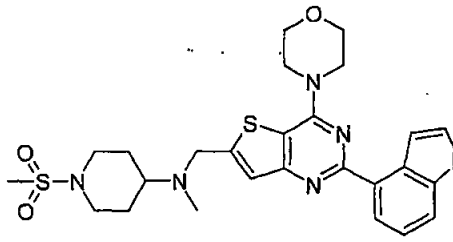
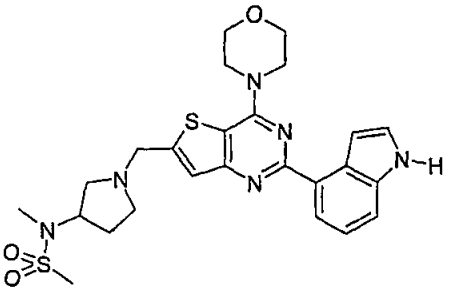
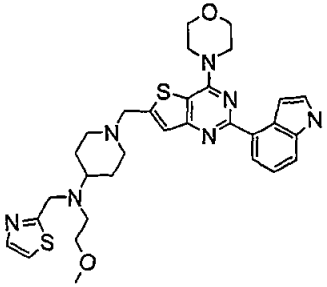
Compuesto No.	Estructura	Nombre
2		2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-morfolin-4-il-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina

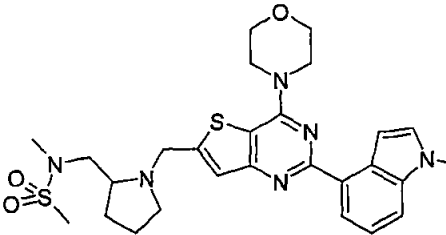
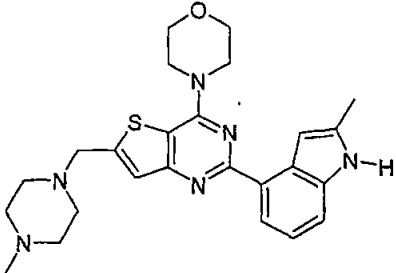
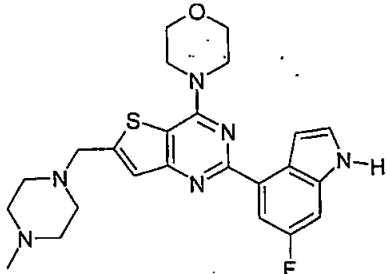
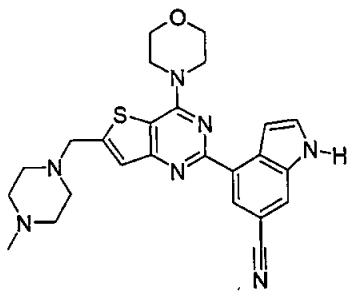
Compuesto No.	Estructura	Nombre
3		(3-{4-[2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-sulfonil}-propil)-dimetil-amina
4		2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina
5		2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina
6		2-(7-Metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

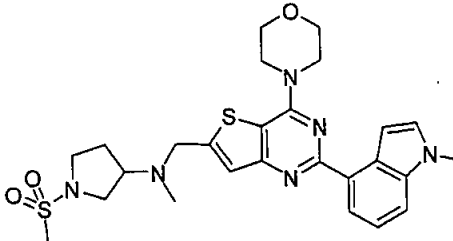
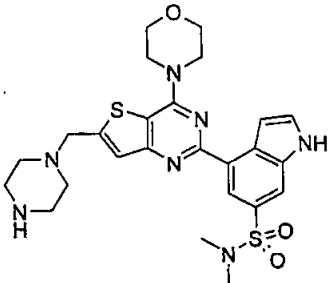
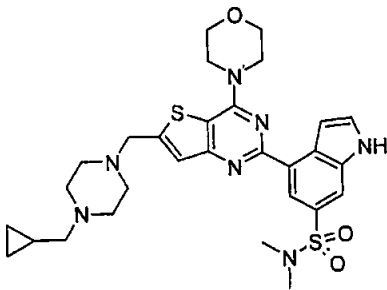
Compuesto No.	Estructura	Nombre
7		2-(1H-Indol-4-il)-7-metil-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
8		Bencil-{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-amina
9		2-(6-Metoxi-1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Compuesto No.	Estructura	Nombre
10		1-(2-Hidroxi-etil)-4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-ilmetil]-piperazin-2-ona
11		2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-tiazol-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina
12		6-[4-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
13		2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina

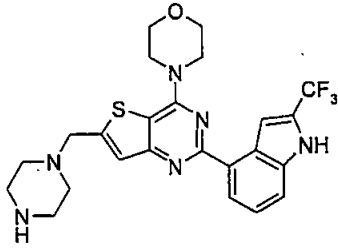
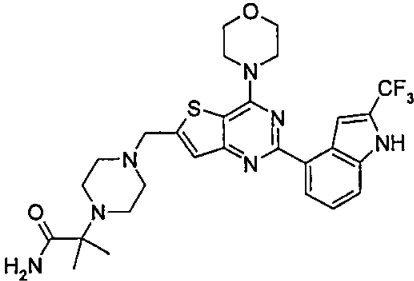
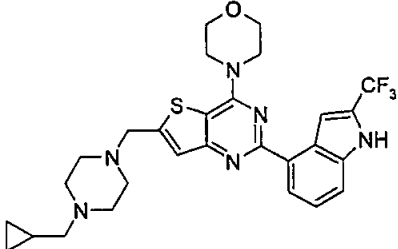
Compuesto No.	Estructura	Nombre
14		2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina
15		1'-[2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-[1,4']bipiperidinilo
16		2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-[4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

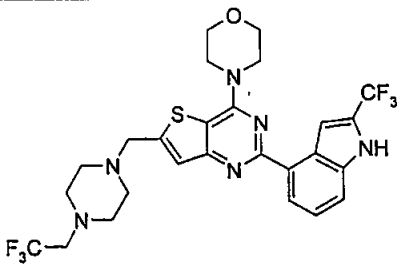
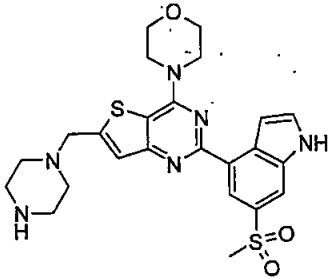
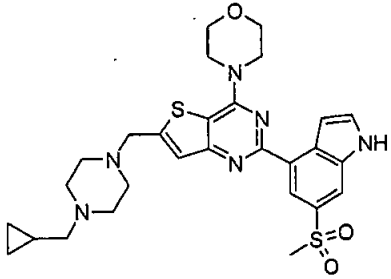
Compuesto No.	Estructura	Nombre
17		[2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-metil-amina
18		N-{1-[2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-N-metil-metanosulfonamida
19		{1-[2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-tiazol-2-ilmetil-amina

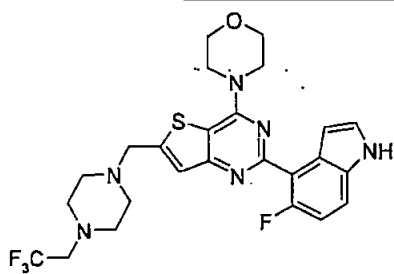
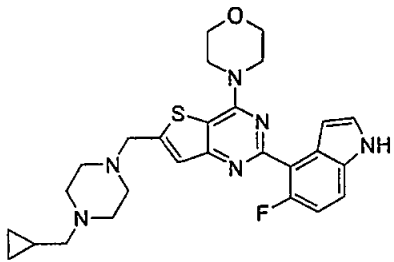
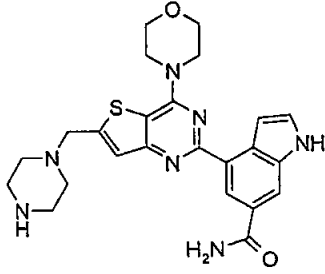
Compuesto No.	Estructura	Nombre
20		N-{1-[2-(1 <i>H</i> -Indol-4-yl)-4-morfolin-4-yl-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ylmetil]-pirrolidin-2-ylmetil}-N-metil-metanosulfonamida
21		2-(2-Metil-1 <i>H</i> -indol-4-yl)-6-(4-metil-piperazin-1-ylmetil)-4-morfolin-4-yl-tieno[3,2-d]pirimidina
22		2-(6-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-yl)-6-(4-metil-piperazin-1-ylmetil)-4-morfolin-4-yl-tieno[3,2-d]pirimidina
23		4-[6-(4-Metil-piperazin-1-ylmetil)-4-morfolin-4-yl-tieno[3,2-d]pirimidin-2-yl]-1 <i>H</i> -indol-6-carbonitrilo

Compuesto No.	Estructura	Nombre
24		[2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-metil-amina
25		Dimetilamida del ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfónico
26		Dimetilamida del ácido 4-[6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1 <i>H</i> -indol-6-sulfónico

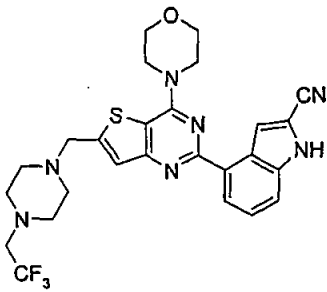
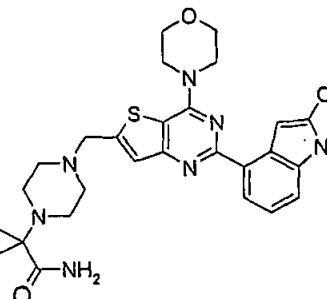
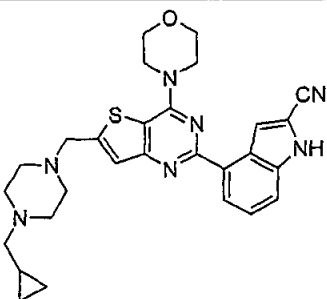
Compuesto No.	Estructura	Nombre
27		2-{4-[2-(6-Dimetilsulfamoyl-1H-indol-4-yl)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida
28		Dimetilamida del ácido 4-{4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-sulfónico
29		4-Morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina

Compuesto No.	Estructura	Nombre
33		4-Morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina
34		2-{4-[4-Morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida
35		6-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-(2-trifluoro-metil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimida

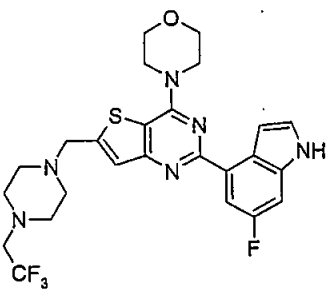
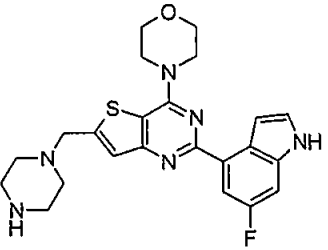
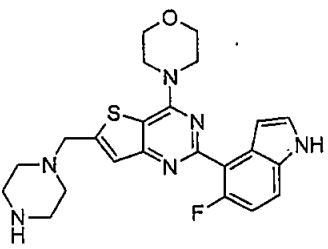
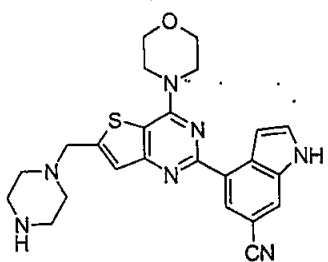
Compuesto No.	Estructura	Nombre
36		4-Morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(2-trifluorometil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-tieno-[3,2-d]pirimidina
37		2-(6-Metanosulfonil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina
38		6-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(6-metanosulfonil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

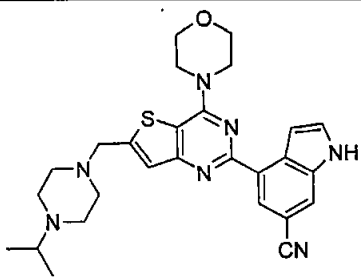
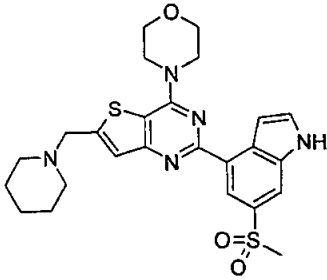
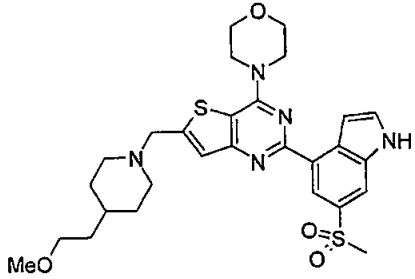
Compuesto No.	Estructura	Nombre
42		2-(5-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina
43		6-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(5-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-mofolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
44		Amida del ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -indol-6-carboxílico

Compuesto No.	Estructura	Nombre
45		Amida del ácido 4-{6-[4-(1-Carbamoil-1-metil-etil)piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carboxílico
46		Amida del ácido 4-{4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carboxílico
47		Amida de ácido 4-[6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-mofolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carboxílico

Compuesto No.	Estructura	Nombre
48		4-{4-Morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-2-carbonitrilo
49		2-{4-[2-(2-Ciano-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida
50		4-[6-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-carbonitrilo

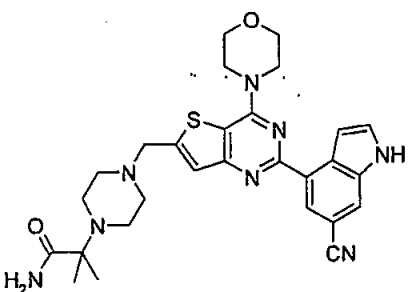
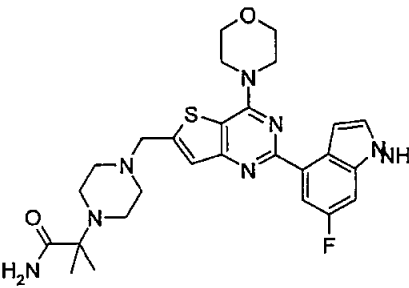
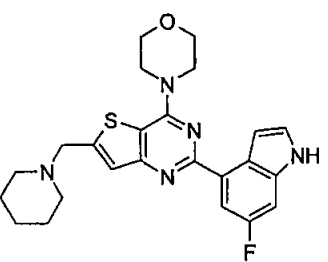
Compuesto No.	Estructura	Nombre
51		4-{4-Morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo
52		4-[6-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrilo
53		6-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

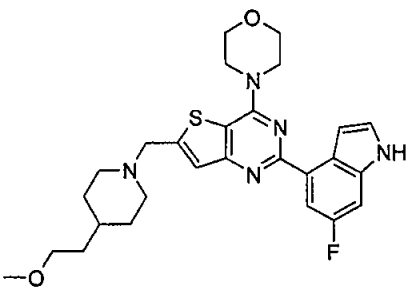
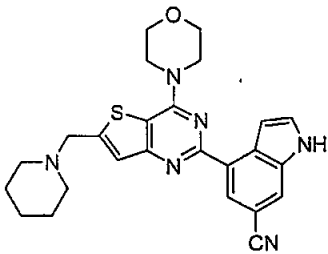
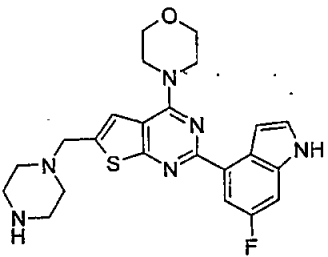
Compuesto No.	Estructura	Nombre
54		2-(6-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina
55		2-(6-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]-pirimidina
56		2-(5-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]-pirimidina
57		4-(4-Morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -indol-6-carbonitrilo

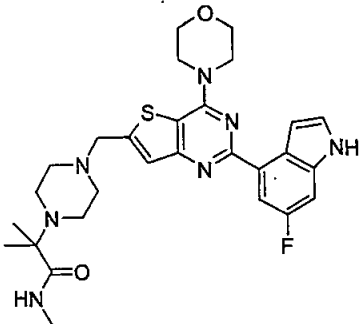
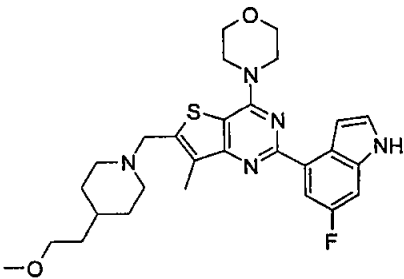
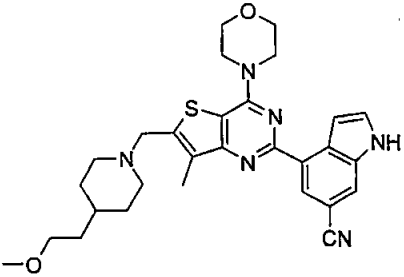
Compuesto No.	Estructura	Nombre
58		4-[6-(Isopropil- piperazin-1-ilmetil) - 4-morfolin-4-il- tieno[3,2-d]pirimidin- 2-il]-1H-indol-6- carbonitrilo
59		2-(6-Metanosulfonil- 1H-indol-4-il)-4- morfolin-4-il-6- piperidin-1-ilmetil- tieno[3,2-d]- pirimidina
60		2-(6-Metanosulfonil- 1H-indol-4-il)-6-[4- (2-metoxi-etil)- piperidin-1-ilmetil]- 4-morfolin-4-il- tieno[3,2-d]- pirimidina

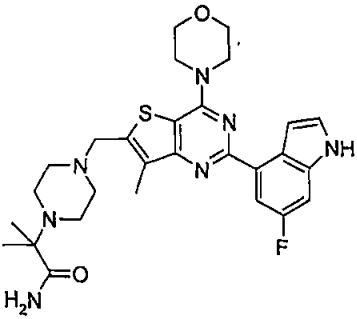
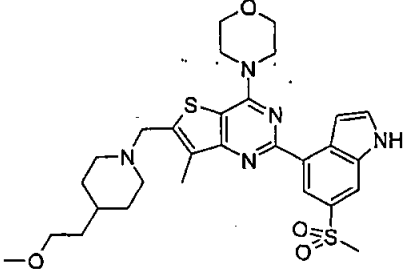
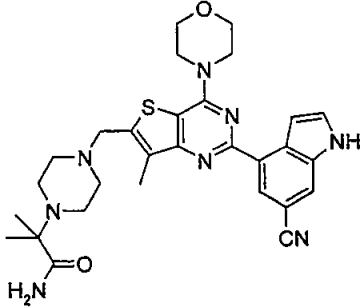
Compuesto No.	Estructura	Nombre
61		4-{6-[4-(2-Metoxi- etil)-piperidin-1- ilmetil]-4-mor- folin-4-il-tieno- [3,2-d]pirimidin-2- il}-1H-indol-6- carbonitrilo
62		Dimetilamida del ácido 4-{6-[4-(2-metoxi- etil)-piperidin-1- ilmetil]-4-morfolin-4- il-tieno-[3,2- d]pirimidin-2-il}-1H- indol-6-sulfónico
63		2-(6-Metanosulfonil- 1H-indol-4-il)-4- morfolin-4-il-6- piperazin-1-ilmetil- tieno[2,3-d]pirimidina

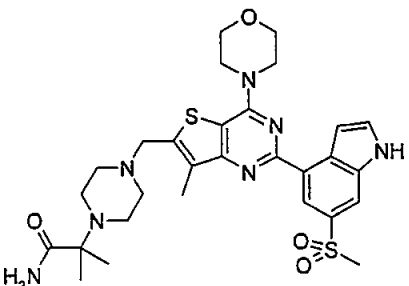
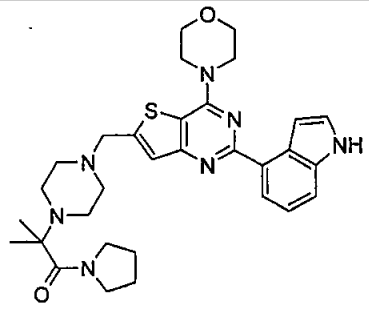
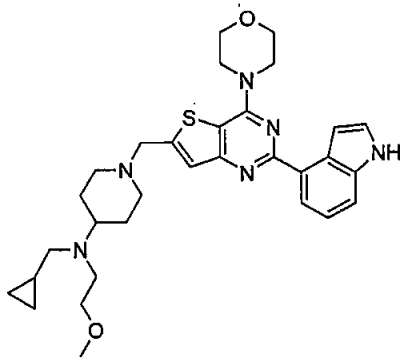
Compuesto No.	Estructura	Nombre
64		2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
65		4-{6-[4-(2-Metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-2-carbonitrilo
66		Dimetilamida del ácido 4-[6-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carboxílico

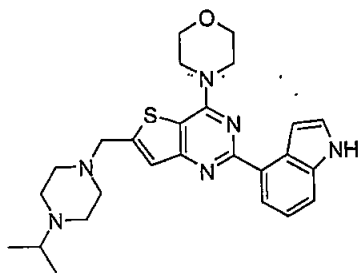
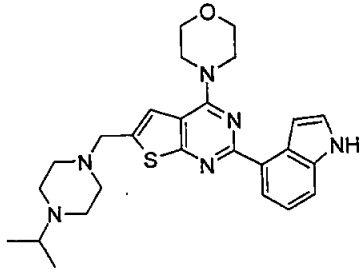
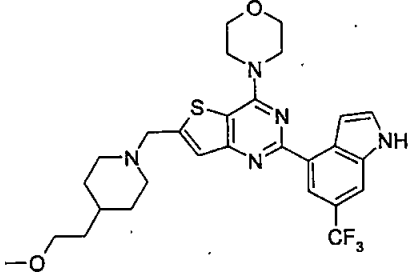
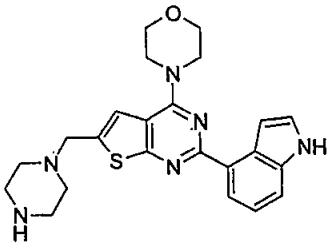
Compuesto No.	Estructura	Nombre
67		2-{4-[2-(6-Ciano-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida
68		2-{4-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida
69		2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina

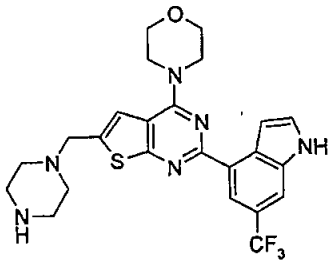
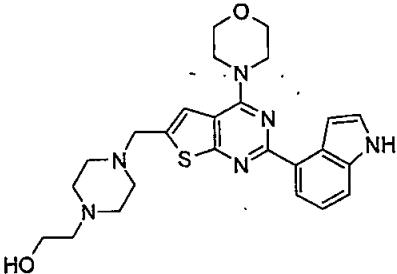
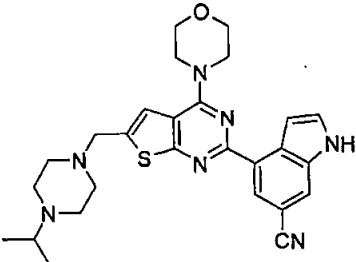
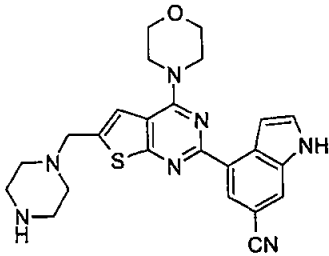
Compuesto No.	Estructura	Nombre
70		2-(6-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperindin-1-ilmetil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
71		4-(4-Morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -indol-6-carbonitrilo
72		2-(6-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina

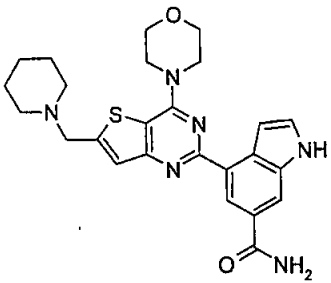
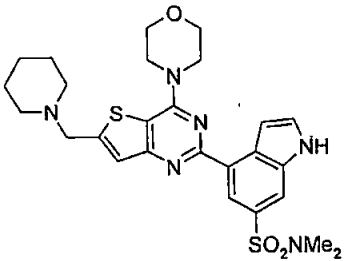
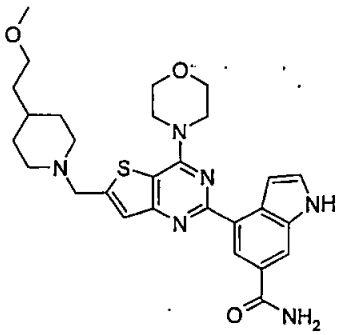
Compuesto No.	Estructura	Nombre
73		2-{4-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-N-metil-isobutiramida
74		2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-metil]-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
75		4-{6-[4-(2-Metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo

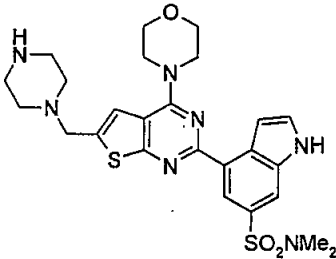
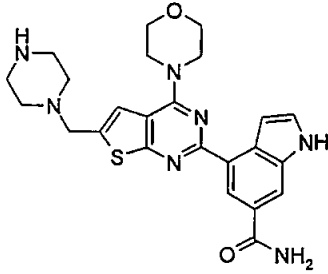
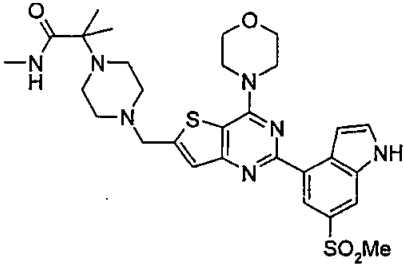
Compuesto No.	Estructura	Nombre
76		2-{4-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-yl)-7-metil-4-morfolin-4-yl]-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil}-piperazin-1-il}-isobutiramida
77		2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-yl)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]irimidina
78		2-{4-[2-(6-Ciano-1H-indol-4-yl)-7-metil-4-morfolin-4-yl]-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil}-piperazin-1-il}-isoburamida

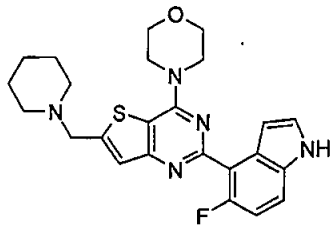
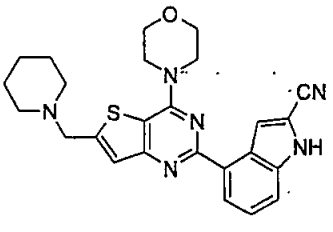
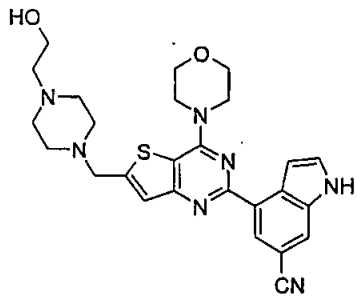
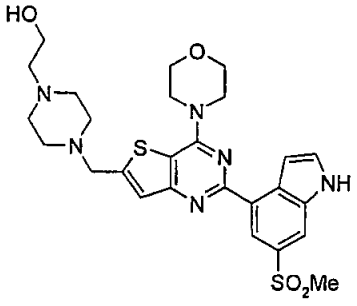
Compuesto No.	Estructura	Nombre
79		2-{4-[2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobuamida
80		2-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-2-metil-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona
81		Ciclopropilmetil-{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-amina

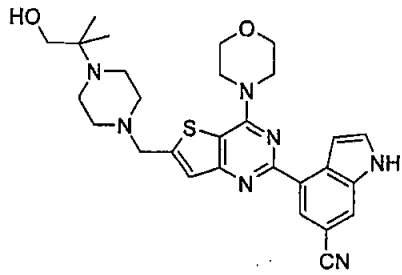
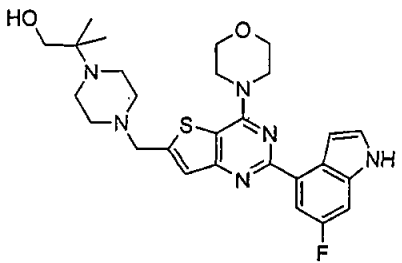
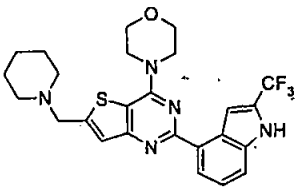
Compuesto No.	Estructura	Nombre
82		2-(1H-indol-4-il)-6-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
83		2-(1H-Indol-4-il)-6-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina
84		6-[4-(2-Metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina
85		2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina

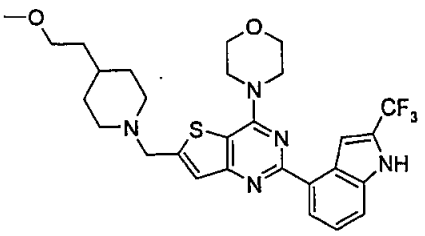
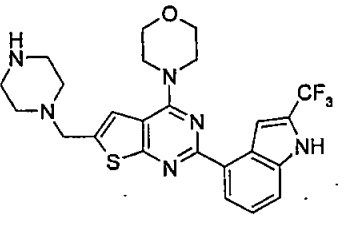
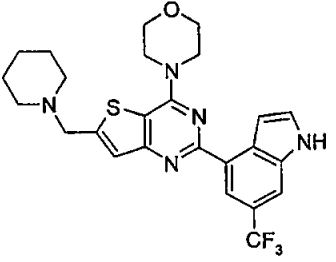
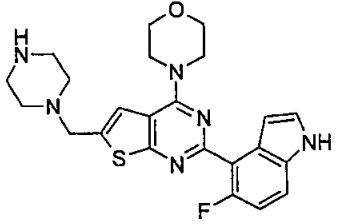
Compuesto No.	Estructura	Nombre
86		4-Morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-2-(6-trifluorometil-1H-indol4-il)-tieno[2,3-d]pirimidina
87		2-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etanol
88		4-[6-(4-Isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno{2,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrilo
89		4-(4-Morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carbonitrilo

Compuesto No.	Estructura	Nombre
90		Amida del ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -indol-6-carboxílico
91		Dimetilamida del ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -indol-6-sulfónico
92		Amida del ácido 4-{6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2d]pirimidin-2-il}-1 <i>H</i> -indol-6-carboxílico

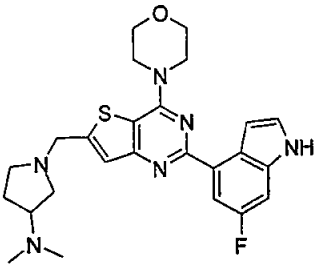
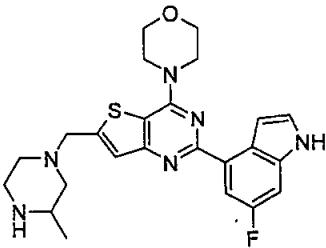
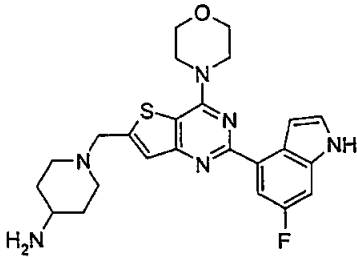
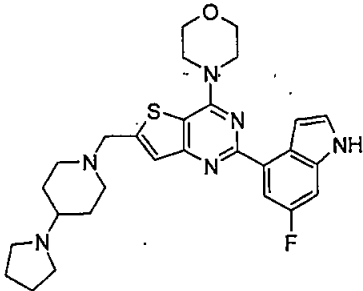
Compuesto No.	Estructura	Nombre
93		Dimetilamida del ácido 4-(4-morfolin-4-il-6- piperazin-1-ilmetil- tieno[2,3-d]pirimidin- 2-il)-1 <i>H</i> -indol-6- sulfónico
94		Amida del ácido 4-(4- morfolin-4-il-6- piperazin-1-ilmetil- tieno[2,3-d]pirimidin- 2-il)-1 <i>H</i> -indol-6- carboxílico
95		2-{4-[2-(6- Metanosulfonil-1 <i>H</i> - indol-4-il)-4- morfolin-4-il- tieno[3,2-d]pirimidin- 6-ilmetil]-piperazin- 1-il}- <i>N</i> -metil- isobutiramida

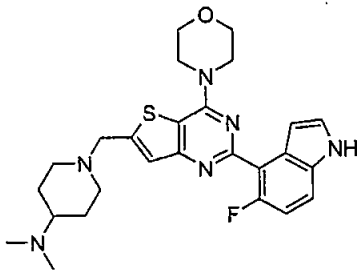
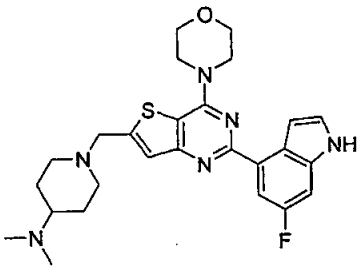
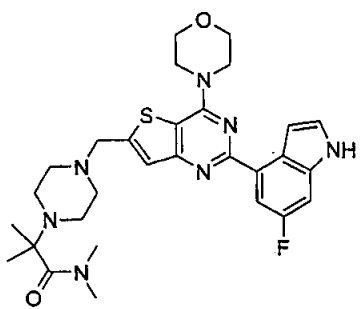
Compuesto No.	Estructura	Nombre
96		2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina
97		4-(4-Morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-2-carbonitrilo
98		4-{6-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo
99		2-{4-[2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperin-1-il}-etanol

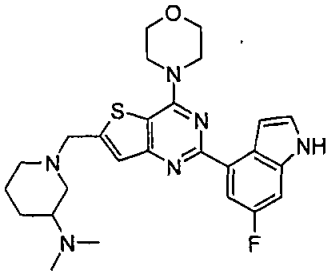
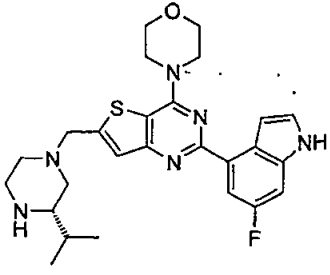
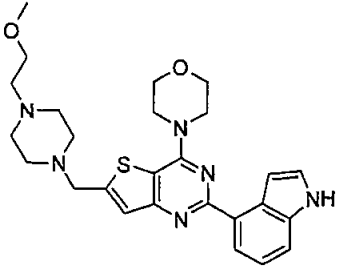
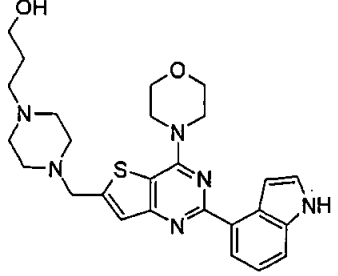
Compuesto No.	Estructura	Nombre
100		4-{6-[4-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo
101		2-{4-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-1-ol
102		4-Morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina

Compuesto No.	Estructura	Nombre
103		6-[4-(2-Metoxi-etil)- piperidin-1-ilmetil]- 4-morfolin-4-il-2-(2- trifluorometil-1H- indol-4-il)-tieno[3,2- d]pirimidina
104		4-Morfolin-4-il-6- piperazin-1-ilmetil-2- (2-trifluorometil-1H- indol-4-il)-tieno[2,3- d]pirimidina
105		4-Morfolin-4-il-6- piperidin-1-ilmetil-2- (6-trifluorometil-1H- indol-4-il)-tieno[3,2- d]pirimidina
106		2-(5-Fluoro-1H-indol- 4-il)-4-morfolin-4-il- 6-piperazin-1-ilmetil- tieno[2,3-d]pirimidina

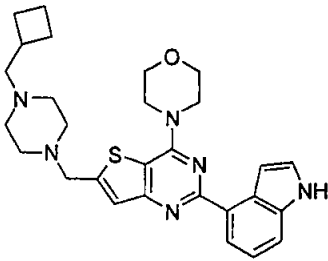
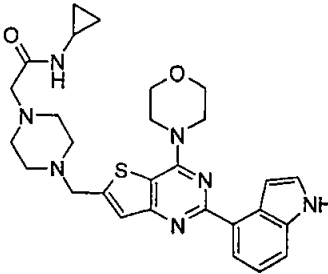
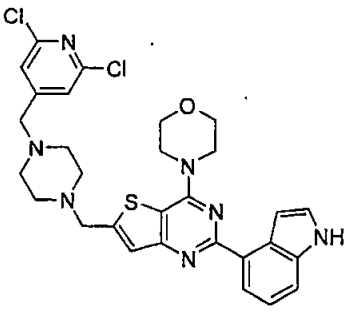
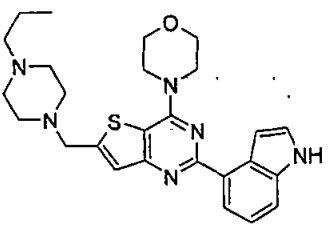
Compuesto No.	Estructura	Nombre
107		4-(4-Morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -indol-2-carbonitrilo
108		Amida del ácido 4-(4-morfolin-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -indol-carboxílico
109		1-Butoxi-3-{4-[2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-propan-2-ol
110		6-(<i>cis</i> -3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Compuesto No.	Estructura	Nombre
111		{1-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-dimetil-amina
112		2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
113		1-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamina
114		2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina

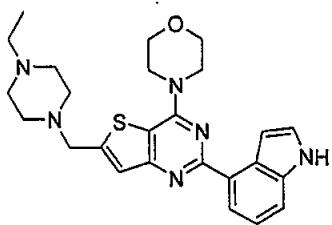
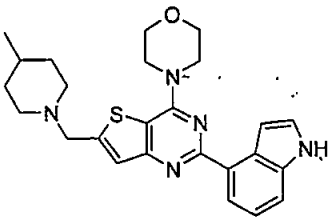
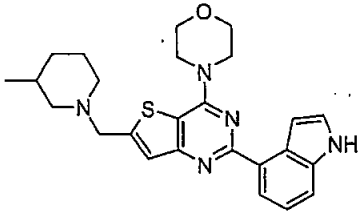
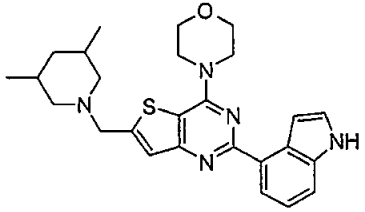
Compuesto No.	Estructura	Nombre
115		{1-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-dimetilamina
116		{1-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-dimetil-amina
117		2-{4-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-isobutiramida

Compuesto No.	Estructura	Nombre
118		{1-[2-(6-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-il}-dimetil-amina
119		2-(6-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-((<i>S</i>)-3-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno{3,2- <i>d</i>]pirimidina
120		2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidina
121		3-{4-[2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-propan-1-ol

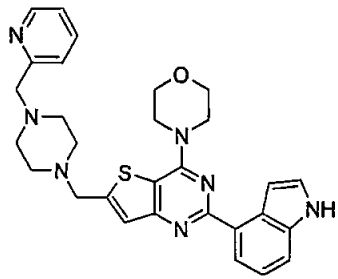
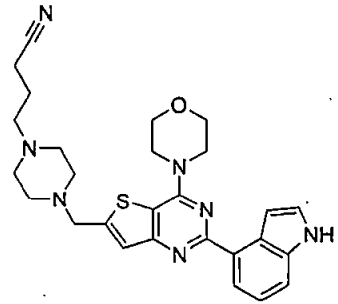
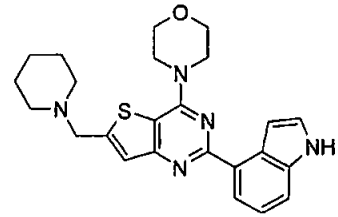
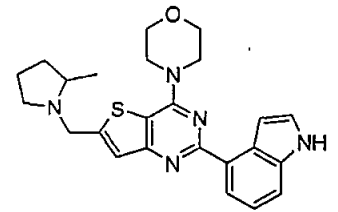
Compuesto No.	Estructura	Nombre
122		3-{4-[2-(1 <i>H</i> -Indol-4-yl)-4-morfolin-4-yl-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ylmetil]-piperazin-1-yl}-propionitrilo
123		2-{4-[2-(1 <i>H</i> -Indol-4-yl)-4-morfolin-4-yl-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ylmetil]-piperazin-1-yl}-acetamida
124		1-{4-[2-(1 <i>H</i> -Indol-4-yl)-4-morfolin-4-yl-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ylmetil]-piperazin-1-yl}-propan-2-ol
125		3-{4-[2-(1 <i>H</i> -Indol-4-yl)-4-morfolin-4-yl-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ylmetil]-piperazin-1-yl}-propionamida

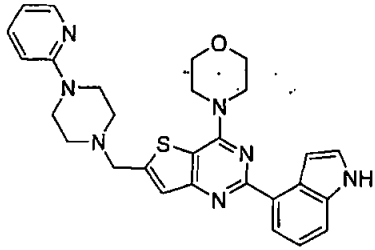
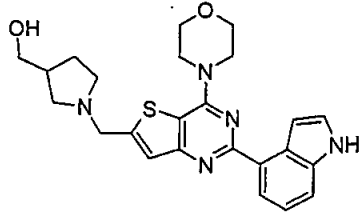
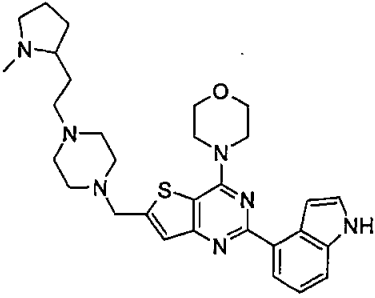
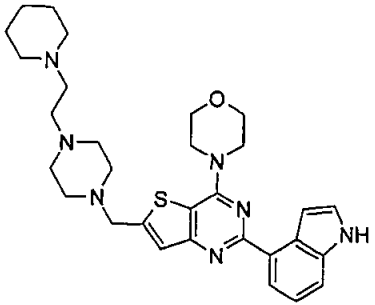
Compuesto No.	Estructura	Nombre
126		6-(4-Ciclobutilmetil- piperazin-1-ilmetil)- 2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4- morfolin-4-il- tieno[3,2-d]pirimidina
127		N-Ciclopropil-2-{4-[2- (1 <i>H</i> -indol-4-il)-4- morfolin-4-il- tieno[3,2-d]pirimidin- 6-ilmetil]-piperazin- 1-il}-acetamida
128		6-[4-(2,6-Dicloro- piridin-4-ilmetil)- piperazin-1-ilmetil]- 2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4- morfolin-4-il- tieno[3,2-d]pirimidina
129		2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)4- morfolin-4-il-6-(4- propil-piperazin-1- ilmetil)-tieno[3,2- d]pirimidina

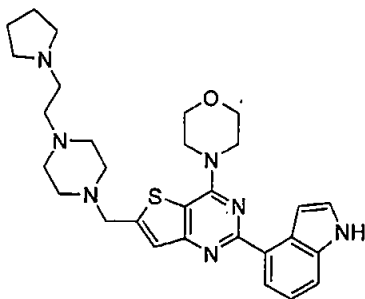
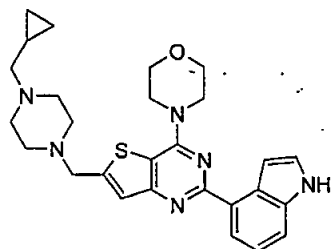
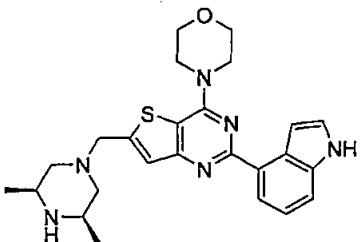
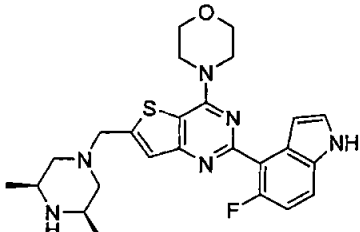
Compuesto No.	Estructura	Nombre
130		1-{4-[2-(1H-Indol-4-yl)-4-morfolin-4-yl-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona
131		2-(1H-Indol-4-yl)-6-(4-isobutil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-yl-tieno[3,2-d]pirimidina
132		2-{4-[2-(1H-Indol-4-yl)-4-morfolin-4-yl-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etilamina
133		Dietil-(2-{4-[2-(1H-indol-4-yl)-4-morfolin-4-yl-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etil)amina

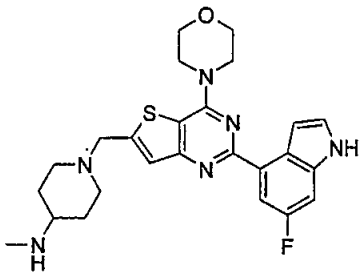
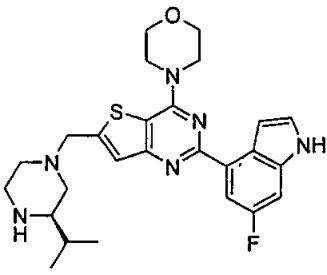
Compuesto No.	Estructura	Nombre
134		6-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
135		2-(1H-Indol-4-il)-6-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
136		2-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
137		6-(3,5-Dimetil-piperidin-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Compuesto No.	Estructura	Nombre
138		6-(2-Etil-piperidin-1-ilmetil)-2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
139		{1-[2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-il}-metanol
140		2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-6-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
141		2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina

Compuesto No.	Estructura	Nombre
142		2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina
143		4-{4-[2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-butironitrilo
144		2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina
145		2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-6-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Compuesto No.	Estructura	Nombre
146		2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina
147		{1-[2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-metanol
148		2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-6-{4-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-piperazin-1-ilmetil}-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
149		2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)4-morfolin-4-il-6-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina

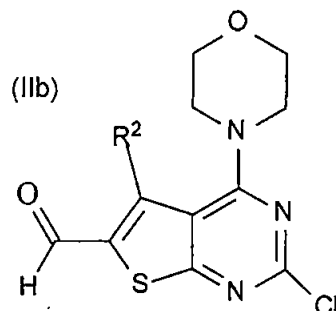
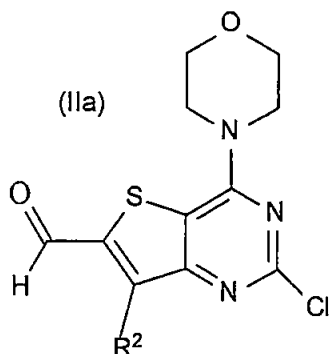
Compuesto No.	Estructura	Nombre
150		2-(1 <i>H</i> -Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina
151		6-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
152		6-(<i>cis</i> -3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
153		6-(<i>cis</i> -3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(5-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Compuesto No.	Estructura	Nombre
154		{1-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-yl)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}metil-amina
155		2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-((R)-3-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la invención puede existir en la forma de isómeros geométricos o tautómeros dependiendo de las clases de grupos sustituyentes, y estos isómeros en formas separadas o mezclas de los mismos se puede usar en la presente invención. Donde los compuestos tienen átomos de carbono asimétricos, pueden existir forma de isómeros ópticos en base a estos átomos de carbono. Todas las mezclas y las formas aisladas de estos isómeros ópticos se pueden usar en la presente invención.

Una estrategia adecuada de síntesis para producir los compuestos de la invención como se define anteriormente emplea el precursor, carboxaldehído de la fórmula (IIa) o (IIb):

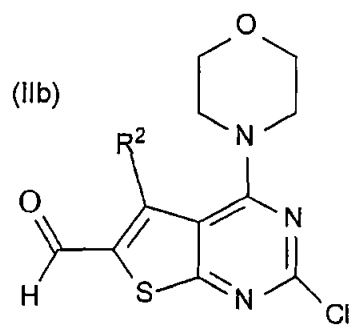
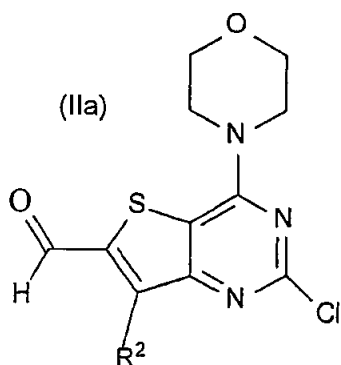


5

en donde R^2 es como se define anteriormente. Iniciando de este precursor, la síntesis comprende realizar, en cualquier orden, una reacción de acoplamiento cruzado, (tipo Suzuki) mediada con paladio y una aminación reductiva. El proceso comprende.

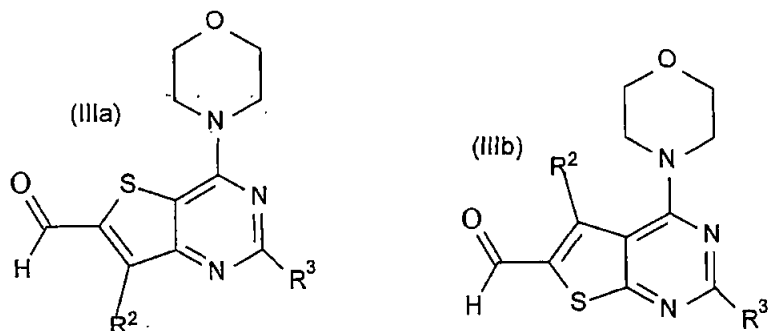
10

a) tratar un compuesto de la fórmula (IIa) (IIb):



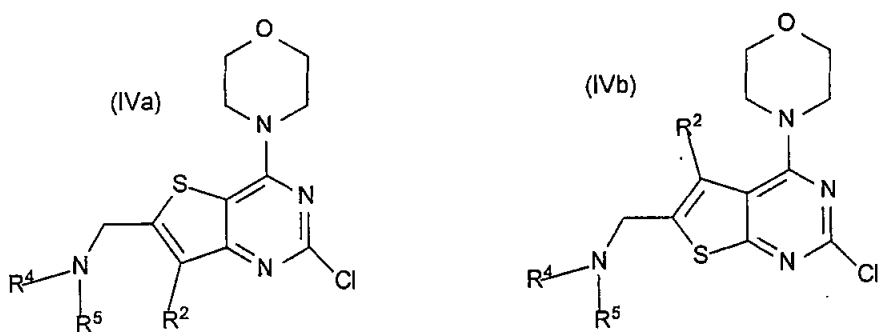
en donde R^2 es como se define anteriormente, con un ácido borónico o éster del mismo de la fórmula $R^3B(OR^{15})_2$, en la cual R^3 es como se define anteriormente en cada R^{15} es H o C_1 .

alquilo o los dos grupos OR^{15} forman, junto con el átomo de boro al cual están unidos, un grupo de éster de pinacolato-boronato, en la presencia de un catalizador de Pd; y tratar el compuesto resultante de la fórmula (IIIa) o (IIIb):



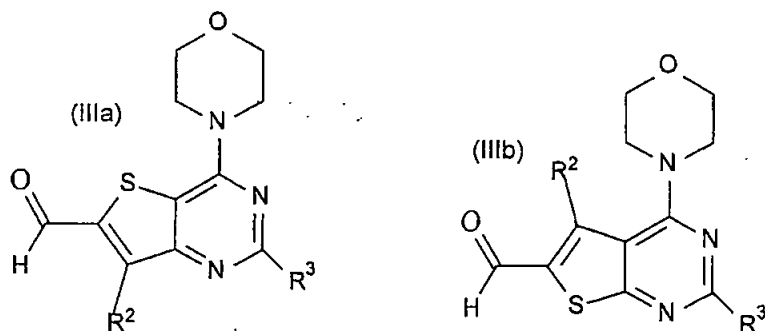
en donde R^2 y R^3 son como se definen anteriormente, con una amina de la fórmula NHR^4R^5 en la cual R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, la presencia de un agente reductor adecuado; o

b) tratar un compuesto de la fórmula (IIa) o (IIb) como se define anteriormente con una amina de la fórmula NHR^4R^5 , en donde R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, en la presencia de agente reductor adecuado; y tratar el compuesto resultante de la fórmula (IVa) o (IVb):



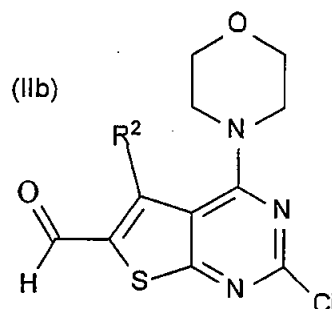
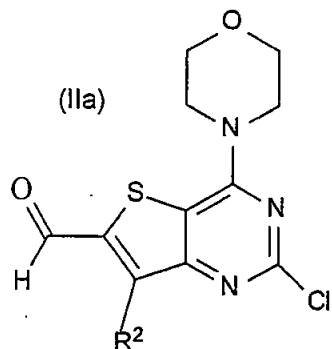
en donde R^2 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, con un ácido borónico o éster del mismo de la fórmula $R^3B(OR^{15})_2$, en la cual R^3 es como se define anteriormente y cada R^{15} es H o C_1 - C_6 alquilo o los dos grupos OR^{15} forman, junto con el átomo
 5 de boro al cual están unidos, un grupo éster de boronato de pinacolato, en la presencia de un catalizador de Pd.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un proceso para producir un compuesto de la invención como se define anteriormente, proceso que comprende tratar un
 10 compuesto de la fórmula (IIIa) o (IIIb):



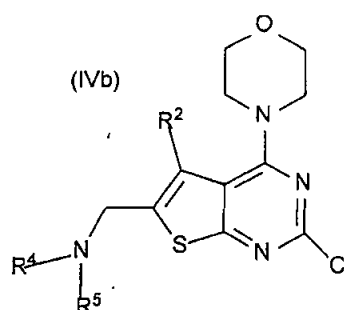
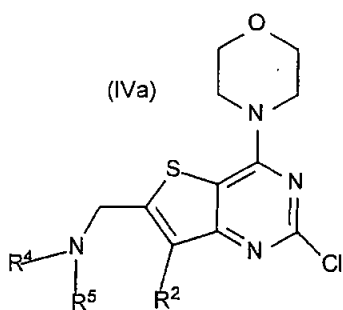
en donde R^2 y R^3 son como se definen anteriormente, con una amina de la fórmula NHR^4R^5 en la cual R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, en la presencia de un agente reductor
 15 adecuado.

El proceso puede comprender además producir el compuesto de la fórmula (IIIa) o (IIIb) al tratar un compuesto de la fórmula (IIa) o (IIb):



en donde R^2 es como se define anteriormente, con un ácido borónico o un éster del mismo de la fórmula $R^3B(OR^{15})_2$, en la
 5 cual R^3 es como se define anteriormente y cada R^{15} es H o C_1-C_6 alquilo o los dos grupos OR^{15} forman, junto con el átomo de boro al cual están unidos, un grupo éster de boronato de pinacolato, en la presencia de un catalizador de Pd.

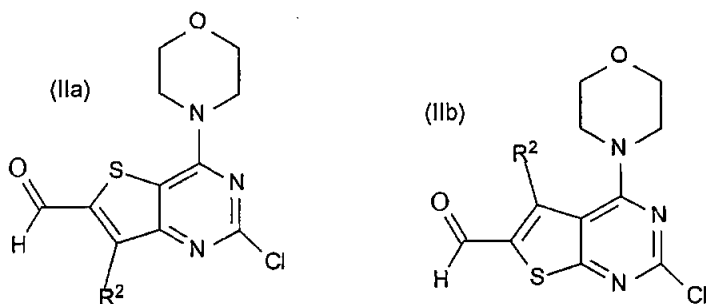
La invención proporciona además un proceso para
 10 producir un compuesto de la invención como se define anteriormente, proceso que comprende tratar un compuesto de la fórmula (IVa) o (IVb):



en donde R^2 , R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, con un
 15 ácido borónico o éster del mismo de la fórmula $R^3B(OR^{15})_2$, en

la cual R^3 es como se define anteriormente y cada R^{15} es H o C_1-C_6 alquilo o los dos grupos OR^{15} forman, junto con el átomo de boro al cual están unidos, un grupo éster de boronato de pinacolato, en la presencia de un catalizador de Pd.

5 El proceso puede comprender además producir el compuesto de la fórmula (IVa) o (IVb) al tratar un compuesto de la fórmula (IIa) o (IIb):



10 en donde R^2 es como se define anteriormente, con una amina de la fórmula NHR^4R^5 en la cual R^4 y R^5 son como se definen anteriormente, en la presencia de un agente reductor adecuado.

Se puede preparar, usando técnicas convencionales, una sal farmacéuticamente aceptable de una tienopirimidina de la invención. Típicamente, el proceso comprende tratar la tienopirimidina de la fórmula (I) como se define anteriormente
15 con un ácido adecuado en un solvente adecuado. Igualmente, se puede convertir una sal en el compuesto libre por métodos convencionales.

En el proceso de la invención como se define
20 anteriormente, tanto el paso de aminación como el paso de

acoplamiento cruzado mediado por Pd puede tomar lugar bajo condiciones convencionales. El catalizador de paladio puede ser cualquiera que se use típicamente para acoplamientos cruzados tipo Suzuki, tal como $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. El agente reductor
5 es típicamente un borohidruro, por ejemplo $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 o NaCNBH_3 , en particular $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido
10 sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tal como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico,
15 ácido tartárico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico. Típicamente, la sal es un mesilato, un clorhidrato, un fosfato, un bencenosulfonato o un sulfato. De manera más típica, la sal es un mesilato o un clorhidrato.

20 Las sales, por ejemplo sales con cualquiera de los ácidos orgánicos o inorgánicos mencionados anteriormente, pueden ser monosales o bis-sales. De esta manera, por ejemplo, la sal de mesilato puede ser el mono-mesilato o el bis-mesilato.

25 Las tienopirimidinas de la invención y sus sales

pueden existir como hidratos o solvatos.

Se ha encontrado en pruebas biológicas que los compuestos de la presente invención son inhibidores de PI3-cinasa. Los compuestos son selectivos para PI3-cinasas de la clase Ia con respecto a la clase Ib y exhiben típicamente al menos una selectividad de 20 veces para PI3-cinasas de la clase Ia con respecto a la clase Ib. En particular, los compuestos son selectivos para la isoforma p110 δ (delta). En particular, son selectivos para la isoforma delta con respecto a la isoforma alfa y/o gamma. Ciertos compuestos de la invención son selectivos para la isoforma delta con respecto a las isoformas alfa, beta y gamma.

Un compuesto de la presente invención de esta manera se puede utilizar como un inhibidor de PI3-cinasa. En particular, se puede usar como un inhibidor de una PI3-cinasa de la clase Ia, de manera más particular de la isoforma p110 δ de PI3-cinasa. Se puede usar un compuesto de la presente invención para tratar una enfermedad o un trastorno que surja de crecimiento, función o comportamiento celular anormal, en particular crecimiento, función o comportamiento celular anormal asociado con PI3-cinasa, especialmente la isoforma p110 delta de PI3-cinasa. Los ejemplos de estas enfermedades y trastornos se analizan por Drees et al en Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14(5):703-732. Estos incluyen trastornos inmunitarios, enfermedad cardiovascular, infección viral,

inflamación, trastornos de metabolismo/endocrinos y trastornos neurológicos. Los ejemplos de trastornos de metabolismo/endocrinos incluyen diabetes y obesidad.

Los ejemplos específicos de enfermedades y
5 condiciones tratables de acuerdo a esta invención incluyen, pero no se limitan, ataque, diabetes, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad viral, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos,
10 inflamación, trastornos neurológicos, una enfermedad relacionada a hormonas, condiciones asociadas con trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos óseos destructivos, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, condiciones asociadas con muerte celular,
15 agregación de plaquetas inducida por trombinas, leucemia mielogenosa crónica (CML), enfermedad hepática condiciones inmunitarias patológicas que comprenden activación de células T, y trastornos del CNS en un paciente. En una modalidad, un paciente humano se trata con un compuesto de la fórmula Ia o
20 Ib y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto de la fórmula Ia o Ib está presente en una cantidad para inhibir de manera detectable la actividad de PI3-kinasa.

Un paciente humano o animal que padece un trastorno
25 inmunitario, enfermedad cardiovascular, infección viral,

inflamación o trastorno de metabolismo/endocrino o un trastorno neurológico, se puede tratar de esta manera, por un método que comprende la administración al mismo de un compuesto de la presente invención como se define
5 anteriormente. De este modo, se puede mejorar o curar la condición del paciente.

Las enfermedades cardiovasculares que se pueden tratar de acuerdo a los métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, restenosis, cardiomegalia,
10 aterosclerosis, infarto al miocardio, y insuficiencia cardíaca congestiva.

La enfermedad neurológica y neurodegenerativa que se puede tratar de acuerdo a los métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer,
15 enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, y isquemia cerebral, y enfermedad neurodegenerativa provocada por lesión traumática, neurotoxicidad por glutamato e hipoxia.

Las enfermedades inflamatorias que se pueden tratar
20 de acuerdo a los métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto, y reacciones de hipersensibilidad retrasada.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en el tratamiento de cáncer o en la mejora de la
25 condición de un paciente que padece cáncer o que tiene un

tumor. Los ejemplos de estos cánceres incluyen leucemia, tumores cerebrales, cáncer renal, cáncer gástrico, y cáncer de la piel, vejiga, mama, útero, pulmón, colon, próstata, ovario y páncreas.

5 Además de poseer potencia bioquímica, los compuestos de la invención exhiben propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas que los hacen particularmente bien adaptados para el uso de fármacos. En particular, los compuestos poseen buena solubilidad acuosa a pH fisiológica; pueden tener una
10 solubilidad de al menos 40 μ M y un número significativo tienen una solubilidad de más de 100 μ M. Es deseable alta solubilidad a pH fisiológico puesto que promueve la biodisponibilidad. Los compuestos también poseen alta estabilidad metabólica. Los compuestos de la presente invención poseen propiedades
15 farmacocinéticas y fisicoquímicas mejoradas en tanto que retienen potencia bioquímica como inhibidores de PI3-cinasa, en particular de p110 delta.

 Un compuesto de la presente invención se puede administrar en una variedad de formas de dosis, por ejemplo
20 oralmente como en la forma de tabletas, cápsulas, tabletas revestidas con azúcar o película, soluciones o suspensiones líquidas o de manera parenteral, por ejemplo de manera intramuscular, intravenosamente de forma subcutánea. El compuesto se puede dar por lo tanto por inyección o infusión.

25 La dosis depende de una variedad de factores que

incluyen la edad, peso y condición del paciente y la ruta de administración. Las dosis diarias pueden variar dentro de límites amplios y se ajustarán a los requerimientos individuales en cada caso particular. Sin embargo, 5 típicamente, la dosis adoptada para cada ruta de administración cuando se administra un compuesto solo a humanos adultos es de 0.0001 a 50 mg/kg, más comúnmente en el intervalo de 0.001 a 10 mg/kg, de peso corporal, por ejemplo de 0.01 a 1 mg/kg. Esta dosis se puede dar, por ejemplo, de 1 10 a 5 veces diariamente. Para inyección intravenosa, una dosis diaria adecuada es de 0.0001 a 1 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0.0001 a 0.1 mg/kg de peso corporal. Se puede administrar una dosis diaria como una dosis individual o de acuerdo a un programa dividido de dosis.

15 Típicamente, una dosis para tratar pacientes humanos puede varias desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de la invención. Una dosis típica puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Se puede administrar una dosis una vez por día 20 (QID), dos veces por día (BID), o más frecuentemente, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto particular. Los factores de toxicidad pueden influir en la dosis el régimen de 25 administración. Cuando se administran de manera oral, se puede

ingerir la píldora, cápsula o tableta diariamente o de manera menos frecuente durante un periodo especificado de tiempo. El régimen se puede repetir para varios ciclos de terapia.

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

A) Oralmente, por ejemplo, como tabletas, tabletas revestidas, grageas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones líquidas, polvos o gránulos
15 dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones propuestas para el uso oral se pueden preparar de acuerdo a cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas y estas composiciones pueden contener uno o más agentes
20 seleccionados del grupo que consiste de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservadores a fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosos.

Las tabletas contienen el ingrediente activo en
25 mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables

que son adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz, almidón de patata, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, ácido línico, alginatos o almidón-glicolato de sodio; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma de acacia; agentes lubricantes, por ejemplo, sílice, estearato de magnesio o calcio, ácido esteárico o talco; mezclas efervescentes; materias colorantes, edulcorantes, agentes humectantes tal como lecitina, polisorbatos o lauril-sulfato. Las tabletas pueden estar no revestidas o se pueden revestir por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Estas preparaciones se pueden elaborar de una manera conocida, por ejemplo por medio de mezclado, granulación, tableteado, procesos de revestimiento con película o revestimiento con azúcar.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte,

por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsula de gelatina blanda en donde el ingrediente activo está presente como tal, o mezclado con agua o un medio aceitoso, por ejemplo, aceite de cacahuate, parafina líquida, 5 o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Estos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa 10 sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfatidas que se presentan de manera natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquilenos 15 con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos 20 y un hexitol tal como monooleato de polioxietilen-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilen-sorbital.

Las suspensiones acuosas también pueden contener uno 25 o más conservadores, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o

n-propilo, uno o más agentes colorantes, tal como sacarosa o sacarina.

Se pueden formular suspensiones aceitosas al suspender el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico.

Los agentes edulcorantes, tal como aquéllos expuestos anteriormente, en los agentes saborizantes se pueden adicionar para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones se pueden conservar por esa adición de un antioxidante tal como óxido ascórbico. Los polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservadores. Los agentes dispersante o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican por aquéllos mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también están en la forma de emulsiones de aceite en agua. La

fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se presentan de manera natural, por ejemplo, goma de acacia o goma de tragacanto, fosfatidas que se presentan de forma natural, por ejemplo, lecitina de soya, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, mono-oleato de sorbital, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilen-sorbitan. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, sorbitol o sacarosa. En particular, un jarabe para pacientes diabéticos puede contener como portadores sólo productos, por ejemplo, sorbitol, que no se metaboliza a glucosa o que sólo metaboliza una pequeña de una cantidad muy pequeña a glucosa.

Estas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservador y agentes saborizantes y colorantes;

B) Técnicas parenterales, ya sea de manera subcutánea, o de manera intravenosa, o intramuscularmente, o de manera intraesternal o por técnicas de infusión, en la forma de suspensiones oleaginosas o acuosas inyectables estériles. Esta suspensión se puede formular de acuerdo a la

técnica conocida usando aquéllos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butano-diol.

Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónico de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como ácido oleico encuentran uso en la preparación de productos inyectables;

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

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

E) Tópicamente en la forma de cremas, ungüentos, jaleas, colirios, suspensiones o soluciones.

F) De manera vaginal, en la forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de aspersión que contienen además del ingrediente activo portadores tal como se conocen en la técnica que son
5 apropiados.

Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida de un compuesto de la invención. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que
10 contienen un compuesto de la fórmula Ia o Ib, matrices que están en la forma de artículos formados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(alcohol
15 vinílico)), poliláctidos (patente de los Estados Unidos número 3,773,919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, etileno y acetato de vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tal como LUPRON DEPOT^{MR} (micro esferas inyectables compuestas de
20 copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolidos) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

Un compuesto de la invención se puede emplear solo o en combinación con un segundo agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en la
25 presente, tal como un trastorno inmunitario, una condición

inflamatoria, un trastorno cardiovascular o un trastorno neurodegenerativo. En ciertas modalidades, se combina un compuesto de la invención en una formulación farmacéutica de combinación, o un régimen de dosificación como terapia de
5 combinación, con un segundo agente terapéutico. El segundo compuesto de la formulación farmacéutica de combinación o régimen de dosificación tiene de manera preferente actividades complementarias al compuesto de la invención tal que no se afecte de manera adversa entre sí. Estos compuestos están
10 adecuadamente presentes en combinación en cantidades que son efectivas para el propósito propuesto.

La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra de manera secuencial, la combinación se puede administrar en dos
15 o más administraciones. La administración combinada incluye co-administración, usando formulaciones separadas o una formulación farmacéutica individual, y administración consecutiva en cualquier orden, en donde de manera preferente hay un periodo de tiempo en tanto que ambos (o todos) agentes
20 activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

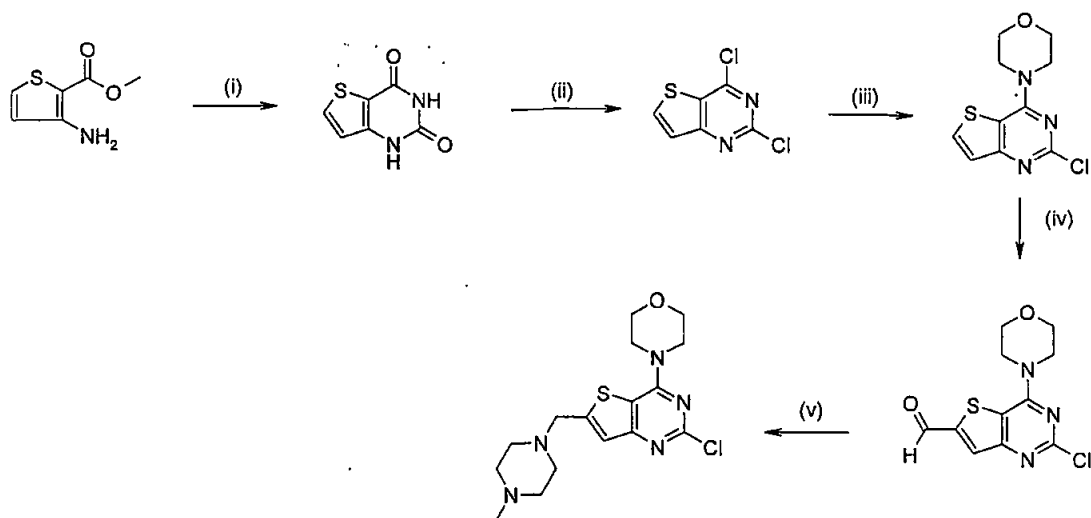
Las dosis adecuadas para cualquiera de los agentes co-administrados anteriores son aquéllas actualmente usadas y se pueden disminuir a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y otros agentes o tratamientos
25 quimioterapéuticos.

La invención describirá adicionalmente los Ejemplos que siguen:

Ejemplo 1.- Procedimientos Generales de Síntesis

5 Los siguientes esquemas 1 a 10 generales de reacción se refieren en los Ejemplos de referencia y en los Ejemplos que siguen:

Esquema de reacción 1

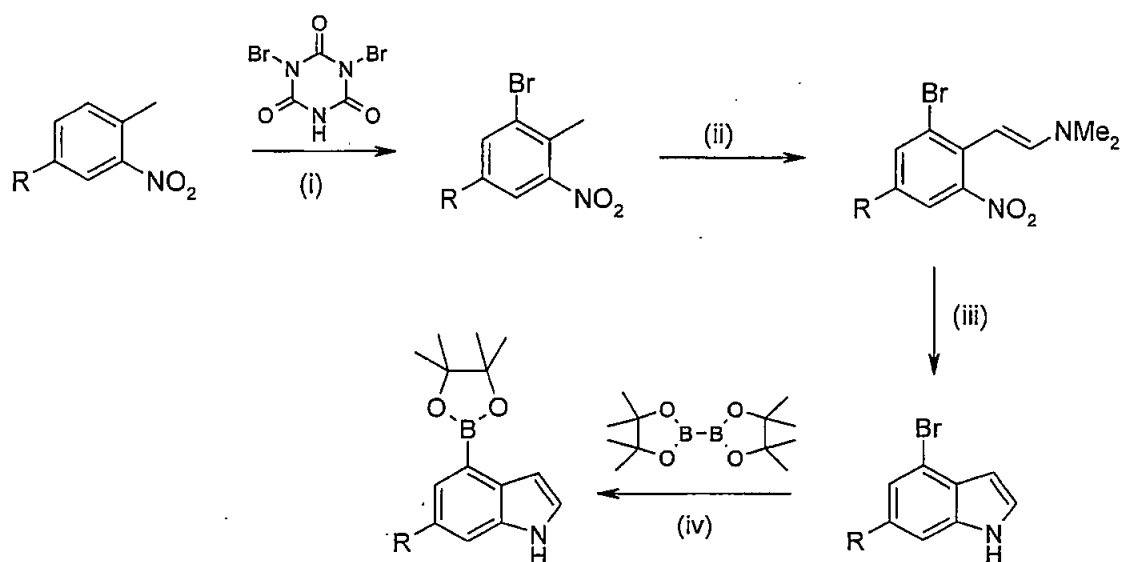


10

Condición: (i) urea, 190°C, 2 horas; (ii) POCL₃, 100°C, 24 horas; (iii) morfolina, temperatura ambiente, 1 hora; (iv) n-BuLi, -78°C, 1 horas luego DMF -78°C → temperatura ambiente; (v) Na(OAc)₃BH, 1,2-dicloroetano, N-metil-piperazina, HOAc, temperatura ambiente.

15

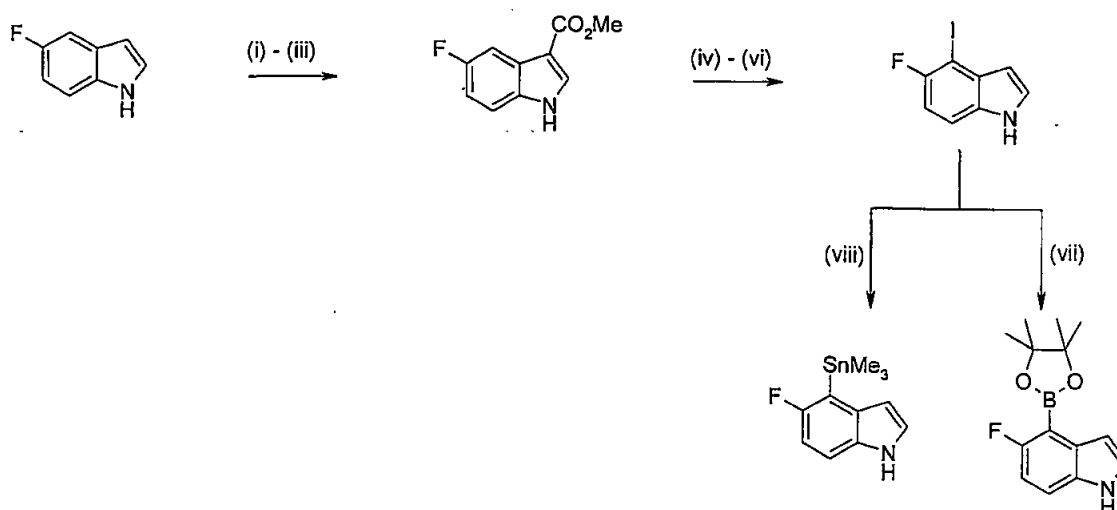
Esquema de reacción 2



Condiciones: (i) H_2SO_4 , 21 horas, (ii) Dioxano, DMF-
 5 DMA, 80°C , 24 horas, 90°C 16 horas. (iii) MeOH-THF, Nickel
 Raney^{MR}, $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, temperatura ambiente, 40 minutos. (iv)
 DMSO, KOAc, $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ 80°C .

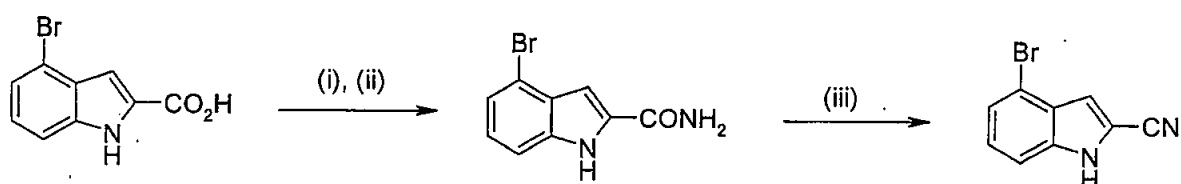
10

15

Esquema de reacción 3

Condiciones: (i) DMF, TFAA, 0°C. (ii) NaOH acuoso al 10 %, 100°C, 1 hora. (iii) MeOH, H₂SO₄, 65°C, 18 horas. (iv) 5 Tl(OCOCF₃)₃, TFA, temperatura ambiente, 2 horas. (v) H₂O, KI, temperatura ambiente. (vi) MeOH, NaOH acuoso al 40 %, 65°C, 2 horas. (vii) pinacol borano, Et₃N, dioxano, Pd(OAc)₂, bis(ciclohexil)fosfito-2-bifenil, 80°C, 30 minutos. (viii) (Me₃Sn)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, dioxano, 90°C, microondas, 2 horas.

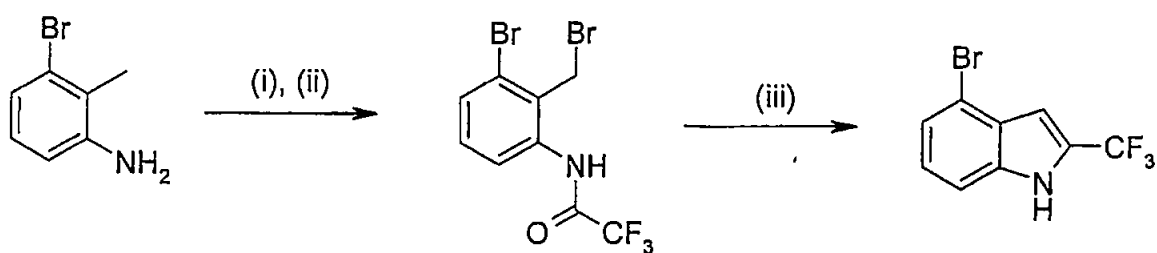
10

Esquema de reacción 4

Condiciones: (i) (COCl)₂, DCM, 2 horas, temperatura ambiente. (ii) NH₃-H₂O, 3 días, temperatura ambiente. (iii)

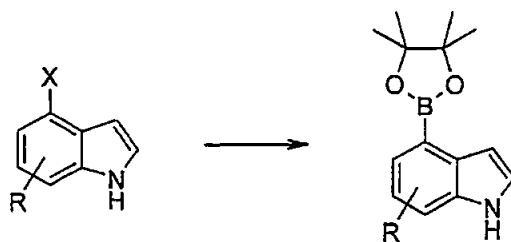
POCl_3 , tolueno, 111°C , 45 minutos.

Esquema de reacción 5

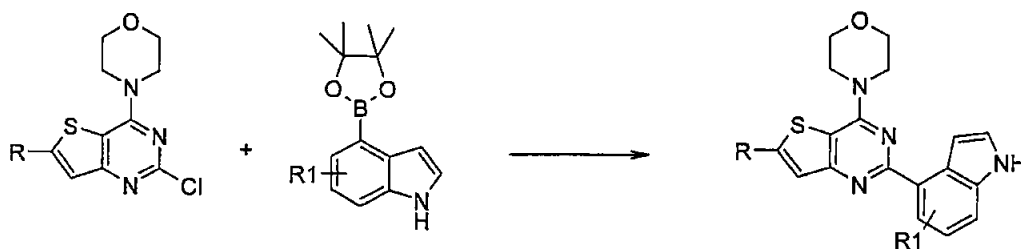


- 5 Condiciones: (i) DCM-piridina, 0°C , TFAA, 2 horas, temperatura ambiente. (ii) peróxido de benzoilo, CCl_4 , 80°C , irradiación, Br_2 , 16 horas. (iii) tolueno, PPh_3 , 60°C , 2 horas luego DMF, 16 horas, reflujo.

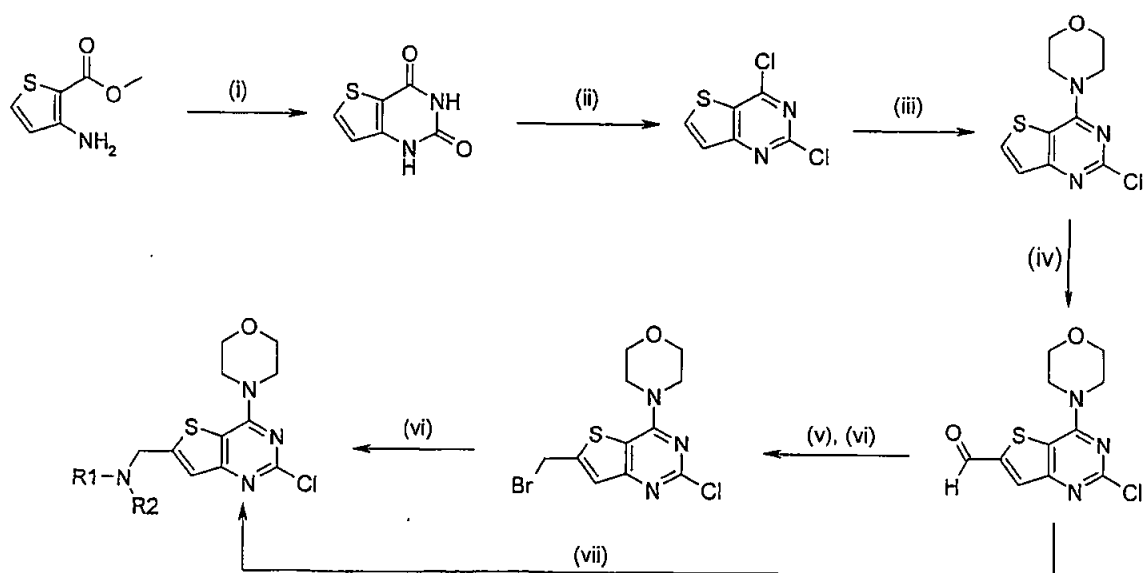
10 Esquema de reacción 6



Esquema de reacción 7



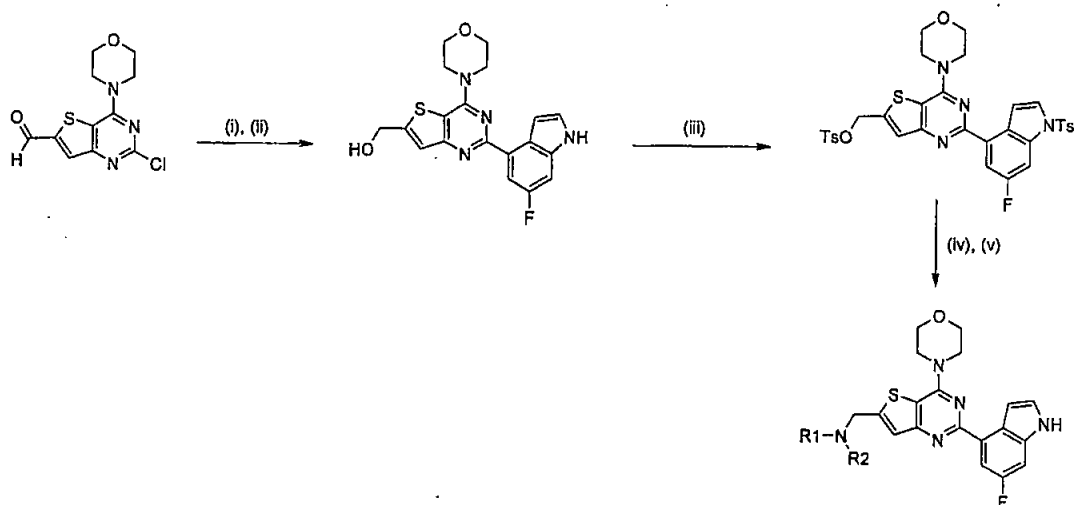
Esquema de reacción 8



Condiciones: (i) urea, 190°C, 2 horas; (ii) POCl₃, 100°C, 24 horas; (iii) morfolina, temperatura ambiente, 1 hora; (iv) n-BuLi, -78°C, 1 hora luego DMF -78°C → temperatura ambiente; (v) NaBH₄, THF-IMS, temperatura ambiente, 2 horas. (vi) DCM, PPh₃, CBr₄, temperatura ambiente, 5 horas. (vii) Na(OAc)₃BH, 1,2-dicloroetano, R₁R₂NH, HOAc, temperatura ambiente.

10

15

Esquema de reacción 9

Condiciones: (i) NaBH_4 , THF-IMS, temperatura ambiente, 2 horas. (ii) éster de 4-indol-boronato, $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, Na_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 140°C microondas (iii) THF-DCM, NaH , temperatura ambiente, 10 minutos entonces TsCl , 40°C , 3 horas. (iv) $\text{R}_2\text{R}_2\text{NH}$, DMF, K_2CO_3 , 2 horas, temperatura ambiente. (v) Dioxano - IMS, NaOH , H_2O , temperatura ambiente, 3 horas.

10 Detalles Experimentales Generales

Se llevaron a cabo todas las reacciones bajo una atmósfera de nitrógeno a menos que se especifique de otro modo.

15 Espectrometría de RMN

Se obtuvieron espectros de RMN en un espectrómetro Varian Unity Inova 400 con una sonda de resonancia triple

detección inversa de 5 mm que opera a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 con una sonda TXI de resonancia triple de detección inversa de 5 mm que opera a 400 MHz o un espectrómetro Bruker Avance DPX 400 con una sonda de autoajuste dual de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ de 5 mm que opera a 400 MHz para ^1H o un espectrómetro Bruker Avance DPX 300 con una sonda de frecuencia dual de 5 mm normal que opera a 300 MHz. Se dan los cambios en ppm con relación a tetrametilsilano a 303°K.

10 Purificación por Cromatografía:

Los compuestos purificados por cromatografía se purificaron por cromatografía en columna en gel de sílice o cartucho Isolute^{MR} o cartucho Redisep^{MR}, eluyendo con gradientes de 100-0 a 0-100 % de ciclohexano-EtOAc, o de 100-0 a 0-100 % de pentano-EtOAc o desde 100-0 a 70-30 % de DCM/MeOH (con o sin la adición de NH_3 0.1 %). "Gel de sílice" se refiere a gel de sílice para cromatografía, 0.035 a 0.070 mm (malla 220 a 440) (por ejemplo, gel de sílice 60 Fluka), y una presión aplicada de nitrógeno hasta 10 lb/pulg² (0.70 kg/cm²) de elusión acelerada en columna. Donde se ha usado cromatografía de capa delgada TLC, se refiere a TLC de gel de sílice usando placas, típicamente gel de sílice 3 x 6 cm en placas de hoja de aluminio con un indicador fluorescente (254 nm), (por ejemplo Fluka 60778).

Purificación por HPLC Preparativa:

Los compuestos purificados por HPLC preparativa se purificaron usando ya sea las condiciones A: columna Waters XBridge Prep Phenil (columna de 150 x 19 mm, de diámetro interno con un tamaño de partícula de 5 μ m, detección de PDA/MS, flujo de 21.25 ml/min), eluyendo con gradiente de 95-5 % a 5-95 % de agua/acetonitrilo que contiene 0.1 % de dimetiletilamina; o condiciones B: columna de fase invertida C18 (columna Genesis de 100 x 22.5 mm de diámetro interno con un tamaño de partícula de 7 μ m, detección UV a 230 ó 254 nm, flujo 5-15 ml/min), o columna Fenil-Hexil (columna Gemini de 250 x 21.2 mm con un tamaño de partícula de 5 μ m, detección UV a 230 ó 254 nm, flujo 5-20 mL/min), eluyendo con gradientes de 100-0 % a 0-100 % de agua/acetonitrilo o agua/MeOH que contiene 0.1 % de TFA o agua/acetonitrilo que contiene 0.1 % de ácido fórmico. La base libre se liberó al dividir entre EtOAc y solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y concentró *in vacuo*. De manera alternativa, la base libre se liberó al hacer pasar a través de un cartucho Isolute^{MR} SCX-2, eluyendo con NH_3 de metanol.

Abreviaciones usadas en la sección experimental:

ac. = acuoso

BOC = t-Butoxicarbonilo

bs = singlete amplio (RMN)

- Cs_2CO_3 = carbonato de cesio
d = doblete (RMN)
DCM = diclorometano
DIPEA = diisopropiletilamina
- 5 DMA = dimetilacetamida
DMAP = dimetilaminopiridina
DMF = dimetilformamida
DMSO = dimetilsulfóxido
eq. = equivalente
- 10 EtOAc = acetato de etilo
EtOH = etanol
h = hora(s)
HCl = ácido clorhídrico
 H_2O = agua
- 15 HPLC = cromatografía líquida de alta presión
IMS = alcohol metilado industrial
iPrOH = isopropanol
LCMS = espectrometría de masa con cromatografía líquida
M = molar
- 20 m = multiplete (RMN)
MeOH = metanol
mg = miligramo
 MgSO_4 = sulfato de magnesio
min = minuto(s)
- 25 mL = mililitro

Na_2CO_3 = carbonato de sodio

NaOH = hidróxido de sodio

Na_2SO_4 = sulfato de sodio

RMN = resonancia magnética nuclear

5 q = cuarteto (RMN)

R_t = tiempo de retención

RT = temperatura ambiente

sat = saturado

s = singlete (RMN)

10 t = triplete (RMN)

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

TLC = cromatografía de capa delgada

15 Ejemplo 1 de Referencia: Método general usado para la
formación de ésteres de boronato

El producto de éster de boronato del esquema de
reacción 6 anterior se preparó como sigue: A una solución de
aluro (1 eq.) y bis(pinacolato)diboro (1.3 eq.) en DMSO se
20 adicionaron KOAc (3 eq.) y [1,1-bis(difenilfosfina)
ferroceno]dicloropaladio (0.05 eq.). La mezcla se calentó a
90°C hasta término de la reacción. La mezcla de reacción se
dividió entre EtOAc y H_2O . La capa orgánica se lavó
sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y
25 evaporó a sequedad. El residuo resultante entonces se purificó

por cromatografía en columna.

Ejemplo 2 de Referencia: Acoplamiento Tipo Suzuki

El acoplamiento tipo Suzuki representado en el
5 esquema de reacción 7 anterior se realizó usando una de las
siguientes tres estrategias de síntesis:

Método A

Una mezcla de 2-cloro-pirimidina (1 eq.), Na_2CO_3 (2
10 eq.), éster de boronato de indol (1.5 eq.) y cloruro de
bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.1 eq.) en
acetonitrilo/agua (2:1) se calentó a 140°C durante 20-50
minutos en un reactor de microondas (Sintetizador Smith o CEM
Discover). La mezcla resultante se eluyó con agua y luego se
15 extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se
secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron luego se
purificaron ya sea por HPLC o cromatografía en columna para
dar el producto deseado.

20 Método B

Una mezcla de 2-cloro-pirimidina (1 eq.), Cs_2CO_3
(1.5 eq.), éster de boronato de intol (1.2 eq.) y
tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.05 eq.) en dioxano/agua
(3:1) se calentó a 125°C , durante 10-30 minutos en un reactor
25 de microondas (sintetizador Smith). La mezcla resultante se

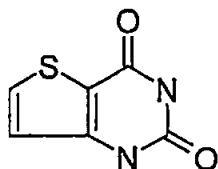
diluyó con agua luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron, luego se purificaron ya sea por HPLC preparativa o cromatografía en columna para dar el producto deseado. De manera alternativa, la mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolute^{MR} SCX-2, se lavó con MeOH y luego se eluyó con NH_3 2M en MeOH. El residuo resultante entonces se purificó ya sea por HPLC preparativa o cromatografía en columna para dar el producto deseado.

10

Método C

Una mezcla de 2-cloro-pirimidina (1 eq.), Na_2CO_3 (3 eq.), éster de boronato de indol (2.0 eq.) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.05 eq.) en tolueno/etanol/agua (4:2:1) se calentó a 130°C durante 1-1.5 horas en un reactor de microondas (sintetizador Smith o CEM Discover). La mezcla resultante se diluyó con agua luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron, luego se purificaron ya sea por HPLC o cromatografía en columna para dar el producto deseado.

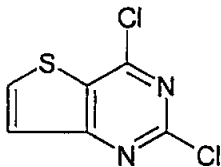
25

Ejemplo 3 de Referencia: 1H-Tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona

Una mezcla de 3-amino-2-tiofenocarboxilato de metilo (13.48 g, 85.85 mmol) y urea (29.75 g, 5 equivalentes) se calentó a 190°C durante 2 horas. La mezcla de reacción caliente entonces se vertió en solución de hidróxido de sodio (2N, 300 mL) y luego cualquier material insoluble se removi6 por filtración. La mezcla entonces se acidifico a pH 6 por la adición de HCl concentrado con enfriamiento. El precipitado blanco resultante se recolect6 por filtración y se sec6 con aire (9.49 g, 66 %).

δ H (400 MHz, d-6 DMSO) 11.60-11.10 (2H, br, s), 8.10 (1H, d, J 5.2), 6.90 (1H, d, J 5.2).

15

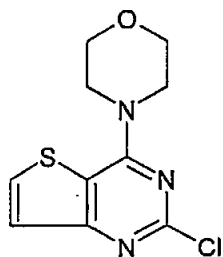
Ejemplo 4 de Referencia: 2,4-Dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina

A una suspensión de 1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (10.0 g, 59.52 mmol) en

acetonitrilo (50 mL) se adicionó oxiclورو de fósforo (300 mmol, 5 equivalentes, 28 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas en un matraz equipado con un agitador mecánico. La mezcla de
 5 reacción entonces se enfrió y se vertió cuidadosamente sobre agua con hielo (250 mL) manteniendo la temperatura por abajo de 20°C. La mezcla se filtró para dar 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina como un sólido blanquecino (9.15 g, 75 %).

10 δ H (400 MHz, CDCl₃) 8.13 (1H, d, J 5.5), 7.56 (1H, d, J 5.5).

Ejemplo 5 de Referencia: 2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina



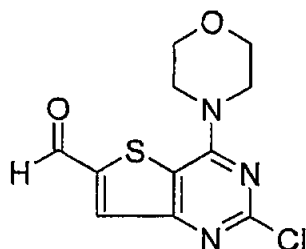
15

Una mezcla de 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina (8.68 g, 42.34 mmol), morfolina (8.11 mL, 2.2 equivalentes) y metanol (150 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de
 20 reacción entonces se filtró, se lavó con agua para producir el compuesto del título como un sólido blanco

(11.04 g, 100 %).

δ_H (400 MHz, d-6 DMSO) 8.30 (1H, d, J 5.6), 7.40 (1H, d, 5.6), 3.90 (4H, t, J 4.9), 3.74 (4H, t, J 4.9).

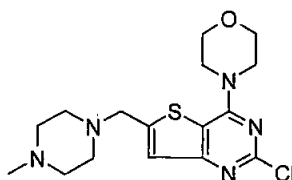
5 Ejemplo 6 de Referencia: 2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído



A una suspensión de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (1.75 g, 6.85 mmol) en tetrahidrofurano
 10 seco (40 mL) a -78°C se adicionó nBuLi (3.3 mL, 1.2 equivalentes, solución 2.5 M en hexanos). Después de la agitación durante 1 hora, se adicionó *N,N*-dimetilformamida seca (796 μL , 1.5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C y luego se calentó lentamente a
 15 temperatura ambiente. Después de 2 horas adicionales a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo produciendo un precipitado amarillo. Esto se recolectó por filtración y se secó con aire para producir el compuesto del título (1.50 g, 77 %).

20 δ_H (400 MHz, d-6 DMSO) 10.20 (1H, s), 8.28 (1H, s), 3.95 (4H, t, J 4.9), 3.76 (4H, t, J 4.9).

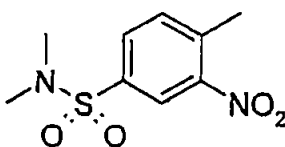
Ejemplo 7 de Referencia: 2-Cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina



A una mezcla de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-
 5 d]pirimidina-6-carbaldehído (147 mg, 0.52 mmol), 1-metil-
 piperazina (1.5 eq, 87 μ L) y ácido acético (1.05 eq, 32 μ L) en
 1,2-dicloroetano (3 mL) se adicionó triacetoxiborohidruro de
 sodio (1.1 eq, 121 mg) y luego se agitó a temperatura ambiente
 durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con
 10 diclorometano, se lavó con solución saturada de carbonato
 ácido de sodio, salmuera, se separó y se secó (MgSO_4). El
 producto crudo se evaporó *in vacuo* y se purificó por
 cromatografía para dar el compuesto del título como un sólido
 cristalino blanquecino (51 mg, 45 %).

15

Ejemplo 8 de Referencia

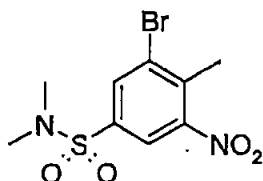


4-N,N-Trimetil-3-nitro-bencenosulfonamida

A una solución de dimetilamina en H_2O (40 % p/v,
 20 15.0 mL, 120 mmol) a 0°C se adicionó una solución de cloruro

de 4-metil-3-nitro-bencenosulfonilo (9.42 g, 40 mmol) en DCM (60 mL) durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de que se dejara calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de
 5 reacción se diluyó con H₂O (100 mL) y DCM (40 mL), y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó en sucesión con agua, HCl (acuoso, 0.1 M) y salmuera antes de que se seque sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (9.13 g, 94 %). [M + H]⁺
 10 244.9

Ejemplo 9 de Referencia:

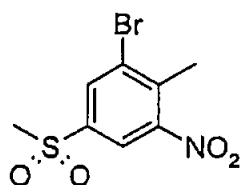


3-Bromo-4,N,N-trimetil-5-nitro-bencenosulfonamida

15 A una solución de 4-N,N-trimetil-3-nitro-bencenosulfonamida (8.57 g, 34.7 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (80 mL) se adicionó 1,3-dibromo-[1,3,5]triazinano-2,4,6-triona (5.97 g, 20.8 mmol) y la mezcla de reacción naranja se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se
 20 adicionaron 2 g adicionales de 1,3-dibromo-[1,3,5]triazinano-2,4,6-triona y la agitación se continuó durante 5 horas. La mezcla de reacción entonces se vertió en agua y hielo y se

agitó durante 15 minutos. El sólido lechoso/blanco resultante se filtró y se lavó con H₂O, antes de que se disuelva en EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y evaporó a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido
 5 blanco (10.41 g, 93 %). [M + H]⁺ 323.1 (⁷⁹Br) 325.0 (⁸¹Br)

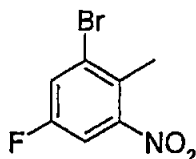
Ejemplo 10 de Referencia



1-Bromo-5-metanosulfonyl-2-metil-nitro-benceno

10 Preparada de acuerdo al método usado en la preparación de 3-bromo-4-*N,N*-trimetil-5-nitro-bencenosulfonamida usando 4-metanosulfonyl-1-metil-2-nitro-benceno en lugar de 4-*N,N*-trimetil-3-nitro-bencenosulfonamida. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (17.0
 15 g, 85 %). [M + H]⁺ 294.1 [⁷⁹Br) 296.0 (⁸¹Br)

Ejemplo 11 de Referencia



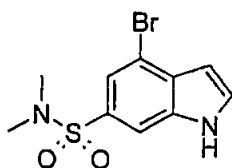
1-Bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitro-benceno

20 Preparado de acuerdo al método usado en la

preparación de 3-bromo-4-*N,N*-trimetil-5-nitro-bencenosulfonamida usando 4-fluoro-1-metil-2-nitro-benceno en lugar de 4-*N,N*-trimetil-3-nitro-bencenosulfonamida. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (68.0 g, 79 %).

RMN δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 2.59 (s, 3H), 7.50 (dd, $J = 2.8, 7.6, 1H$) y 7.58 (dd, $J = 2.9, 7.4, 1H$).

Ejemplo 12 de Referencia



Dimetilamida del ácido 4-bromo-1H-indol-6-sulfónico

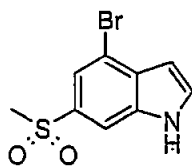
A una solución de 3-bromo-4-*N,N*-trimetil-5-nitro-bencenosulfonamida (9.15 g, 28.3 mmol) en dioxano (60 mL) se adicionó DMF-DMA (11.3 mL, 84.9 mmol). La mezcla de reacción rojo intenso se calentó hasta 80°C durante 24 horas seguido por calentamiento a 90°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a 50 % del volumen, se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se aisló y se lavó con H_2O luego salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó a sequedad para dar 3-bromo-4-(2-dimetilamino-vinil)-*N,N*-dimetil-5-nitro-bencenosulfonamida como un sólido rojo (10.4 g, 91 %). A una suspensión de la amida (10.4 g,

25.7 mmol) y Nickel Raney^{MR} (suspensión en H₂O, 20 mL) en MeOH:THF (1:1, 200 mL) se adicionó monohidrato de hidracina (1.9 mL, 38.6 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos.

5 La mezcla de reacción entonces se filtró a través de Celita y la torta del filtro se lavó con EtOAc y H₂O. La capa acuosa se aisló y luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, seguido por salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, luego se evaporaron a sequedad. El
10 sólido rosa resultante se purificó por cromatografía en columna, y subsiguientemente se recrystalizó a partir de iProH y EtOH para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3.5 g, 41 %).

RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2.72 (s, 6H), 6.70 (m, 1H), 7.49 (t
15 aparente, J = 2.7, 1H), 7.68 (d, J = 1.1, 1H), 7.94 (m, 1H) y 9.04 (bs, 1H).

Ejemplo 13 de Referencia



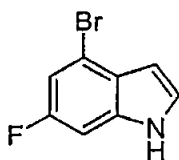
20 4-Bromo-6-metanosulfonil-1H-indol

Preparada de acuerdo al método usado en la preparación de dimetilamida del ácido 4-bromo-1H-indol-6-

sulfónico usando 1-bromo-5-metanosulfonil-2-metil-3-nitro-benceno en lugar de 3-bromo-4-*N,N*-trimetil-5-nitro-bencenosulfonamida. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (1.8 g, 76 %).

5 RMN δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 3.11 (s, 3H), 6.70 (m, 1H), 7.52 (dd, $J = 2.5, 3.0$, 1H), 7.81 (d, $J = 1.5$, 1H), 8.10 (dd, $J = 1.0, 1.5$, 1H) y 9.34 (bs, 1H).

Ejemplo 14 de Referencia



10

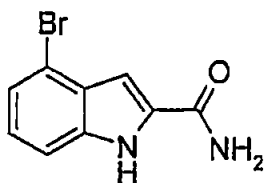
4-Bromo-6-fluoro-1H-indol

Preparado de acuerdo al método usado en la preparación de dimetilamida del ácido 4-bromo-1H-indol-6-sulfónico usando 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitro-benceno en lugar de 3-bromo-4-*N,N*-trimetil-5-nitro-bencenosulfonamida. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (6.06 g, 33 %).

15

RMN δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 6.57 (t aparente $J = 2.7$, 1H), 7.04 (dd, $J = 2.1, 9.1$, 1H), 7.12 (dd, $J = 2.1, 9.1$, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H) y 8.25 (s, 1H).

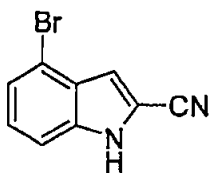
20

Ejemplo 15 de Referencia

Amida del ácido 4-bromo-1H-indol-2-carboxílico

Se adicionó cloruro de oxalilo (0.9 mL, 10 mmol) a
 5 una suspensión de ácido 4-bromo-1H-indol-2-carboxílico (2.1 g,
 8.8 mmol) en DCM y la mezcla se agitó durante 2 horas. La
 solución formada se adicionó gota a gota a una mezcla en
 agitación de amoníaco (37 %. 50 mL) y hielo (50 mL). La mezcla
 resultante se dejó reposar durante 3 días. La mezcla se filtró
 10 y el filtrado se extrajo con EtOAc. El sólido de la filtración
 se disolvió en EtOAc y las soluciones orgánicas se combinaron,
 se secaron (MgSO₄) y luego se evaporaron para dar el compuesto
 del título como un sólido café (2.1 g, 100 %).

RMN δ_H (400 MHz, CD₃OD) 7.11 (dd, J = 7.5, 8.3, 1H), 7.16 (d, J
 15 = 0.9, 1H), 7.25 (dd, J = 0.78, 7.54, 1H) y 7.43 (d, J = 8.3,
 1H).

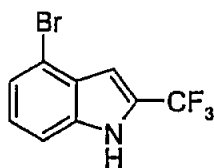
Ejemplo 16 de Referencia

20 4-Bromo-1H-indol-2-carbonitrilo

Se adicionó oxicloruro de fósforo (12.9 mL, 20 mmol) a una suspensión de amida de ácido 4-bromo-1H-indol-2-carboxílico (1.32 g, 5.5 mmol) en tolueno (10 mL) y la mezcla se agitó a reflujo durante 45 minutos. En el enfriamiento, la
 5 mezcla se vertió en solución acuosa de Na₂CO₃ (saturado, 50 mL) y la mezcla se agitó hasta que cesó la efervescencia. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en
 10 columna para dar el compuesto del título para dar el compuesto del título como un sólido (1.00 g, 82 %).

RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7.22-7.28 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H) y 8.79 (s, 1H).

15 Ejemplo 17 de Referencia



4-Bromo-2-trifluorometil-1H-indol

Una solución de 2-metil-3-bromo-anilina (6.05 g, 37 mmol) en piridina (8 mL) y DCM (150 mL) se enfrió a 0°C y se
 20 trató gota a gota con anhídrido trifluoroacético (11.5 mL, 81.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se extinguió con una solución

acuosa de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a sequedad para dar N-(3-bromo-2-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida como un sólido blanquecino, que se usó sin purificación adicional (10 g).

5 RMN δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 2.38 (s, 3H), 7.14 (t aparente, $J = 8.0$, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$, 1H) y 7.75 (bs, 1H).

Una solución de N-(3-bromo-2-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (2.1 g, 7.4 mmol) y peróxido de benzoilo
10 (100 mg) en tetracloruro de carbono (50 mL) se calentó a reflujo bajo irradiación (lámpara de tungsteno de 150 W). Entonces se adicionó gota a gota una solución de bromo (0.55 mL, 10.4 mmol) en tetracloruro de carbono (3 mL), a la solución de reflujo, y se siguió el calentamiento durante 16
15 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se eluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con tiosulfato de sodio, y se evaporó a sequedad para dar N-(3-bromo-2-bromometil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida como un residuo café que se usó sin purificación adicional (2.9 g).

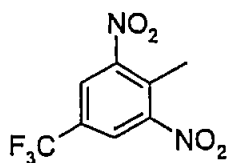
20 RMN δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 4.71 (s, 2H), 7.30 (t aparente, $J = 8.0$, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$, 1H) y 8.79 (bs, 1H).

Una solución de N-(3-bromo-2-bromometil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (2.9 g) en tolueno (40 mL) se trató

con trifenilfosfina (2.3 g, 8.7 mmol). La solución se agitó a 60°C durante 2 horas, luego se enfrió a 0°C. El sólido beige se precipitó, se recolectó por filtración, se lavó con éter dietílico, luego se disolvió en DMF (60 mL), y se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, luego se dividió entre EtOAc y solución saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica se aisló, se secó (MgSO₄) y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1.55 g, 84 %).

RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7.00 (s, 1H), 7.19 (t aparente, J = 7.9, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H) y 8.53 (bs, 1H).

Ejemplo 18 de Referencia



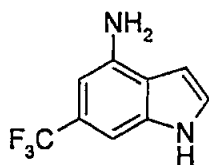
2-Metil-1,3-dinitro-5-trifluorometil-benceno

A una solución de 4-metilbenzo-trifluoruro (9.51 g, 59.4 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (120 mL) se adicionó nitrato de potasio (15.0 g, 0.149 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo y agua luego se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, se

secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (13.84 g, 93 %).

RMN δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 2.67 (s, 3H) y 8.27 (s, 2H).

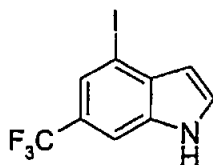
5 Ejemplo 19 de Referencia



6-Trifluorometil-1H-indol-4-ilamina

Preparada de acuerdo al método usado en la preparación de dimetilamida del ácido 4-bromo-1H-indol-6-sulfónico usando 2-metil-1,3-dinitro-5-trifluorometil-benceno en lugar de 3-bromo-4,N,N-trimetil-5-nitro-bencenosulfonamida. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (10.7 g, 99 %). $[\text{M} + \text{H}]^+$ 201.1

15 Ejemplo 20 de Referencia

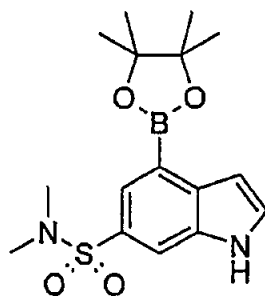


4-Yodo-6-trifluorometil-1H-indol

A una suspensión de 6-trifluorometil-1H-indol-4-ilamina (10.7 g, 53.4 mmol) en HCl (acuoso, 15 %, 240 mL) se adicionó a una solución de nitrito de sodio (5.52 g, 80.1

mmol) en H₂O (10 mL) lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes se adicionó una solución de tetratetrafluoroborato de sodio (23.5 g, 0.214 mol) en H₂O (30 mL). Después de la agitación durante 15 minutos, el precipitado resultante se recolectó por filtración y se lavó con una solución de tetrafluoroborato de sodio (acuosa, saturada) antes de disolver en acetonitrilo (100 mL). Esta solución se adicionó lentamente a una suspensión de yoduro de sodio (24.0 g, 0.160 mol) en acetonitrilo (100 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a 30 % del volumen y se dividió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se aisló, luego se lavó en sucesión con tiosulfato de sodio, H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El aceite café resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (9.77 g, 59 %). [M + H]⁺ 310.1

Ejemplo 21 de Referencia



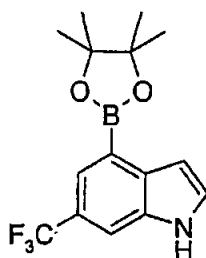
20 Dimetilamida del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]

dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-sulfónico

Preparada de acuerdo al método general del Esquema de reacción 6. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (1.85 g, 46 %). $[M + H]^+$ 350.2 (^{10}B) 351.2 (^{11}B).

5

Ejemplo 22 de Referencia

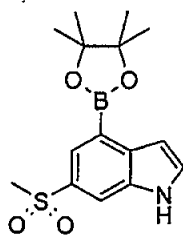


4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-6-trifluorometil-1H-indol

10

Preparado de acuerdo al método general del Esquema de reacción 6. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido (1.37 g, 92 %). $[M + H]^+$ 311.2 (^{10}B) 312.2 (^{11}B)

15 Ejemplo 23 de Referencia

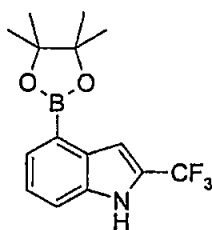


6-Metanosulfonil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

Preparado de acuerdo al método general del Esquema de reacción 6. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido (2.4 g, 51 %).

RMN δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1.36 (s, 12H), 3.18 (s, 3H), 6.87 (m, 1H), 7.73 (t aparente, $J = 2.5$, 1H), 7.85 (d, $J = 1.5$, 1H), 8.07 (dd, $J = 1.0$, 1.5, 1H) y 11.73 (bs, 1H).

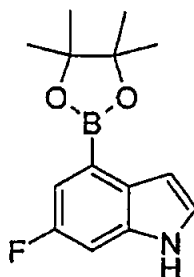
Ejemplo 24 de Referencia



10 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-trifluorometil-1H-indol

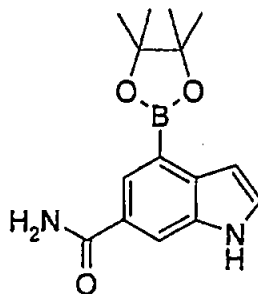
Preparada de acuerdo al método general del Esquema de reacción 6. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (1.5 g, 55 %).

15 RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.40 (s, 12H), 7.33 (dd, $J = 7.0$, 8.3, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.70 (d, $J = 7.0$, 1H) y 8.37 (bs, 1H).

Ejemplo 25 de Referencia

6-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

- 5 Preparada de acuerdo al método general del Esquema de reacción 2. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (4.6 g, 61 %).
- RMN δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 1.39 (s, 12H), 7.02 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.38 (dd, $J = 2.4, 9.9$, 1H) y 8.16 (s, 1H).
- 10

Ejemplo 26 de Referencia

Amida del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-carboxílico

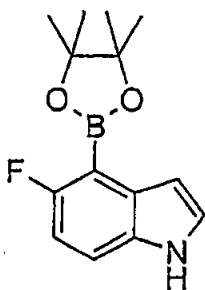
15

Una solución de 4-bromo-1H-indol-6-carbonitrilo (1

g, 4.50 mmol) en metanol (10 mL) se trató con peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (2.7 mL, 4.95 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (5 mL) luego se calentó a 40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se trató con agua y se enfrió en un baño de hielo. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para obtener amida del ácido 4-bromo-1H-indol-6-carboxílico (1.05 g, 97 %), que se transformó en el éster borónico del título por el método general (Esquema de reacción 1) (0.80 g, 67 %).

RMN δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1.35 (s, 12H), 6.78 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.06 (s, 1H) y 11.40 (bs, 1H).

15 Ejemplo 27 de Referencia



5-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

Una solución de 5-fluoroindol (5 g, 37.0 mmol) en DMF (40 mL) se trató a 0°C con anhídrido trifluoroacético (6.1

mL, 42.6 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se vertió en agua y el precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua, luego se secó *in vacuo*. El sólido entonces se disolvió en NaOH acuoso al 10 % (200 mL) y se trató a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción entonces se enfrió, se lavó con diclorometano y acidificó con HCl acuoso. El precipitado blanco resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua, se tomó en diclorometano, se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se evaporó *in vacuo*. El material resultante (5 g, 75 %) se disolvió en metanol (80 mL) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (2 mL) luego se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió y el precipitado resultante se recolectó, se lavó con agua y se evaporó *in vacuo* para dar éster metílico del ácido 5-fluoro-1H-indol-3-carboxílico como un sólido color melocotón (4.5 g, 83 %).

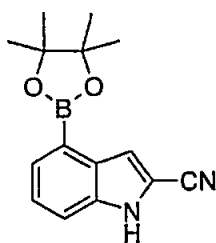
Se adicionó una solución de tris(trifluoroacetato) de talio 8.45 g, 15.6 mmol) en TFA (35 mL) a una solución de éster metílico del ácido 5-fluoro-1H-indol-3-carboxílico (2 g, 10.4 mmol) en TFA (10 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó *in vacuo* y el residuo resultante se suspendió en agua (25 mL) antes de que se tratara con una solución de yoduro de potasio (5.2 g, 31.3 mmol) en agua (50 mL). La mezcla de reacción se trató con diclorometano (100 mL) y metanol (5 mL) y el precipitado

resultante se removió por filtración a través de celita.

La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con solución de tiosulfato de sodio y salmuera, luego se secó (MgSO_4) y se evaporó *in vacuo*. El material resultante se
5 disolvió en metanol (60 mL) y se trató con solución acuosa de NaOH al 40 % (60 mL) luego se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con DCM/MeOH (relación 95:5), se secó (MgSO_4), se filtró y evaporó *in vacuo* para dar un sólido crudo. La purificación por
10 cromatografía en columna dio 5-fluoro-4-yodo-1H-indol como un sólido café pálido (1.05 g, 39 %).

RMN δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 6.49-6.52 (m, 1H), 6.95 (dt aparente, J = 0.4, 8.6, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H) y 8.35 (s, 1H).

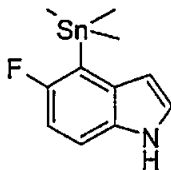
Una solución de 5-fluoro-4-yodo-1H-indol (261 mg, 1.0 mmol) en dioxano (1 mL) se trató con trietilamina (0.2 mL, 1.4 mmol), acetato de paladio (4.5 mg, 0.02 mmol) y bis(ciclohexil)fosfino-2-bifenil (28 mg, 0.08 mmol) luego se calentó a 80°C. Una solución de pinacolborano (1M en THF, 2.66 mL, 2.66 mmol) se adicionó mediante jeringa. Después de 30
20 minutos, la mezcla de reacción se enfrió, se eluyó con agua (10 mL) y DCM (10 mL). La mezcla resultante se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fase, y la capa de diclorometano se evaporó *in vacuo* para obtener el compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 28 de Referencia

4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-2-carbonitrilo

5 Se adicionó 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (2.1 mL, 14.5 mmol) gota a gota una mezcla de 4-bromo-1H-indol-2-carbonitrilo (1.21 g, 5.8 mmol), acetato de paladio (33 mg, 0.145 mmol), trietilamina (1.21 mL, 8.7 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (230 mg, 0.58 mmol) en dioxano a
10 80°C. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 horas, luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua, luego se aisló la capa orgánica, se secó (MgSO₄) luego se concentró *in vacuo*. El material crudo resultante se purificó
15 por cromatografía en columna para dar el compuesto del título como un sólido café (1.02 g, 66 %).

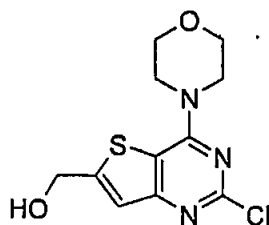
RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1.40 (s, 12H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.51 (dt aparente, J = 1.0, 8.3, 1H), 7.67-7.74 (m, 2H), 8.51 (s, 1H).

Ejemplo 29 de Referencia

5-Fluoro-4-trimetilestano-1H-indol

Una solución de 5-fluoro-4-yodo-1H-indol (1.0 g, 3.83 mmol), hexametildiestano (1.6 mL, 7.66 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (280 mg, 0.38 mmol) en dioxano (5 mL) se desgasificó, luego se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno antes de que se recalentaré a 90°C en un microondas durante 1 hora.

Se adicionó una cantidad adicional de hexametildiestano (0.8 mL, 3.83 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (280 mg, 0.38 mmol), luego la mezcla de reacción se calentó durante 1 hora adicional a 90°C en un microondas. La mezcla de reacción se evaporó *in vacuo*, y se purificó por cromatografía en columna en alúmina para dar 5-fluoro-4-(trimetilestano)-1H-indol (498 mg, 44 %) como un aceite que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 30 de Referencia

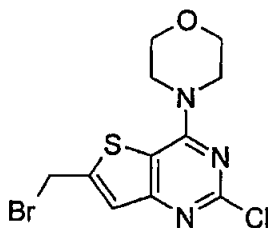
(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metanol

A una suspensión de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (3.2 g, 11.31 mmol) en THF anhidro (100 mL) e IMS (70 mL) se adicionó borohidruro de sodio (0.47 g, 12.42 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió entre DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La

10 capa orgánica se aisló, se secó (MgSO₄) y se concentró in vacuo. El residuo resultante se trituró con agua para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2.9 g, 91 %).

RMN δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 3.75 (m, 4H), 3.89 (m, 4H), 4.81 (d, J = 5, 2H), 5.96 (t, J = 5, 1H) y 7.22 (s, 1H).

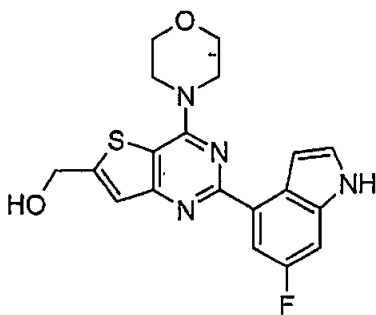
15

Ejemplo 31 de Referencia

6-Bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

A una solución de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metanol (1.46 g, 5.11 mmol) en DCM anhidro (30 mL) a 0°C se adicionaron trifenilfosfina (1.74 g, 6.64 mmol) y tetrabromuro de carbono (2.03 g, 6.13 mmol). La
 5 solución café resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, antes se adicionaron cantidades adicionales de trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono (0.4 g y 0.34 g, respectivamente) y la agitación se continuo a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró *in*
 10 *vacuo* y se adicionaron DCM y EtOAc. El precipitado blanco resultante se recolectó por filtración y se secó con aire para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.82 g, 46 %). $[M + H]^+$ 348.1 (^{79}Br) 350.1 (^{81}Br).

15 Ejemplo 32 de Referencia



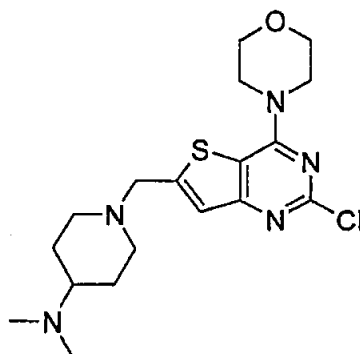
[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-metanol

Preparado por Método A de acoplamiento de Suzuki de
 20 Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo

como un sólido blando (1.2 g, 40 %).

RMN δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 3.83 (m, 4H), 4.00 (m, 4H), 4.85 (d, J = 5.8, 2H), 5.92 (t, J = 5.8, 1H), 7.31 (dd, J = 2.7, 9.5, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 2.7, 11.5, 1H) y 11.30 (bs, 1H).

Ejemplo 33 de Referencia



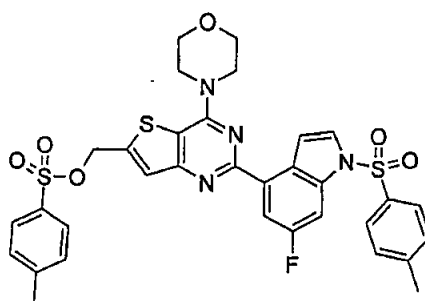
[1-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-
10 piperidin-4-il]-dimetil-amina

A una suspensión de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (0.30 g, 1.06 mmol) en THF anhidro (5 mL) se adicionaron dimetil-piperidin-4-il-amina (0.27 g, 2.11 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (0.34 g, 1.60 mmol) y ácido acético glacial (90 μ L, 1.59 mmol). La
15 solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, luego se dividió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se aisló, se secó (MgSO_4) y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por

cromatografía en columna para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.10 g, 27 %).

RMN δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 1.62 (m, 2H), 1.86 (d, $J = 11.8$, 2H), 2.12 (dt, $J = 1.8$, 11.8 2H), 2.24 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 3.00 (d, $J = 11.8$, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.99 (m, 4H), y 7.14 (s, 1H).

Ejemplo 34 de Referencia



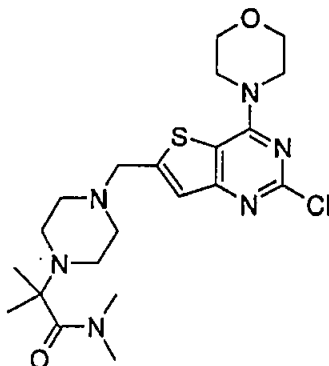
10 Éster 2-[6-fluoro-1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-indol-4-yl]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetilíco del ácido tolueno-4-sulfónico

A una suspensión de [2-(6-fluoro-1H-indol-4-yl)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-metanol (0.54 g, 1.41 mmol) en THF anhidro (20 mL) y DMF (5 mL) se adicionó hidruro de sodio (suspensión al 60 % de aceite mineral, 0.34 g, 8.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se adicionó cloruro de p-toluenosulfonilo (1.08 g, 5.66 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 3 horas.

La solución resultante se dividió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se aisló, se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna
5 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.60 g, 62 %).

RMN δ_H (300 MHz, CDCl₃) 2.35 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.89 (m, 4H), 4.01 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 7.23 (d, J = 8.7, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.63 (d, J = 3.7, 1H), 7.68 (d, J = 3.7, 1H), 7.77
10 (d, J = 8.3, 2H), 7.81-7.86 (m, 3H), y 7.98 (dd, J = 2.5, 10.6, 1H).

Ejemplo 35 de Referencia

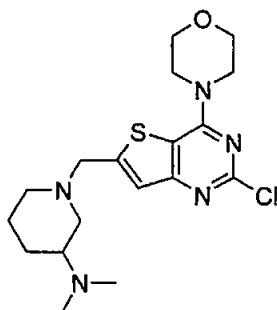


15 [1-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimmidin-6-ilmetil)piperizin-1-il]-N,N-dimetil-isoburiramida

A una solución de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (146 mg, 0.42 mmol) en DMF (5 mL) se adicionaron N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-isobutiramida (100

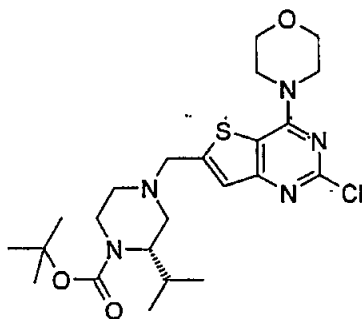
mg, 0.50 mmol), carbonato de cesio (273 mg, 0.837 mmol) y agua (23 μ L, 1.26 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se cargó directamente en un cartucho Isolute^{MR} SCX-2, se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH₃ 2M en MeOH. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (131 mg, 67 %). [M + H]⁺ 467.3

10 Ejemplo 36 de Referencia



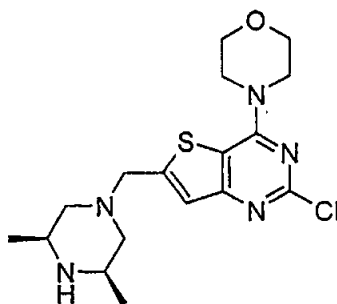
[1-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-3-il]-dimetil-amina

Preparada usando el método usado en la preparación de 2-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-isobutiramida usando dimetil-piperidin-3-il-amina en lugar de N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-isobutiramida. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (180 mg, 76 %). [M + H]⁺ 396.3

Ejemplo 37 de Referencia

Éster ter-butílico del ácido (*S*)-4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-2-isopropil-piperazina-1-carboxílico

Preparado usando el método usado en la preparación de 2-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il]-*N,N*-dimetil-isobutiramida usando éster ter-butílico del ácido (*S*)-2-isopropil-piperazina-1-carboxílico en lugar de *N,N*-dimetil-2-piperazin-1-il-isobutiramida. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (182 mg, 80 %). $[M + H]^+$ 496.3

Ejemplo 38 de Referencia

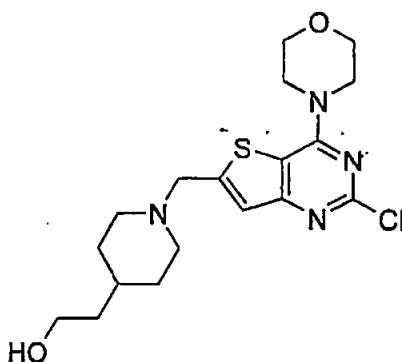
2-Cloro-6-(*cis*-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-

il-tieno[3,2-d]pirimidina

A una solución de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (150 mg, 0.43 mmol) en DMF (4 mL) se adicionaron (cis)-2,6-dimetil-piperazina (74 mg, 0.648 mmol), y carbonato de potasio (117 mg, 0.847 mmol). La mezcla resultante se agito a temperatura ambiente durante 17 horas, luego se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se trituró con agua para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (127 mg, 77 %). $[M + H]^+$ 382.3.

10

Ejemplo 39 de Referencia



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

15

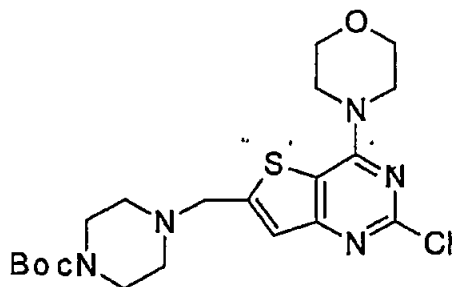
A una solución de 4-piperidina-etanol (1.95 g) en acetonitrilo (25 mL) se adicionó trietilamina (2.53 mL) seguido por dicarbonato de ter-butilo (3.63 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas y se dividió entre ácido clorhídrico 0.5 M y acetato de etilo. La capa

orgánica se lavó con salmuera, se seco (MgSO_4) y el solvente se evaporó para dar el éster ter-butílico del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-piperidina-1-carboxílico (3.46 g).

Esto se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL) y se
5 adicionó hidruro de sodio (664 mg; dispersión a 60 % en aceite mineral) a 0°C . Después de 30 minutos, se adicionó yodometano (3.76 mL) y la mezcla se agitó durante 22 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera y se secó (MgSO_4). El solvente se evaporó y el residuo se purificó
10 por cromatografía instantánea para dar éster ter-butílico del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-piperidina-1-carboxílico (3.12 g).

A una solución del éster ter-butílico del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-piperidina-1-carboxílico (3.12 g) en diclorometano (40 mL) se adicionó cloruro de hidrógeno 4 M en
15 dioxano (16 mL) y la mezcla se agitó durante 21 horas. El solvente se evaporó para dar sal de clorhidrato de 4-(2-metoxi-etil)-piperidina como un sólido blanco. La aminación reductiva con 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído usando el método descrito en la presencia de
20 trietilamina dio el compuesto del título como un sólido blanco (1.73 g).

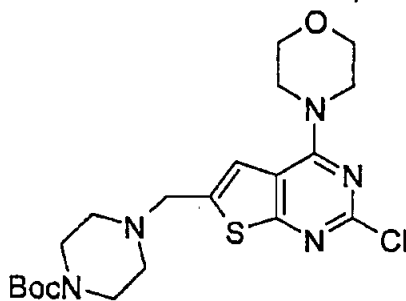
δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1.31 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.44 (t, $J = 6.5$, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.86 (t, $J = 4.9$, 4H), 4.01
25 (t, $J = 4.9$, 4H), 7.16 (s, 1H).

Ejemplo 40 de Referencia

Éster ter-butílico del ácido 4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-
 5 tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-
 carboxílico

Preparar usando las condiciones normales de binación reductiva con 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído y carboxilato de ter-butil-1-piperazina.

10 δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 1.48 (s, 9H), 2.51 (t, J = 4.8, 4H), 3.49 (t, J = 4.8, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.86 (t, J = 4.8, 4H), 4.01 (t, J = 4.8, 4H), 7.19 (s, 1H).

Ejemplo 41 de Referencia

15

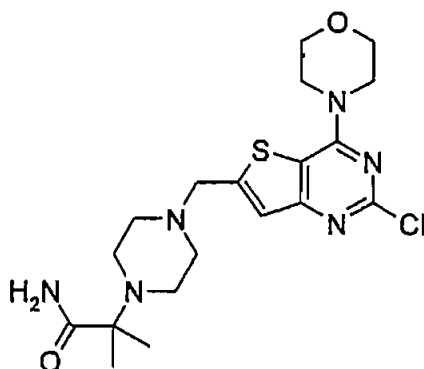
Éster ter-butílico del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-

tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico

Preparado usando las condiciones normales de aminación reductiva con 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído.

5 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.46 (s, 9H), 2.45 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.93 (m, 4H), 7.09 (s, 1H).

Ejemplo 42 de Referencia



10

2-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)-piperazin-1-il]-isobutiramida.

A una solución de carboxilato de ter-butil-1-piperazino (15.0 g) en diclorometano (150 mL) y metanol (150
15 ml) a 0°C se adicionó cloruro de hidrógeno (40 mL; solución 2 M en éter dietílico). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y se redujo *in vacuo* par producir clorhidrato de carboxilato de ter-butil-1-piperazina (17.9 g).

A una solución de clorhidrato de carboxilato de ter-

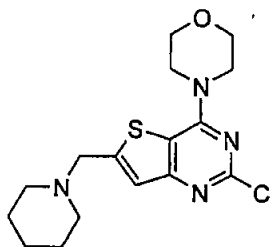
butil-1-piperazina (17.9 g) en agua (200 mL) a temperatura ambiente se adicionó cianuro de sodio (3.94 g). Una solución de acetona (5.9 mL) en agua (20 mL) entonces se adicionó gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La
5 mezcla se dividió en acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se separaron, se secaron (MgSO_4) y se redujeron *in vacuo* para producir éster ter-butílico del ácido 4-(ciano-dimetil-metil)piperazina-1-carboxílico (17.5 g).

10 A una solución de éster ter-butílico del ácido 4-(ciano-dimetil-metil)piperazina-1-carboxílico (960 mg) en sulfóxido de metilo (20 mL) a 0°C se adicionó carbonato de potasio (104 mg). Entonces se adicionó gota a gota peróxido de hidrógeno (2.0 mL; solución al 27.5 % en peso en agua). La
15 mezcla resultante se calentó a 40°C durante la noche. A la mezcla enfriada se adicionó agua y el sólido precipitado se filtró y se dejó produciendo éster ter-butílico del ácido 4-(1-carbamoil-2-metil-etil)-piperazin-1-carboxílico (677 mg). El grupo BOC se removió usando HCl en éter bajo condiciones
20 normales para dar di-clorhidrato de 2-piperazina-1-il-isobutiramida (600 mg) que se hizo reaccionar con 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído bajo las condiciones normales de aminación reductiva para dar el compuesto del título (143 mg).

25 δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1.25 (s, 6H), 2.60 (m, 8H), 3.82 (s, 2H),

3.86 (t, J = 4.8, 4H), 4.01 (t, J = 4.8, 4H), 5.20 (br s, 1H),
7.07 (br s, 1H), 7.18 (s, 1H).

Ejemplo 43 de Referencia



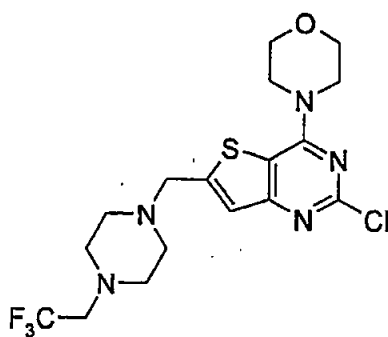
5

2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-
d]pirimidina.

Preparada por aminación reductiva de 2-cloro-4-
morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído con
10 piperidina bajo las condiciones normales.

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.50 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 2.49 (m, 4H),
3.76 (s, 2H), 3.86 (t, J = 4.8, 4H), 4.01 (t, J = 4.8, 4H),
7.16 (s, 1H).

15 Ejemplo 44 de Referencia

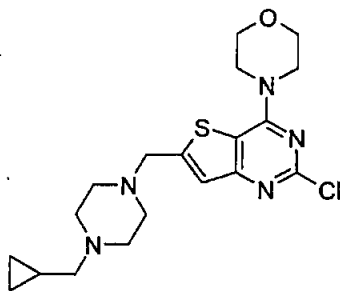


2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina.

Se preparó 4-(2,2,2-trifluororoetil)piperazina como se describe en *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 3867-3868. La
 5 aminación reductiva con 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído bajo las condiciones normales de aminación reductiva produjo el compuesto del título.

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.60-2.62 (m, 4H), 2.75-2.77 (m, 4H), 3.01 (q, $J = 9.6$, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.85-3.87 (m, 4H), 4.00-4.02
 10 (m, 4H), 7.19 (s, 1H).

Ejemplo 45 de Referencia



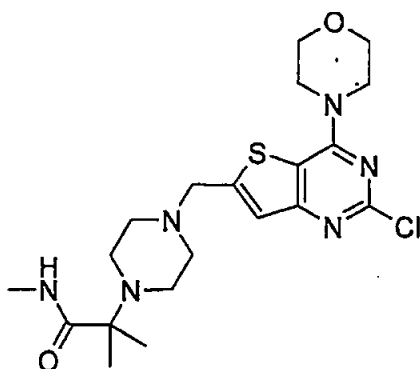
2-Cloro-6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-
 15 4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

Se preparó 4-ciclopropilmetilpiperazina como se describe en *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 2833-2838. La aminación reductiva con 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído bajo las condiciones normales de aminación
 20 reductiva produjo el compuesto del título.

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) -0.02-0.02 (m, 2H), 0.42-0.48 (m, 2H), 0.75-0.80 (m, 1H), 2.18 (d, $J = 6.4$, 2H), 2.51 (br s, 8H), 3.71 (s, 2H), 3.73-3.75 (m, 4H), 3.88-3.90 (m, 4H), 7.07 (s, 1H).

5

Ejemplo 46 de Referencia



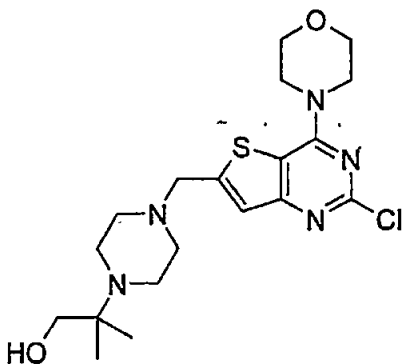
2-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-N-metil-isobutiramida.

Una mezcla de diclorometano (20 mL), bicarbonato de sodio saturado (20 mL), carbonato de sodio (1.84 g) y agua (20 mL) a 0°C se adicionó clorhidrato de metilamina (640 mg) seguido por bromuro de 2-bromoisobutirilo (2.0 g) y la mezcla se agitó vigorosamente. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y luego se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se separaron y se secaron ($MgSO_4$) y se redujeron in vacuo para producir 2-bromo-2-N-dimetil-propionamida (1.74 g).

Una mezcla de 2-bromo-2-N-dimetil-propionamida (1.74 g) carboxilato de ter-butil-1-piperazina (1.79 g) y óxido de plata (I) (2.67 g) en tolueno (20 mL) se calentó a reflujo en la oscuridad durante la noche. La mezcla se filtró a través de celita. El filtrado se
 5 dividió entre diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se separaron, se secaron (MgSO_4) y se redujeron *in vacuo* para producir éster ter-butílico del ácido 4-(1-metil-1-metilcarbamoil-etil)piperazina-1-carboxílico (3.08 g). El grupo BOC se removió usando HCl en éter bajo condiciones normales
 10 para dar di-clorhidrato de N-metil-2-piperazin-2-il-1-piperazina-1-il-isobutiramida (1.96 g) que se hizo reaccionar con 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído bajo las condiciones normales de aminación reductiva para dar el compuesto del título (138 mg).

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1.13 (s, 6H), 2.48 (m, 8H), 2.72 (d, $J = 5.0$, 3H),
 15 3.72 (s, 2H), 3.76 (t, $J = 4.8$, 4H), 3.91 (t, $J = 4.8$, 4H), 7.10 (br m, 2H).

Ejemplo 47 de Referencia



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

A una solución agitada de etil-2-bromoisobutirato (2.65 g, 13.6 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 mL) a 5 temperatura ambiente se adicionó carboxilato de ter-butil-1-piperazina (2.48 g, 13.3 mmol) seguido por carbonato de potasio (1.88 g, 13.6 mmol). La mezcla se calentó a 85°C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se dividió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas 10 se lavaron con salmuera, se separaron y se secaron (MgSO₄). El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para producir éster ter-butílico del ácido 4-(1-etoxicarbonil-1-metil-etil)-piperazina-1-carboxílico como un aceite incoloro (1.28 g)

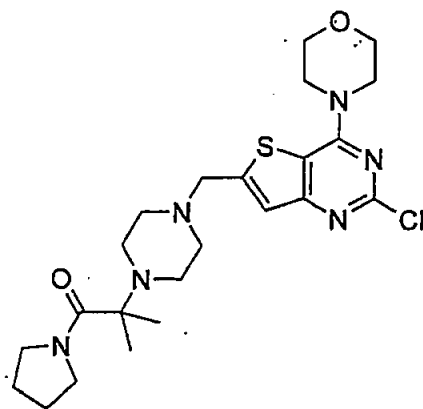
15 A una suspensión de polvo de hidruro de aluminio y litio (0.324 g) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) a 0°C bajo argón se adicionó éster ter-butílico del ácido 4-(1-etoxicarbonil-1-metil-etil)-piperazina-1-carboxílico (1.28 g). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente 20 y se agitó durante 2 horas, luego se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado (10 mL). La mezcla de reacción se dividió entre agua y diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). Las solución se evaporó para dar éster ter-butílico del ácido 4- 25 (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-piperazin-1-carboxílico (0.43 g).

A una solución de éster ter-butílico del ácido 4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-piperazin-1-carboxílico (0.42 g) en diclorometano anhidro (10 mL) se adicionó cloruro de hidrógeno 2 M (8.4 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El solvente se evaporó para dar sal de clorhidrato de 2-metil-2-piperazin-1-il-propan-1-ol como un sólido blanco.

La aminación reductiva con 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído bajo las condiciones normales en la presencia de trietilamina dio el compuesto del título como un sólido blanco (0.169 g).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.25 (br s, 8H), 3.34 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.92 (m, 4H), 7.10 (s, 1H).

Ejemplo 48 de Referencia



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

A una solución de carboxilato de ter-butil-

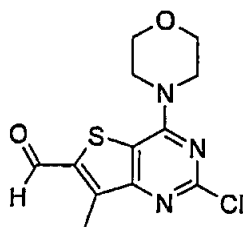
piperazina (1.20 g) en acetonitrilo (15 mL) se adicionó 2-bromoisobutirato de etilo (5.00 g) seguido por carbonato de potasio (0.975 g). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 12 horas, luego se enfrió y se dividió entre agua y
5 diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄). El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea para dar éster ter-butílico del ácido 4-(1-etilcarbonil-1-metil-etil)-piperazina-1-carboxílico (2.19 g).

10 A una solución de pirrolidina (0.331 g) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) a 0°C bajo una atmósfera de argón se adicionó *n*-butil-litio (1.86 mL; 2.5 M en hexano) y se agitó durante 30 minutos a 0°C luego a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se extinguió con
15 solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se dividió entre agua y diclorometano. Los solventes orgánicos combinados se secaron y purificaron por cromatografía instantánea para dar éster ter-butílico del ácido 4-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carboxílico (0.745 g).

20 A una solución del éster ter-butílico del ácido 4-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carboxílico (0.745 g) en diclorometano (10 mL) se adicionó cloruro de hidrógeno 2 M en éter dietílico (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El solvente
25 se evaporó para dar sal de clorhidrato de 2-metil-2-piperazin-

1-il-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona como un sólido beige. La
 aminación reductiva con 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-
 d]pirimidina-6-carbaldehído usando el método normal y la
 presencia de trietilamina de un compuesto del título como un
 5 sólido blanco (0.355 g).

Ejemplo 49 de Referencia



2-Cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-
 10 carbaldehído

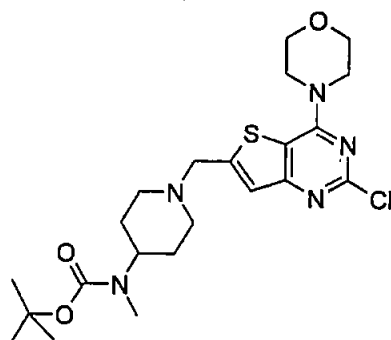
Una solución de 3-amino-4-metiltiofeno-2-carboxilato
 de metilo (10.0 g, 58.4 mmol), en diclorometano (120 mL) se
 enfrió hasta -78°C. Se adicionó gota a gota durante 2 minutos
 isocianato de clorosulfonilo (6.6 mL, 75.8 mmol). La mezcla de
 15 reacción se agitó -78°C durante 20 minutos y luego el baño de
 enfriamiento se removió y la mezcla se dejó calentar a
 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se espesó y se
 diluyó con diclorometano y se evaporó para dar un sólido
 blanquecino. Esto se trató con ácido clorhídrico 6 M (150 mL)
 20 y se calentó a reflujo durante 2 horas.

A la mezcla de reacción enfriada se adicionó agua y

el sólido precipitado se filtró y se secó para dar un sólido blanco como éster metílico del ácido 4-metil-3-ureido-tiofeno-2-carboxílico (9.46 g). Este compuesto intermedio se calentó a reflujo en metanol (150 mL) y solución de hidróxido de sodio 2 M (100 mL) durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y el sólido precipitado se filtró, se lavo con agua y se secó para dar un sólido blanco como 7-metil-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (6.96 g). Esto se convirtió al compuesto del título usando los métodos descritos anteriormente.

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.78 (s, 3H), 3.87 (t, $J = 4.8$, 4H), 4.07 (t, $J = 4.8$, 4H), 10.41 (s, 1H).

Ejemplo 50 de Referencia

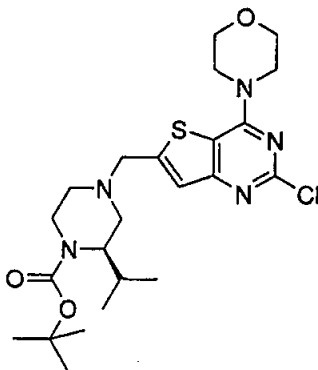


Éster ter-butílico del ácido [1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-yl]-metil-carbámico

A una solución de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-

- il-tieno[3,2-d]pirimidina (85 mg, 0.244 mmol) en DMF (2 mL) se adicionaron agua (13 μ L), éster ter-butílico del ácido metil-piperidin-4-il-carbámico (105 mg, 0.489 mmol) y carbonato de cesio (150 mg, 0.489 mmol). La mezcla resultante se agitó a
- 5 temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho Isolute^{MR} SCX-2, se lavó con MeOH. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título como un sólido café pálido (73 mg, 62 %).
- 10 $[M + H]^+$ 482.2

Ejemplo 51 de Referencia



- 15 Éster ter-butílico del ácido (R)-4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-2-isopropil-piperazina-1-carboxílico

A una solución de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg, 0.29 mmol) en DMF (3 mL) se

adicionaron clorhidrato de éster ter-butílico del ácido (R)-2-isopropil-piperazina-1-carboxílico (87 mg, 0.33 mmol) y carbonato de potasio (124 mg, 0.90 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se diluyó con agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título como un sólido blanco (139 mg, 97 %) [M]⁺ 496.3

10 Ejemplo 2: 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-morfolin-4-il-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina éster ter-butílico del ácido 4-(3-Cloro-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-carboxílico

15 A una solución de 1-BOC-piperazina (3.26 g) y trietilamina (2.68 mL) en cloroformo seco (25 mL) se adicionó cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (2.62 g) a 0°C. Después de 2 horas, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró para dar el material crudo. SE aisló el producto por
20 cromatografía instantánea (95 %).

Diclorhidrato de 4-[3-(Piperazin-1-sulfonil)-propil]-morfolina

Se sometieron a reflujo conjuntamente éster ter-butílico del ácido 4-(3-Cloro-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-carboxílico (4.64 g), morfolina (1.6 mL, 1.3 eq.), carbonato

25

de potasio (2.17 g, 1.1 eq.), yoduro de potasio (1.11 g, 0.47 eq.), en MeCN seco (100 mL) durante la noche. En la concentración *in vacuo*, luego el tratamiento acuoso seguido por cromatografía instantánea dio el éster ter-butílico del

5 ácido 4-(3-morfolin-4-il-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-carboxílico (89 %). El tratamiento con HCl 2M en éter dio el producto (4.46g).

10 2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-morfolin-4-il-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina

Se prepare 2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-morfolin-4-il-propano-1-sulfonil)piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina siguiendo el procedimiento normal usando diclorhidrato de 4-[3-(piperazin-1-sulfonil)-propil]-

15 morfolina (650 mg). El tratamiento acuoso seguido por cromatografía instantánea dio el producto (31 %).

La reacción de 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-morfolin-4-il-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina (66 mg) con ácido indol-borónico bajo

20 condiciones normales (como se describe para 2-(1H-indol-4-il)-6-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina) seguido por tratamiento acuoso y cromatografía instantánea dio el producto (8.8 %).

RMN: (DMSO): 1.81 (m, 2H, CH₂), 2.33-2.36 (m, 6H, 3 x CH₂),

25 2.58 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.06-3.10 (m, 2H, CH₂), 3.21 (m, 4H, 2

x CH₂), 3.55-3.57 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.81-3.82 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.93 (s, 2H, CH₂), 3.96-3.98 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.17 (t, H, ArH, J = 7.76Hz), 7.41-7.43 (m, 2H, 2 x ArH), 7.50 (d, H, ArH, J = 8.02 Hz), 8.10 (d, H, ArH, J = 7.37Hz), 11.32 (bs, H, NH). MS: (ESI+): MH⁺ = 626.15

Ejemplo 3: (3-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-sulfonil}-propil)-dimetil-amina

10 Preparación de diclorhidrato de dimetil-[3-(piperazin-1-sulfonil)-propil]-amina

A 1-BOC-piperazina (6.00 g) en diclorometano seco (60 ml) y 10 trietilamina (5.85 ml) a 0°C se adicionó cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (4.5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y los volátiles se removieron *in vacuo*. La purificación en sílice dio el éster ter-butílico del ácido 4-(3-cloro-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-carboxílico (9.85 g). Esto se hizo reaccionar con clorhidrato dimetilamina en acetonitrilo y carbonato de potasio para dar éster ter-butílico del ácido 4-(3-dimetilamino-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-carboxílico. Se removió el grupo BOC usando HCl en éter bajo procedimientos normales para dar el compuesto del título.

25 Se preparó {3-[4-(2-Cloro-4-il-tieno[3.2-

d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-sulfonil]-propil}-dimetil-
 amina a partir de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-il-
 tieno[3,2-d]pirimidina y diclorhidrato de dimetil-[3-
 (piperazin-1-sulfonil)propil]-amina en DMF y carbonato de
 5 potasio.

Se calentaron {3-[4-(2-Cloro-4-il-tieno[3,2-
 d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-sulfonil]-propil}-dimetil-
 amina (80 mg), ácido 4-indol-borónico (51 mg), carbonato ácido
 de sodio (40 mg) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mg) en tolueno (2 ml),
 10 etanol (1 ml) y agua (0.5 ml) en un microondas a 130°C durante
 120 minutos. La extracción de diclorometano/agua y la
 purificación en sílice dio el compuesto del título (27 mg).

RMN: (CDCl_3): 2.00-2.08 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.42 (2H, t,
 $J=6.7$), 2.68-2.72 (4H, m), 3.00-3.05 (2H, m), 3.37-3.41 (4H,
 15 m), 3.90 (2H, s), 3.92-3.96 (4H, m), 4.08-4.12 30 (4H,
 m), 7.28-7.33 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J=8.0$), 7.56
 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J=7.3$), 8.30 (1H, br)

MS: (ESI+) MH^+ 584 (4 %)

20 Ejemplo 4: 2-(1H-Indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-
4-morfolin-4-il-tieno [2,3-d]pirimidina
2-Cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-
tieno[2,3-d]pirimidina

Se agitaron conjuntamente 2-cloro-4-morfolin-4-il-
 25 tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído (400 mg) y N-

metilpiperazina (1.3 eq.) en 1,2-dicloroetano seco (20 mL). Después de 4 horas se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (2.3 eq.), y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con solución de Na_2CO_3 luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por cromatografía instantánea para dar el producto (57 %).

Una mezcla de 2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina (100 mg), Na_2CO_3 (3 eq.), éster de boronato de indazol (1.5 eq.), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.05 eq.), en tolueno/etanol/agua (4:2:1) se calentó a 130°C , con enfriamiento, durante 1.5 horas en un reactor de microondas. La mezcla resultante se diluyó con agua, luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron luego se trituraron para dar el producto (87 %).

400MHz (RMN ^1H CDCl_3) 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.49 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.59 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.77 (s, 2H, CH_2), 3.90-3.93 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.97-3.99 (m, 4H, 2 x CH_2), 7.14 (s, H, ArH), 7.28-7.33 (m, 2H, 2 x ArH), 7.49 (d, H, ArH, $J = 8.13\text{Hz}$), 7.59 (m, H, ArH), 8.23 (s, H, ArH), 8.24 (bs, H, NH). $\text{MH}^+ = 449.20$

Ejemplo 5: 2-(1H-Indol-4-il)-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina
2-Cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina

5 Se agitaron conjuntamente 2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído (400 mg) y clorhidrato de 1-metanosulfonil-piperazina (1.3eq.) en 1,2-dicloroetano seco (20 mL). Después de 4 horas, se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (2.3 eq.) y la mezcla se agitó durante la noche. La
 10 mezcla se diluyó con Na₂CO₃ luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron. La trituration dio el producto (60 %).

El acoplamiento tipo Suzuki bajo condiciones
 15 normales con éster de boronato de 4-indol dio el compuesto del título que se purificó por trituration (61 %).

400MHz (RMN 1H CDCl₃) 2.66-2.68 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.80 (s, 3H, CH₃), 3.29 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.82 (s, 2H, CH₂), 3.91-3.93 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.97-4.00 (m, 4H, 2 x CH₂), 7.15 (s, H, ArH),
 20 7.28-7.33 (m, 2H, 2 x ArH), 7.50 (d, H, ArH, J = 8.08Hz), 7.57 (s, H, ArH), 8.23 (m, 2H ArH +NH). MH+= 513.13

Ejemplo 6: 2-(7-Metil-1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

25 A una solución de 4-bromo-2-nitrotolueno (3.0 g,

13.9 mmol) en THF (40 mL) a -40°C se adicionó bromuro de vinil-magnesio (48.6 mmol, 48.6 mL; 1.0 M en THF) gota a gota durante 1 minutos y la mezcla se agitó a -40°C durante 1.5 horas. La reacción se extinguió por la adición de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se separaron y se secaron (MgSO₄). El residuo se evaporó y purificó por cromatografía en columna para producir 4-bromo-7-metilindol (1.03 g).

10 A una suspensión de 4-bromo-7-metilindol (349 mg, 1.66 mmol), bispinacolatodiboro (2.66 mmol, 674 mg) y acetato de potasio (4.98 mmol, 489 mg) en DMSO (12 mL) se adicionó Pd(dppf)₂Cl₂ (0.05 mmol, 41 mg). La mezcla se desgasificó con argón y se calentó a 80°C durante 8 horas. La mezcla se dejó
15 enfriar y se dividió entre éter y agua y la capa acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se separaron y se secaron. El producto crudo se purificó por cromatografía para producir 7-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol como un
20 sólido que se trituroó en gasolina que da un sólido cristalino blanco (117 mg).

 A una mezcla de 2-Cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (0.23 mmol, 84 mg) y 7-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-
25 1H-indol (0,46 mmol, 117 mg) en tolueno (2 mL), etanol (1 mL)

y agua (0.5 mL) se adicionó carbonato de sodio (0.69 mmol, 73 mg). Se adicionó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.012 mmol, 8 mg) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 130°C durante 1.5 horas. La mezcla se dejó enfriar y se dividió entre agua y
 5 diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se separaron y secaron (MgSO_4). El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna para producir 2-(7-metil-1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
 10 como un sólido crema (75 mg).

δH (400 MHz, CDCl_3) 2.34 (s, 3H), 2.56 (s, 7H), 2.64 (s, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.98 (t, $J = 4.8$, 4H), 4.07 (t, $J = 4.8$, 4H), 7.11 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.33 (m 1H), 7.36 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.13 (d, $J = 7.6$, 1H), 8.17 (br s, 1H).

15 $[\text{M} + \text{H}]^+ 463$.

Ejemplo 7: 2-(1H-Indol-4-il)-7-metil-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-15 morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Se prepare 4-(4,4,5,5-Tetrametil-
 20 [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol por el método general descrito. Se preparó 2-Cloro-7-metil-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina a partir de éster metílico del ácido 3-amino-4-metil-tiophene-2-carboxílico usando el método descrito anteriormente. Se llevó
 25 a cabo el acoplamiento tipo Suzuki usando el método general

descrito produciendo el compuesto del título (32 mg) como un sólido blanquecino.

δ H (400 MHz, CDCl₃) 2.32 (s, 3H), 2.50 (br s, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.63 (br s, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.91 (t, J = 4.8, 4H),
 5 4.08 (t, J = 4.8, 4H), 5.49 (t, J = 7.8, 1H), 7.33 (m, 1H),
 7.49 (d, J = 8.0, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.30 (d, J = 7.1, 1H)
 [M + H]⁺ 463.

10 Ejemplo 8: Bencil-{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-amina

Se agitaron 1-BOC-4-piperidona (2.00 g) y 2-metoxietilamina (872 μ l), conjuntamente en metanol (20 ml) a
 15 temperatura ambiente durante 12 horas. Se adicionó borohidruro de sodio (760 mg) en varias alícuotas durante 30 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas adicionales a temperatura ambiente. Los solventes se removieron *in vacuo* y el residuo se diluyó en diclorometano (50 ml) y se lavó con
 20 salmuera, se secó (MgSO₄). Los solventes se removieron *in vacuo* para dar un residuo que se purificó por cromatografía en sílice instantánea para dar éster ter-butílico del ácido 4-(2-metoxi-etilamino)-piperidin-1-carboxílico (1.69 g) como un aceite incoloro. A la solución de éster ter-butílico del ácido
 25 4-(2-metoxi-etilamino)-piperidin-1-carboxílico (425 mg) que se

agita en acetonitrilo anhidro (10 ml) se adicionó bromuro de bencilo (215 μ l), seguido por carbonato de potasio (340 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas.

5 La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con diclorometano (30 ml), se lavó con agua, salmuera y se secó (MgSO_4). Los solventes se removieron *in vacuo* para dar un residuo que se purificó por cromatografía instantánea en sílice para dar éster ter-butílico del ácido 4-[bencil-(2-
10 metoxi-etil)-amino]-piperidin-1-carboxílico como un sólido blanco (484 mg). Se trataron éster ter-butílico del ácido 4-[Bencil-(2-metoxi-etil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (442 mg), y 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (300 mg) bajo condiciones de aminación reductiva
15 normal para dar bencil-[1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidin-4-il]-(2-metoxi-etil)-amina (379 mg), como un aceite que cristalizó en el reposo.

Se usó Bencil-[1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-(2-metoxi-etil)-amina
20 (150 mg), en acoplamiento tipo Suzuki con 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (141 mg), para dar después de la purificación en sílice instantánea, el compuesto del título (105 mg) como un sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz CDCl_3) 8.24 (bs, 1H); 8.18 (d, 1H, $J = 7.2$
25 Hz); 7.49 (m, 3H); 7.34-7.22 (m, 7H); 4.09 (m, 4H); 3.92 (m,

4H); 3.80 (s, CH₂); 3.72 (s, CH₂); 3.34 (t, 2H, J = 6.6 Hz); 3.26 (s, 3H); 3.04 (m, 2H); 2.75 (t, 2H, J = 6.7 Hz); 2.56 (m, 1H); 2.06 (m, 2H); 1.72 (m, 4H)

LC / MS (m+1) = 597.3 Pureza 95 %

5

Ejemplo 9: 2-(6-Metoxi-1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Se prepare 6-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol por el método general
10 descrito y se acopló con 2-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina usando el acoplamiento normal tipo Suzuki para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

15 δ H (400 MHz, CDCl₃) 2.18 (s, 3H), 2.51 (br s, 4H), 2.63 (br s, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.90 (t, J = 4.8, 4H), 4.07 (t, J = 4.8, 4H), 7.01 (d, J = 1.7, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.89 (d, J = 2.3, 1H), 8.12 (br s, 1H).

[M+H]⁺ 479.

20 Ejemplo 10 1-(2-hidroxi-etil)-4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-2-ona

A 4-Cbz-piperazin-2-ona (1.95 g) en N,N-dimetilformamida (5 mL) a 0°C se adicionó hidruro de sodio (dispersión al 60 en aceite mineral, 660 mg) en varias
25 alícuotas. Después de la agitación durante 1 hora, se adicionó

2-bromoetilacetato (1.38 ml). Después de la agitación durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó usando
5 cromatografía instantánea para producir éster bencílico del ácido 4-(2-acetoxi-etil)-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (925 mg).

A éster bencílico del ácido 4-(2-acetoxi-etil)-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (925 mg) en metanol (10 ml) se
10 adicionó carbonato de potasio (800 mg) en agua (4 mL). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y el solvente se removió *in vacuo* para producir éster bencílico del ácido 4-(2-hidroxietil)-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (780
15 mg). Este material se disolvió en etanol y se agitó sobre Pd/al 10 % bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de celita y el solvente se removió *in vacuo* para dar 1-(2-hidroxietil)-piperazin-2-ona (413 mg), que se usó en un procedimiento de
20 aminación reductiva normal con 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído para dar 4-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-1-(2-hidroxietil)-piperazin-2-ona. Este compuesto (150 mg) se usó en un acoplamiento tipo Suzuki con 4-(4,4,5,5-tetrametil-
25 [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (96 mg) para dar después de

la purificación en sílice instantánea del compuesto del título (39 mg) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz CDCl₃) 8.28 (bs, 1H); 8.19 (d, 1H, J=7.3 Hz); 7.52 (m, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.29 (m, 2H); 4.09 (ni, .4H); 3.91 (m, 4H); 3.83 (m, CH₂); 3.59 (m, CH₂); 3.47 (m, CH₂); 3.37 (s, CH₂); 2.91 (bs, 1H); 2.82 (m, CH₂) LC/MS (m+1) =493.2; Pureza 95 %

10 Ejemplo 11: 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-tiazol-4-ilmetilpiperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-dlpirimidina

A una suspensión de ácido 4-tiazolcarboxílico (500 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) se adicionó complejo de borano-dimetilsulfuro (0.73 mL). Después de 24 horas, la mezcla se enfrió a 0°C y se extinguió por la adición de ácido clorhídrico 2M y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). El solvente se evaporó y el residuo se agitó en diclorometano-metanol durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía instantánea para dar tiazol-4-il-metanol (173 mg).

A una solución de tiazol-4-il-metanol (168 mg) en diclorometano (5 mL) se adicionó trietilamina (0.33 mL) seguido por cloruro de metanosulfonilo (0.17 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se

diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera y se secó (MgSO_4). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para dar éster tiazol-4-il metílico del ácido metanosulfónico (263 mg).

5 A una solución de 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2d]pirimidina (300 mg) y éster tiazol-4-il metílico del ácido metanosulfónico (213 mg) en acetonitrilo (10 mL) se adicionó carbonato de potasio (164 mg) y la mezcla se calentó a 80°C durante 8 horas. La mezcla
10 enfriada se filtró, el solvente se evaporó y el residuo se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para dar 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-tiazol-4-ilmetil-piperazin-1-
15 ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina (249 mg). El acoplamiento tipo Suzuki entre este compuesto (83 mg) y 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (87 mg) usando el método general descrito dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (54 mg).

20 δH (400 MHz, CDCl_3) 2.63 (br s, 8H), 3.78 (s, 2H), 3.85 (s, H), 3.91 (t, $J = 4.8$, 4H), 3.99 (t, $J = 4.8$, 4H), 7.20 (d, $J = 1.7$; 1H), 7.30 -7.33 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.54 (m, 1H), 8.18 (d, $J = 7.4$, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.78 (d, $J = 2.0$, 1H).

25 $[\text{M}+\text{H}]^+ 532$.

Ejemplo 12: 6-[4-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-
2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Se preparó 2-Cloro-4-morfolin-4-il--piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina usando condiciones de aminación reductiva normal con 1-BOC-piperazina seguido por tratamiento con HCl. La reducción de este compuesto con imidazol-2-carboxaldehído usando condiciones de aminación reductiva normal produjo 2-cloro-6-[4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2d]pirimidina (75 mg) que se usó en un acoplamiento tipo Suzuki con 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (84 mg) para dar, después de la purificación en sílice instantánea, el compuesto del título (36 mg) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz CDCl₃) 8.29 (bs, 1H); 8.18 (d, 1H, J = 8.1 Hz); 7.51 (m, 2H); 7.31 (m, 3H); 7.00 (s, 2H); 4.08 (m, 4H); 3.91 (m, 4H); 3.86 (s, 2H); 3.69 (s, 2H); 2.60 (bs, 8H).

LC/MS (m=1) = 515.2; Pureza = 95 %

Ejemplo 13: 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina

Se sintetizó éster ter-butílico del ácido 4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-carboxílico de acuerdo al procedimiento mencionado en *J.Org. Chem*, 2001, 66, pp 2487-2492. Se trató adicionalmente con HCl en diclorometano/metanol para producir sal de diclorhidrato de 2-piperidin-4-ilmetil-piridina.

Se preparó 2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2d]pirimidina usando el procedimiento para 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina. Se preparó 2-
 5 (1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidina por el acoplamiento normal tipo Suzuki.

δ H (400MHz; CDCl₃) 1.43(2H, m); 1.66(2H, m); 1.84(1H, m); 2.10
 10 (2H, t, J = 10.6 Hz); 2.75 (2H, d, J = 7.1 Hz); 2.98 (2H, d, J = 11.4 Hz); 3.82 (2H, s); 3.98 (4H, t, J = 4.8 Hz); 4.08 (4H, t, J = 4.8 Hz); 7.10 (2H, m); 7.30 (3H, m); 7.49 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.55 (2H, m); 8.19 (1H, d, J = 7.2 Hz); 8.27 (1H, br s); 8.57 (1H, m).

M+H(525)

15

Ejemplo 14: 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina

Una mezcla de diclorhidrato de 1-(2-pirimidil)piperazina (0.218 g), 2-cloro-4-morfolin-4-il-
 20 tieno[3,2-d]pirimidin-6-carbaldehído (0.20 g) y trietilamina (0.28 ml) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se agitó durante 1 hora. Se adicionaron entonces ácido acético (0.040 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.195 g). Después de la agitación durante 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó
 25 con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato de

sodio, se secó (MgSO_4) y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea hasta 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina (0.115g). Se preparó 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidina usando el acoplamiento tipo Suzuki normal.

δH (400MHz; CDCl_3) 2.64 (4H, t, $J = 5.0\text{Hz}$); 3.90 (10H, m); 4.10 (4H, t, $J = 4.8\text{Hz}$); 6.49 (1H, t, $J = 4.8\text{Hz}$); 7.32 (2H, m); 7.40 (1H, s); 7.50 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$); 7.56 (1H, s); 8.20 (1H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$); 8.25 1H, br s); 8.30 (2H, d, $J = 4.7\text{Hz}$). $\text{M}+\text{H}$ (513)

Ejemplo 15: 1'-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-[1,4']bipiperidinilo)

Este compuesto se prepare usando los métodos generales descritos anteriormente.

δH (400 MHz, CDCl_3) 1.37 (m, 2H), 1.51 - 1.62 (m, 6H), 1.69 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.83 (t, $J = 4.8$, 4H), 4.00 (t, $J = 4.8$, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.20 -7.24 (m, 3H), 7.40 (d, $J=8.2$, 1H), 7.47 (m, 1H), 8.11 (dd, $J = 7.4, 0.7$, 1H), 8.25 (br s, 1H). $[\text{M} + \text{H}]^+ 517$.

Ejemplo 16: 2-(1H-indol-4-il)-6-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada de una manera similar a 6-[4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1 H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

RMN 1H (400 MHz CDCl₃) 8.28 (bs, 1H); 8.18 (d, 1H, J = 7.1 Hz); 7.51 (m, 2H); 7.38 (m, 3H); 6.93 (s, 1H); 6.84 (s, 1H); 4.08 (m, 4H); 3.91 (m, 4H); 3.83 (s, 2H); 3.70 (s, 3H); 3.63 (s, 2H); 2.54 (bs, 8H) LC-MS (m+1) 529.3 Pureza 95 %

Ejemplo 17: [2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-metil-amina

A una solución de 1-metanosulfonil-piperidin-4-ona (173 mg; preparada a partir de N-BOC-piperidona por reacción de sal de TFA de piperidona-4-ona con cloruro de metanosulfonilo) agitando en 1,2-dicloroetano anhidro (10 ml), se adicionó 2-cloro-4-morfolin-4-il-tienopirimidin-6-ilmetil-metilamina (291 mg; como se prepara de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tienopitimidin-6-carbaldehído y metilamina bajo condiciones de amidación reductiva), seguido por ácido acético glacial (59 µl). Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (269 mg) en varias alícuotas y luego se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con

diclorometano (30 ml) y se lavó con solución de carbonato ácido de sodio al 50 %, salmuera, y se secó (MgSO₄). Los solventes se removieron *in vacuo* para dar un residuo que después de la purificación por cromatografía en sílice instantánea dio (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-metanosulfonli-piperidin-4-il)-metilamina (408 mg), que se usó en un acoplamiento de Suzuki con 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol, para dar, después de la purificación en sílice instantánea el compuesto del título (55 mg) como un sólido blanco.

RMN 1H (400MHz CDCl₃) 8.25 (bs, 1H); 8.19 (d, 1H, J = 7.4 Hz); 7.52 (m, 2H); 7.31 (m, 3H); 4.08 (m, 4H); 3.95 (s, 2H); 3.89 (m, 4H + CH₂); 2.78 (s, 3H); 2.68 (m, CH₂ + CH); 2.39 (s, 3H); 1.95 (m, 2H); 1.76 (m, 2H).

LC-MS (m+1) = 541.3 Pureza 95 %

Ejemplo 18: N-{1-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-N-metil-metanosulfonamida

Se preparó éster ter-butílico del ácido 3-metilamino-pirrolidin-1-carboxílico como se describe para [2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-metilamina.

A una solución de éster ter-butílico del ácido 3-

metilamino-pirrolidin-1-carboxílico (0.50 g) en diclorometano (10 ml) se adicionó trietilamina (0.38 ml) seguida por cloruro de metanosulfonilo (0.21 ml). Después de la agitación durante 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se secó (Mg_2SO_4) y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para producir éster ter-butílico del ácido 3-(metanosulfonil-metil-amino)-pirrolidin-1-carboxílico (0.52 g). El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol produjo sal de clorhidrato de N-metil-N-pirrolidin-3-il-metanosulfonamida (0.41 g).

Se preparó N-[1-(2-Cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-N-metil-metanosulfonamida por el método descrito para N-[1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)pirrolidin-2-ilmetil]-N-metil-metanosulfonamida.

Se preparó N-{1-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-N-metil-metanosulfonamida por acoplamiento tipo Suzuki normal.

δH (400MHz; CDCl_3) 1.93 (1H, m); 2.22 (1H, m); 2.47 (1H, q, J = 8.3 Hz); 2.68 (1H, t, J = 9.2 Hz); 2.80 (3H, s); 2.87 (1H, dd, J = 3.9 Hz); 2.94 (3H, s); 3.00 (1H, m); 3.90 (6H, m); 4.10 (4H, t, J = 4.8 Hz); 4.62 (1H, m); 7.32 (3H, m); 7.50 (1H, d, J = 8.0 Hz); 7.55 (1H, s); 8.20 (1H, d, J = 7.4 Hz); 8.27 (1H, br s).

M+H(527)

Ejemplo 19: {1-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-tiazol-2-ilmetil-amina

Se agitaron 1-BOC-4-piperidona (2.00 g) y 2-metoxietilamina (872 μ l) conjuntamente en methanol (20 ml) a temperatura ambiente durante 12 horas. Se adicionó borohidruro de sodio (760 mg) en varias alícuotas durante 30 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas adicionales a temperatura ambiente. Los solventes se removieron *in vacuo* y el residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con salmuera y se secó (MgSO_4). Los solventes se removieron *in vacuo* para dar un residuo que se purificó por cromatografía en sílice instantánea para dar éster ter-butílico del ácido 4-(2-metoxi-etilamino)-piperidine-1-carboxílico (1.69 g) como un aceite incoloro.

A una mezcla de éster ter-butílico del ácido 4-(2-metoxi-etilamino)-piperidin-1-carboxílico (465 mg), y 2-tiazolcarboxaldehído (190 μ l) agitando en 1,2-dicloroetano anhidro (5 ml) se adicionó ácido acético glacial (1 equiv.), y triacetoxiborohidruro de sodio (458 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, luego se diluyó con diclorometano (40 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y los solventes se removieron *in vacuo*. El

residuo se purificó usando cromatografía en sílice instantánea para dar éster ter-butílico del ácido 4[(2-metoxi-etil)-tiazol-2-ilmetil-amino]piperidin-1-carboxílico (574 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol y un lavado básico con carbonato ácido de sodio produjo (2-metoxi-etil)-piperidin-4-il-tiazol-2-ilmetil-amina.

El tratamiento de este compuesto con 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2d]pirimidin-6-carbaldehído bajo condiciones de amidación reductiva normal dio [1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-(2-metoxi-etil)-tiazol-2-ilmetil-amina como un sólido blanco, que se usó en acoplamiento de Suzuki con 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol, para dar después de la purificación en sílice instantánea el compuesto del título (145 mg) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400MHz CDCl₃) 8.25 (bs, 1H); 8.18 (d, 1H, J = 7.3 Hz); 7.69 (d, 1H, J = 3.3 Hz); 7.54 (s, 1H); 7.49 (d, 1H, J = 7.9 Hz); 7.28 (m, 4H); 4.09 (m, 4H + CH₂); 3.92 (m, 4H); 3.80 (s, 2H); 3.47 (t, 2H, J = 6.2 Hz); 3.30 (s, 3H); 3.04 (m, 2H); 2.86 (t, 2H, J = 6.2 Hz); 2.62 (m, 2H); 2.08 (m, 2H); 1.82 (m, 2H); 1.67 (m, 2H).

LC- MS (m+1) = 604.3 Pureza 95 %

Ejemplo 20: N-{1-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-2-ilmetil}-N-metil-
metanosulfonamida

Se burbujeó gas de cloruro de hidrógeno (4 g) a
 5 través de metanol 120 ml a 0°C. Entonces se adicionó prolina
 (3.80 g) y se agitó durante 4.5 horas, se redujo *in vacuo* para
 dar sal de clorhidrato de éster metílico del ácido
 pirrolidina-2-carboxílico (5.5 g). A una suspensión de sal de
 clorhidrato de éster metílico del ácido pirrolidina-2-
 10 carboxílico (5.5 g) en acetonitrile (90 mL) se adicionó
 trietilamina (10.2 mL) y di-ter-butildicarbonato (8.0 g).
 Después de la agitación durante 16 horas, la mezcla de
 reacción se redujo *in vacuo*. El residuo se re-disolvió en
 diclorometano (40 mL), se lavó con salmuera (40 mL), se secó
 15 (MgSO₄), se redujo *in vacuo* y se purificó por cromatografía en
 columna para dar el éster 1-ter-butílico y éster 2-metílico
 del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (6.33 g).

A una solución del éster 1-ter-butílico y éster 2-
 metílico del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (3.5 g) en
 20 tolueno (40 mL) a -78°C se adicionó gota a gota hidruro de
 diisobutilaluminio (20 mL de una solución 1.5M en tolueno)
 manteniendo una temperatura por abajo de -65°C. La mezcla de
 reacción se agitó a -78°C durante 2 horas y luego se extinguió
 con metanol (10 mL). La mezcla entonces se diluyó con éter
 25 dietílico (50 mL), tetrahidrato de tartrato de sodio y potasio

se adicionó y la mezcla se agitó vigorosamente durante 20 minutos a temperatura ambiente. Las dos fases entonces se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron entonces con salmuera (100 mL), se secaron (MgSO_4), se redujeron *in vacuo* y se purificaron por cromatografía en columna para dar éster ter-butílico del ácido 2-formil-pirrolidina-1-carboxílico (2.68g).

A una suspensión del éster ter-butílico del ácido 2-formil-pirrolidina-1-carboxílico (2.68 g) en metanol (30 mL) se adicionó una solución de metilamina (0.83g) en metanol (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 72 horas y luego se adicionaron borohidruro de sodio (0.76g) y tamices moleculares. Después de la agitación durante 2 horas, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se redujo *in vacuo*. El residuo se re-disolvió en diclorometano (39 mL), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (30 mL), salmuera (30 mL), se secó (MgSO_4) y se redujo *in vacuo* para dar éster ter-butílico del ácido 2-metilaminometil-pirrolidin-1-carboxílico (2.56 g).

A una solución de éster ter-butílico del ácido 2-metilaminometil-pirrolidin-1-carboxílico (0.50 g) en diclorometano (10 mL) se adicionó trietilamina (0.36 mL) seguido por cloruro de metanosulfonilo (0.20 mL). Después de la agitación durante 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó

con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se secó (MgSO_4) y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para producir éster ter-butílico del ácido 2-[(metanosulfonyl-
 5 metil-amino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico como un sólido blanco (0.63 g). El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol produjo clorhidrato de N-metil-N-pirrolidin-2-ilmetil-metanosulfonamida (0.49g).

Se preparó N-[1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-
 10 d]pirimidin-6-ilmetil)-pirrolidin-2-ilmetil]-N-metil-metanosulfonamida por el método de acoplamiento tipo Suzuki normal.

δH (400MHz; CDCl_3) 1.82 (3H, m); 2.03 (1H, m); 2.41 (1H, m); 2.80 (3H, s); 2.97 (4H, m); 3.17 (2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$); 3.88 (1H, d, $J = 14.8\text{ Hz}$); 4.00 (4H, t, $J = 4.8\text{Hz}$); 4.08 (4H, t, $J = 4.8$
 15 Hz); 4.28 (1H, d, $J = 14.6\text{ Hz}$); 7.30 (2H, m); 7.38 (1H, s); 7.50 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$); 7.55 (1H, m); 8.18 (1H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$); 8.27 (1H, br s).

M+H (541)

20

Ejemplo 21: 2-(2-Metil-1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Se prepare 4-Bromo-2-metil-1H-indol como se describe en *J Am Chem. Soc.*, 2006, 128, 1058-1059. Se preparó 2-Metil-
 25 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

usando el método normal y se acopló en la reacción de Suzuki normal para dar el compuesto del título.

δ H (400MHz; CDCl₃) 2.33 (3H, s); 2.58 (8H+3H, m); 3.86 (2H, s); 3.92 (4H, t, J = 4.7 Hz); 4.08 (4H, t, J = 4.7 Hz); 7.22
5 (2H, m); 7.38 (2H, m); 7.96 (1H, br s); 8.14 (1H, d, J = 7.4 Hz).

M+H (463)

10 Ejemplo 22: 2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

A una solución de 4-fluoro-2-nitrotolueno (2.0 g) en ácido trifluoroacético (8 ml) se adicionó ácido sulfúrico concentrado (2.5 ml) seguido por N-bromosuccinimida (3.4 g). Después de la agitación durante 24 horas la mezcla de reacción
15 entonces se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para dar 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitro-benceno (2.48 g).

20 Preparación de 4-bromo-6-fluoro-1H-indol

A una solución de 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitro-benceno (1.78 g) en dimetilformamida (15 ml) se adicionó dimetilformamida-dimetil-acetal (3.0 ml) seguido por pirrolidina (0.63 ml) y se calentó a 110°C. Después de 24
25 horas, la mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de

etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y el solvente se removió *in vacuo* para producir 1-[2-(2-bromo-4-fluoro-6-nitro-fenil)-vinil]-pirrolidina cruda.

A una solución de 1-[2-(2-bromo-4-fluoro-6-nitro-phenil)-vinil]pirrolidina cruda (2.74 g) en tetrahidrofurano (25 ml) y metanol (25 ml) se adicionó níquel Raney, suspensión espesa al 50 % en agua, catalizador activo (5.0 ml) seguido por adición cuidadosa de monohidrato de hidrazina (0.63 ml). Después de la agitación durante 24 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se redujo *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para dar 4-bromo-6-fluoro-1H-indol (0.80 g).

Se preparó 6-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol a partir de 4-bromo-6-fluoro-1H-indol usando el método general descrito. Se sometieron 2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (0.125 g) y 6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)1H-indol (0.17 g) a condiciones de acoplamiento tipo Suzuki normal para dar el compuesto del título (0.033 g).

δH (400MHz; CDCl_3) 2.24 (3H, s); 2.58 (8H, m); 3.84 (2H, s); 3.92 (4H, t, $J = 4.8$ Hz); 4.08 (4H, t, $J = 4.8$ Hz); 7.17 (1H, dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz); 7.30 (1H, m); 7.37 (1H, s); 7.56 (1H, m); 7.98 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Hz); 8.25 (1H, br s).

M+H (467).

Ejemplo 23: 4-[6-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrilo

Se preparó 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indole-6-carbonitrilo usando el
 5 método general descrito y se acopló con 2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina usando el método normal para producir el compuesto del título como un sólido ceroso blanco.

10 δ H (400 MHz, CDCl₃) 2.32 (s, 3H), 2.51 (br s, 4H), 2.63 (s, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.92 (t, J = 4.9, 4H), 4.08 (t, J = 4.09, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.3, 1H), 8.74 (br s, 1H).

15 Ejemplo 24: [2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6ilmetil-(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-metil-amina

A una solución de 1-N-BOC-3-pirrolidinona (3.0 g) en metanol (30 ml) se adicionó una solución de metilamina recién preparada (0.75 g) en metanol (3.1 ml). La mezcla de reacción
 20 se agitó durante 3 horas y luego se adicionó borohidruro de sodio (0.61 g). Después de la agitación durante 4 horas, la mezcla de reacción entonces se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se secó (MgSO₄) y el solvente se removió *in vacuo* para producir el éster ter-
 25 butílico del ácido 3-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico

(3.18 g).

A una mezcla de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolino-4-il-tieno[3,2,d]pirimidina (0.50 g) y éster ter-butílico del ácido 3-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico (0.34 g) en 5 acetoniitrilo (10 ml) se adicionó carbonato de potasio (0.30 g) y se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se secó (MgSO₄) y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea 10 para producir éster ter-butílico del ácido 3-[(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2,-d]pirimidin-6-ilmetil)-amino]pirrolidina-1-carboxílico (0.65 g). El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol produjo sal de clorhidrato de (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2,-d]pirimidin-6-ilmetil)-amino-pirrolidin-3-amina (0.56 g). 15

A una suspensión de sal de clorhidrato de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2,-d]pirimidin-6ilmetil)-amino-pirrolidin-3-amina (0.56 g) en diclorometano (10 ml) se 20 adicionó trietilamina (0.42 ml) seguido por cloruro de metanosulfonilo (0.12 ml). Después de la agitación durante 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se secó (MgSO₄) y el solvente se removió *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para producir (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2,-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-metanosulfonil- 25

pirrolidin-3-il)-metil-amina (0.25 g).

Una mezcla de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2,-
d]pirimidin-6-ilmetil)(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-
metil-amina (0.090 g) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-
5 [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (0.098 g) se hizo
reaccionar bajo condiciones de Suzuki normales para dar el
compuesto del título (0.052 g).

δ H (400MHz; CDCl₃); 2.03 (1H, m); 2.22 (1H, m); 2.36 (3H, s);
2.87 (3H, s); 3.223.70 (5H, m); 3.92 (4H+2H, m); 4.10 (4H, t,
10 J = 4.5 Hz); 7.32 (3H, m); 7.50 (1H, d, J =8.0 Hz); 7.50(1H,
m); 8.20(1H, d, J =7.4Hz); 8.30(1H, br s).

M+H (527)

Ejemplo 25: Dimetilamida del ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-
15 piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-
sulfónico

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki
de Ejemplo 2 de Referencia, seguido por desprotección de BOC
usado TFA:DCM (1:1). El compuesto del título se obtuvo como un
20 sólido blanco (43.9 mg, 37 %).

[M + H]⁺ 542.1

RMN δ H(400 MHz, DMSO-d₆) 2.62 (s, 6H), 2.71 (bs, 4H), 3.11
(bs, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.94 (m, 6H), 7.49 (s, 1H), 7.51 (m,
1H), 7.75 (t aparente, J =2.8, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.41 (d, J =

1.4, 1H), 8.60 (bs, 1H) y 11.74 (bs, 1H).

Ejemplo 26: Dimetilamida del ácido 4-[6-(4-ciclopropilmetil-
piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-
 5 il]-1H-indol-6-sulfónico

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (100 mg, 76 %).

$[M+H]^+$ 596.3

10 RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0.08 (m, 2H), 0.49 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 2.26 (d, $J = 6.7$, 2H), 2.61 (m, 8H), 2.69 (s, 6H), 3.83 (s, 2H), 3.87 (dd, $J = 4.4, 5.1$, 4H), 4.04 (dd, $J = 4.4, 5.1$, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.50 (t aparente, $J = 2.8$, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.53 (d, $J = 1.6$, 1H) y 8.96 (bs, 1H).

15

Ejemplo 27: 2-{4-[2-(6-Dimetilsulfamoil-1H-indol-4-il)-4-
morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-
isobutiramida

20 Preparada al usar el método A de acoplamiento tipo Suzuki del Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (32 mg, 23 %).

$[M+H]^+$ 627.4

RMN δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 1.08 (s, 6H), 2.47 (bs, 4H), 2.56 (bs, 4H), 2.63 (s, 6H), 3.83 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 4.00 (m,

4H), 6.95 (d, J = 3.2, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.78 (t aparente, J = 2.7, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.42 (d, J = 1.2, 1H) y 11.75 (bs, 1H).

5 Ejemplo 28 Dimetilamida del ácido 4-{4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-sulfónico

Preparada usando el método A de acoplamiento tipo Suzuki del Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se
10 obtuvo como un sólido blanco (74.9 mg, 55 %).

[M + H]⁺ 624.3

RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2.62 (m, 4H), 2.72 (s, 6H), 2.76 (m, 4H), 2.95 (d, J = 9.6 1H), 3.03 (d, J = 9.6, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.91 (m, 4H), 4.07 (m, 4H), 7.37 (m, 1H), 7.53 (dd, J =
15 2.7, 2.9, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), y 8.94 (bs, 1H).

Ejemplo 29 4-Morfolin-4-il-6-piperazina-1-metil-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina

20 Preparada usando el método A de acoplamiento tipo Suzuki del Ejemplo 2 de Referencia seguido por desprotección con BOC usando TFA:DCM (1:1). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (48.3 mg, 57 %).

[M + H]⁺ 503.4

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2.42 (bs, 4H), 2.72 (t, $J = 4.1$, 4H), 3.84 (m, 6H), 4.00 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.85 (bs, 1H), 8.37 (bs, 1H) y 11.70 (bs, 1H).

5 Ejemplo 30 6-(4-Ciclopropilmetil-piperazina-1-il-metil)-4-morfolin-4-il-2-(6-trifluoro-metil-1H-indol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada al usar el método A de acoplamiento tipo Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se
10 obtuvo como un sólido blanco (76 mg, 62 %).

$[M+H]^+$ 557.5

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0.11 (m, 2H), 0.52 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 2.29 (d, $J = 6.6$, 2H), 2.64 (bs, 8H), 3.85 (m, 2H), 3.91 (m, 4H), 4.08 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.44 (t aparente, $J =$
15 3.2, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.73 (bs, 1H), 8.44 (m, 1H) y 8.66 (bs, 1H),

Ejemplo 31 2-{4-[4-Morfolin-4-il-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}isobutiramida

Preparada al usar el método A de acoplamiento tipo Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se
obtuvo como un sólido blanco (107 mg, 83 %).

$[M+H]^+$ 588.5

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1.08 (s, 6H), 2.47 (bs, 4H), 2.56 (bs, 4H), 3.84 (m, 6H), 4.00 (m, 4H), 6.95 (d, J = 3.5, 1H), 7.07 (d, J = 3.5, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.72 (t aparente, J = 2.8, 1H), 7.85 (bs, 1H), 8.36 (bs, 1H), 11.68 (bs, 1H).

Ejemplo 32 4-Morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina-1-ilmetil]-2-(6-tri-fluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada al usar el método A de acoplamiento tipo Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (48.3 mg, 38 %).

$[M+H]^+$ 585.3

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.61 (m, 4H), 2.76 (m, 4H), 2.97 (d, J = 9.8, 1H), 3.02 (d, J = 9.8, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.92 (m, 4H), 4.08 (m, 4H), 7.37 (m, 1H), 7.44 (t aparente, J = 2.9, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.43 (s, 1H) y 8.63 (bs, 1H).

Ejemplo 33 4-Morfolin-4-il-6-piperazina-1-ilmetil-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada al usar el método B de acoplamiento tipo Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia seguido por desprotección con BOC usando TFA:DCM (1:4). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (75 mg, 90 %).

[M+H]⁺ 502.6

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2.71 (s, 4H), 3.15 (s, 4H), 3.84 (m, 4H), 4.01 (m, 6H), 7.41 (t aparente, J = 7.9, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.5, 1H), 8.63 (bs, 1H) y 12.44 (s, 1H).

Ejemplo 34 2-{4-[4-Morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-isobutiramida

10 Preparada al usar el método B de acoplamiento tipo Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (65 mg, 55 %).

[M+H]⁺ 587.7

15 RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1.02 (s, 6H), 2.42 (s, 4H), 2.52 (s, 4H), 3.78 (t, J = 5.0, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.95 (t, J = 4.7, 4H), 6.9 (d, J = 3.5, 1H), 7.03 (d, J = 3.5, 1H), 7.38 (t aparente, J = 7.9, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.1, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.5, 1H) y 12.36 (s, 1H).

20 Ejemplo 35 6-(4-Ciclopropilmetil-piperazina-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-(trifluoro-metil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada usando el método B de acoplamiento tipo Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se

obtuvo como un sólido beige (80 mg, 72 %).

$[M+H]^+$ 556.7

RMN δ_H (400 MHz, DMS- d_6) 0.05 (m, 2H), 0.44 (m, 2H), 0.75 -0.86 (m, 1H), 2.17 (d, $J = 6.8$, 2H), 2.50 (m, 8H), 3.82 (t, $J =$
5 4.8, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.99 (t, $J = 4.8$, 4H), 7.42 (t
aparente, $J = 7.8$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.6 (d, $J = 8.1$, 1H),
7.96 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 7.5$, 1H) y 12.39 (s, 1H).

Ejemplo 36 4-Morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-
10 piperazina-1-ilmetil]-2-(2-tri-fluorometil-1H-indol-4-il)-
tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada usando el método B de acoplamiento tipo Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (80 mg, 69 %).

15 $[M+H]^+$ 584.6

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2.46-2.54 (m, 4H), 2.66 (m, 4H), 3.16 (q, $J = 10.6$, 2H), 3.81 (t, $J = 4.6$, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.98 (t, $J = 4.6$, 4H), 7.40 (t aparente, $J = 7.9$, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.5$,
20 1H) y 12.39 (bs, 1H).

Ejemplo 37 2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-
4-il-6-piperazina-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada al usar el método A de acoplamiento tipo

Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia, seguido por desprotección con BOC usando TFA:DCM (1:1). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (52 mg, 39 %).

$[M+H]^+$ 512.7

5 RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2.49 (m, 4H), 2.75 (t, $J = 4.6$, 4H), 3.21 (s, 3H), 3.83 (m, 6H), 4.00 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.78 (t aparente, $J = 2.6$, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.56 (d, $J = 1.7$, 1H) y 11.84 (bs, 1H).

10 Ejemplo 38 6-(4-Ciclopropilmetil-piperazina-1-ilmetil)-2-(6-metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina

Preparada usando el método A de acoplamiento tipo Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se
15 obtuvo como un sólido blanco (82.4 mg. 66 %).

$[M+H]^+$ 566.8

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0.02-0.07 (m, 2H), 0.40-0.46 (m, 2H), 0.76-0.88 (m, 1H), 2.16 (d, $J = 6.7$ 2H), 2.48-2.56 (m, 8H), 3.21 (s, 3H), 3.84 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 4.01 (m, 4H), 7.49
20 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.78 (t aparente, $J = 2.7$, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.57 (d, $J = 1.8$, 1H) y 11.84 (bs, 1H).

Ejemplo 39 2-{4-[2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-isobutiramida

Preparada por el método A de acoplamiento tipo Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (41.5 mg, 34 %).

$[M+H]^+$ 597.8

RMN δ_H (400 MHz, CD_3OD) 1.2 (s, 6H), 2.58-2.72 (m, 8H), 3.2 (s, 3H), 3.91 (m, 6H), 4.10 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 0.8, 3.0, 1H), 7.67 (d, J = 3.1, 1H), 8.12 (dd, J = 0.9, 1.8, 1H), y 8.49 (d, J = 1.8, 1H).

Ejemplo 40 2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)piperazina-1-ilmetil]-

tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada por el método A de acoplamiento tipo Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (66.7 mg, 50 %).

$[M+H]^+$ 594.7

RMN δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 2.48-2.56 (m, 4H), 2.64-2.72 (m, 4H), 3.18 (q, J = 10.3, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.81-3.87 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.98-4.04 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.8, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.57 (d, J = 1.6, 1H) y 11.85 (s, 1H).

Ejemplo 41 2-{4-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-isobutiramida

Preparada usando el método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (77 mg, 78 %).

$[M+H]^+$ 538.4

RMN δ_H (400 MHz, CD_3OD) 1.90 (s, 6H), 2.56-2.64 (m, 8H), 3.82 (m, 4H), 3.87 (m, 2H), 4.02 (m, 4H), 6.58 (dd, $J = 0.8, 3.7$, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.8, 11.0$, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.30 (s, 1H) y 7.41 (ddd, $J = 0.8, 4.0, 8.8$, 1H).

Ejemplo 42 2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoetil)-piperazina-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada usando el método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (41.9 mg, 42 %).

$[M+H]^+$ 535.1

RMN δ_H (400 MHz, CD_3OD) 2.59 (m, 4H), 2.71 (m, 4H), 3.04 (q, $J = 9.9$, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 4.01 (m, 4H), 6.58 (d, $J = 3.0$, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.9, 10.7$, 1H), 7.28 (m, 2H) y 7.40 (dd, $J = 4.0, 8.7$, 1H).

Ejemplo 43 6-(4-Ciclopropilmetil-piperazina-1-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada usando el método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (67.8 mg, 77 %).

$[M+H]^+$ 507.1

RMN δ_H (400 MHz, CD_3OD) 0.10-0.14 (m, 2H), 0.49-0.54 (m, 2H), 0.81-0.91 (m, 1H), 2.28 (d, $J = 6.8$, 2H), 3.81 (m, 8H), 3.89 (s, 2H), 4.00-4.04 (m, 8H), 6.30 (dd, $J = 8.8, 11.0$, 1H), 6.58 (dd, $J = 0.9, 3.4$, 1H), 7.29 (m, 2H) y 7.41 (ddd, $J = 0.9, 3.8, 8.8$, 1H).

Ejemplo 44 Amida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazina-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carboxílico

Preparada usando el método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia seguido por desprotección con BOC usando TFA:DCM (1:1). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (44 mg, 42 %).

$[M+H]^+$ 478.3

RMN δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 2.46 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 3.79 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.96 (m, 4H), 7.12 (bs, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.54 (t aparente, $J = 3.0$, 1H), 7.93 (bs, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), y 11.47 (s, 1H).

Ejemplo 45 Amida de ácido 4-{6-[4-(1-carbamoil-1-metil-etil)-piperazina-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carboxílico

Preparada usando el método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (40 mg, 31 %).

$[M+H]^+$ 563.1

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1.03 (s, 6H), 2.40-2.50 (m, 8H), 3.77-3.82 (m, 6H), 3.96 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 3.6$, 1H), 7.03 (d, $J = 3.6$, 1H), 7.13 (bs, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.55 (t aparente, $J = 3.0$, 1H), 7.95 (bs, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 1.6$, 1H) y 11.47 (s, 1H).

Ejemplo 46 Amida de ácido 4-{4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina-1-ilmetil]tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carboxílico

Preparada usando el método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (71 mg, 61 %).

$[M+H]^+$ 560.1

RMN δ_H (400 MHz, CD_3OD) 2.57-2.61 (m, 4H), 2.71 (m, 4H), 3.04 (q, $J = 9.7$, 2H), 3.85 (m, 6H), 4.07 (m, 4H), 7.29 (dd, $J = 1.4, 3.2$, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 3.0$, 1H), 8.06 (m, 1H) y 8.44 (d, $J = 1.4$, 1H).

Ejemplo 47 Amida de ácido 4-[6-(4-ciclopropilmetil-
piperazina-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-
il]-1H-indol-6-carboxílico

Preparada usando el método A de acoplamiento de
5 Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se
obtuvo como un sólido blanco (60 mg, 46 %).

$[M+H]^+$ 532.2.

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0.07 (m, 2H), 0.43-0.48 (m, 2H),
0.77-0.87 (m, 1H), 2.20 (s, 2H), 2.40-2.60 (m, 8H), 3.83 (m,
10 4H), 3.87 (s, 2H), 3.99-4.03 (m, 4H), 7.18 (bs, 1H), 7.42 (m,
1H), 7.45 (s, 1H), 7.59 (t aparente, $J = 2.7$, 1H), 7.99 (bs,
1H), 8.05 (m, 1H), 8.60 (d, $J = 1.6$, 1H) y 11.52 (s, 1H).

Ejemplo 48 4-{4-Morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-
15 piperazina-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-2-
carbonitrilo

Preparada usando el método B de acoplamiento de
Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se
obtuvo como un sólido beige (21 mg, 13 %).

20 $[M+H]^+$ 542.1

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2.52 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 3.18 (q,
 $J = 10.4$, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.99 (m, 4H), 7.46
(t aparente, $J = 7.7$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.2$,
1H), 8.26 (m, 1H), 8.27 (d, $J = 0.7$, 1H) y 12.53 (bs, 1H).

Ejemplo 49 2-{4-[2-(2-Ciano-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-isobutiramida

Preparada usando el método B de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo crema (52 mg, 32 %).

$[M+H]^+$ 545.1

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1.08 (s, 6H), 2.47 (m, 4H), 2.56 (m, 4H), 3.82 (t, J = 4.6, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.98 (t, J = 4.6, 4H), 6.94 (d, J = 3.2, 1H), 7.07 (d, J = 3.2, 1H), 7.47 (t aparente, J = 7.6, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.2, 1H), 8.26 (m, 2H) y 12.50 (bs, 1H).

Ejemplo 50 4-[6-(4-Ciclopropilmetil-piperazina-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-carbonitrilo

Preparada usando el método B de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido beige (21 mg, 14 %).

$[M+H]^+$ 514.1

RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0.12 (m, 2H), 0.53 (m, 2H), 0.89 (m, 1H), 2.31 (d, J = 6.6, 2H), 2.66 (m, 8H), 3.87 (s, 2H), 3.92 (t, J = 4.8, 4H), 4.08 (t, J = 4.7, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.49 (d, J = 4.4, 2H), 8.27 (m, 2H) y 9.02 (bs, 1H).

Ejemplo 51 4-{4-Morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo

Preparada usando el método B de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (65 mg, 60 %).

$[M+H]^+$ 542.3

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2.53 (m, 4H), 2.67 (t, J = 4.0, 4H), 3.18 (m, 2H), 3.83 (t, J = 4.5, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.99 (t, J = 4.5, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.56 (d, J = 2.4, 1H), 7.77 (d, J = 2.7, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.34 (d, J = 1.4, 1H) y 11.8 (s, 1H).

Ejemplo 52 4-[6-(4-Ciclopropilmetil-piperazina-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrilo

Preparada usando el método B de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido (75 mg, 49 %).

$[M+H]^+$ 514.4

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0.06 (m, 2H), 0.44 (m, 2H), 0.81 (m, 1H), 2.18 (d, J = 6.7, 2H), 2.51 (m, 8H), 3.83 (t, J = 4.5, 4H), 3.86 (s, 2H), 4.0 (t, J = 4.5, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.77 (t aparente, J = 2.7, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.34 (d, J = 1.5, 1H) y 11.81 (bs, 1H).

Ejemplo 53 6-(4-Ciclopropilmetil-piperazina-1-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada usando el método B de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido (65 mg, 64 %).

$[M+H]^+$ 507.3

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 0.06 (m, 2H), 0.44 (m, 2H), 0.81 (m, 1H), 2.18 (d, J = 6.5, 2H), 2.51 (m, 8H), 3.82 (t, J = 4.6, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.98 (t, J = 4.6, 4H), 7.30 (dd, 2.5, 9.3, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.89 (dd, J = 2.5, 11.5, 1H) y 11.28 (bs, 1H).

Ejemplo 54 2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada usando el método B de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido (65 mg, 61 %)

$[M+H]^+$ 535.0

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 2.47 (m, 4H), 2.57 (bs, 4H), 3.12 (q, J = 10.2, 2H), 3.77 (t, J = 4.4, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.93 (t, J = 4.4, 4H), 7.24 (dd, J = 2.5, 9.2, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.84 (dd, J = 2.5, 11.4, 1H) y 11.2 (bs, 1H).

Ejemplo 55 2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-
piperazina-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada usando el método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia seguido por desprotección
 5 con BOC usando TFA:DCM (1:1). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (40.9 mg, 41 %).

$[M+H]^+$ 453.3

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2.41 (m, 4H), 2.72 (t, J = 4.5, 4H),
 3.78 (m, 6H), 3.98 (t, J = 5.2, 4H), 7.30 (dd, J = 2.5, 9.2,
 10 1H), 7.44 (m, 3H), 7.89 (dd, J = 2.5, 11.5, 1H) y 11.3 (bs, 1H).

Ejemplo 56 2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-
piperazina-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina

15 Una solución de éster ter-butílico del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-
 piperazina-1-carboxílico (100 mg, 0.22 mmol) y tiometóxido de sodio (30 mg, 0.44 mmol) en DMF se calentó a 100°C en un tubo
 sellado bajo nitrógeno durante 1 hora. Se adicionó más
 20 tiometóxido de sodio (15 mg, 0.22 mmol), y el calentamiento siguió durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se dividió entre solución saturada de carbonato de sodio y EtOAc. La capa orgánica se aisló, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad para dar éter ter-butílico del
 25 ácido 4-[2-metilsulfanil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-

d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazicina-1-carboxílico como un sólido amarillo (100 mg, 98 %).

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.46 (s, 9H), 2.48 (s, 4H), 2.56 (s, 3H), 3.46 (s, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.80-3.85 (m, 4H), 3.92-3.99 (m, 4H) y 7.12 (s, 1H).

Una solución de 5-fluoro-4-(trimetilestaño)-1H-indol (100 mg, 0.33 mmol), éster ter-butílico del ácido 4-(2-metilsulfanil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico (71 mg, 0.15 mmol) y complejo de bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (70 mg, 0.33 mmol) en THF (3 mL) se desgasificó con argón, se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (10 mg, 0.008 mmol) y se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna. El compuesto anterior se trató con TFA-DCM (1:1, 2 mL), se evaporó *in vacuo* y se purificó por cromatografía de intercambio iónico (cartucho Isolute^{MR} SCX-2, eluyendo con NH_3 en metanol) y TLC preparativa para dar el compuesto del título (6.5 mg, 10 %).

$[M+H]^+$ 453.1

RMN δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 2.45-2.41 (m, 4H), 2.74 (m, 4H), 3.50 (s, 1H), 3.77 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (m, 4H), 6.67 (t, $J = 2.2$, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.8, 11.1$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.42 (t aparente, $J = 2.7$, 1H), 7.45 (dd, $J = 4.0, 8.8$, 1H) y 11.29 (s, 1H).

Ejemplo 57 4-(4-Morfolin-4-il-6-piperazina-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carbonitrilo

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia seguido por desprotección normal con BOC y generación de base libre por extracción acuosa para dar un sólido café pálido (26 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$), 2.48 (br s, 4H), 2.88 (br s, 4 H), 3.76 (s, 2H), 3.85 (t, J = 4.8, 4H), 4.02 (t, J = 4.8, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.45 (t, J = 2.8, 1H), 7.61 (t, J = 2.1, 1H), 7.72 (d, J = 1.0, 1H), 8.38 (d, J = 1.3, 1H), 8.54 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 460.25.

Ejemplo 58 4-[6-(4-Isopropil-piperazina-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrilo

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (67 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.00 (d, 6H), 2.55 (br s, 9H), 3.78 (s, 2H), 3.85 (t, J = 4.8, 4H), 4.01 (t, J = 4.83 (4H), 7.30 (s, 1H), 7.45 (t, J = 2.9, 1H), 7.62 (t, J = 2.3, 1H), 7.72 (t, J = 1.1, 1H), 8.38 (d, J = 1.4, 1H), 8.48 (br s, 1H).

$[M+H]^+$ 502.36

Ejemplo 59 2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanquecino (139 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.51 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 2.54 (s, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.94 (t, J = 4.8, 4H), 4.11 (t, J = 4.8, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.58 (t, J = 2.84, 1H), 7.70 (t, J = 2.3, 1H), 8.14 (t, J = 1.2, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.74 (d, J = 1.6, 1H).

$[M+H]^+$ 512.27.

Ejemplo 60 2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanquecino (122 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.28 (dt, J = 12.2, 3.3, 2H), 1.47 (q, J = 6.5, 2H + m, 1H), 1.64 (m, 2H), 2.03 (t, J = 10.6, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.35 (t, J = 6.5, 4H), 3.84 (t, J = 4.8, 4H), 4.01 (t, J = 4.8, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.48 (t, J = 2.8, 1H), 7.60 (t, J = 2.2, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.6, 1H), 8.74 (br s, 1H).

[M+H]⁺ 570.38

Ejemplo 61 4-{6-[4-(2-Metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo

Preparada usando el método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco ceroso (54 mg).

10 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1.33 (m, 1H), 1.47 (q, J = 6.5, 2H), 1.63 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.45 (t, J = 4.5, 2H), 3.74 (d, J = 0.4, 2H), 3.84 (t, J = 4.8, 4H), 4.00 (t, J = 4.8, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.41 (t, J = 2.7, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.66 (t, J = 1.1 1H), 8.35 (d, J = 1.3, 1H), 8.92 (br s, 1H).

15 [M+H]⁺ 517.34

Ejemplo 62 Dimetilamida de ácido 4-{6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-sulfónico

20 Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (92 mg).

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1.25 (m, 1H), 1.46 (m, 3H), 1.64 (m, 2H), 2.00 (t, J = 12.1, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.90 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.35 (t, J = 6.5, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.83 (t, J = 4.8,

4H), 4.00 (t, J = 4.8 4H), 7.28 (s, 1H), 7.46 (t, J = 2.9, 1H), 7.90 (t, J = 2.2, 1H), 8.50 (d, J = 1.7, 1H), 8.53 (br s, 1H).

[M+H]⁺ 599.36.

5

Ejemplo 63 2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazina-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia seguido por desprotección normal con BOC y lavado acuoso básico para dar un sólido blanquecino (38 mg).

10 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2.47 (br s, 4H), 2.87 (t, J = 4.8, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.86 (t, J = 4.5, 4H), 3.92 (t, J = 4.6, 4H), 6.93 (s, 1H), 7.50 (t, J = 2.8, 1H), 7.65 (m, 1H),
15 8.05 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.70 (d, J = 1.6, 1H).

[M+H]⁺ 513.45.

Ejemplo 64 2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

20 Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (70 mg).

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1.19 (m, 2H), 1.29 (m, 1H), 1.47 (q, J = 6.5, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.26 (s,

3H), 3.35 (t, J = 6.6 2H), 3.74 (s, 2H), 3.79 (t, J = 4.8, 4H), 3.98 (t, J = 4.8, 4H), 6.83 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 10.9, 8.7, 1H), 7.21 (t, J = 2.8, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 8.21 (br s, 1H).

5 [M+H]⁺ 510.25.

Ejemplo 65 4-{6-[4-(2-Metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-2-carbonitrilo

10 Preparada usando método B de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanquecino (65 mg).

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1.35-1.41 (m, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.45 (t, J = 6.5, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.94 (t, J = 4.8, 4H), 4.10 (t, J = 4.8, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.52 (d, J = 4.7, 2H), 8.30 (m, 2H), 8.62 (br s, 1H).

[M+H]⁺ 517.35.

20 Ejemplo 66 Dimetilamina de ácido 4-[6-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carboxílico

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanquecino (25 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.38 (s, 3H), 2.60 (m, 8H), 3.10 (s, 6H), 3.86 (s, 2H), 3.90 (t, $J = 4.7$, 4H), 4.07 (t, $J = 4.7$, 4H), 7.38 (s, 1H); 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H).

5 $[M+H]^+$ 520.45.

Ejemplo 67 2-{4-[2-(6-Ciano-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-isobutiramida

10 Preparada usando el método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco crema (41 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.27 (s, 6H), 2.63 (m, 8H), (s, 2H), 3.94 (t, $J = 4.7$, 4H), 4.11 (t, $J = 4.7$, 4H), 5.21 (br s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.55 (t, $J = 5.6$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H).
15 $[M+H]^+$ 545.35.

Ejemplo 68 2-{4-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]piperazina-1-il}-isobutiramida

20 Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanquecino (95 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.26 (s, 6H), 2.63 (m, 8H), 3.87 (s, 2H), 3.93 (t, $J = 4.8$, 4H), 4.10 (t, $J = 4.8$ 4H), 5.18 (br s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.20 (dd, $J = 1.1$, 6.5, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.99 (dd, $J = 2.3$, 8.8, 1H), 8.26 (br s, 1H).
 5 [M+H]⁺ 538.38.

Ejemplo 69 2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina

10 Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (68 mg).
 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.50 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 2.53 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (t, $J = 4.8$, 4H), 4.10 (t, $J = 4.8$ 4H), 7.19 (dd, $J = 1.1$, 6.5, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.56
 15 (m, 1H), 7.99 (dd, $J = 2.3$, 8.9, 1H), 8.23 (br s, 1H).
 [M+H]⁺ 452.25.

Ejemplo 70 2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

20 Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (91 mg).
 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.26-1.62 (m, 5H), 1.73 (m, 2H), 2.12 (t, $J = 10.7, 2$ H), 3.00 (d, $J = 11.3$, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.44 (t,

J = 6.5, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.93 (t, J = 4.7, 4H), 4.10 (t, J = 4.7, 4H), 7.19 (dd, J = 1.9, 6.7, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.99 (dd, J = 2.3, 8.9, 1H), 8.24 (br s, 1H).

5 [M+H]⁺ 510.30.

Ejemplo 71 4-(4-Morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carbonitrilo

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (48 mg).
 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1.51 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 2.53 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.94 (t, J = 4.8, 4H), 4.11 (t, J = 4.8, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H).

15 [M+H]⁺ 459.26.

Ejemplo 72 2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazina-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar éster ter-butílico del ácido 2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico como un sólido blanco (91 mg). La remoción del grupo BOC usando HCl en éter bajo condiciones normales a un sólido amarillo (40 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.63 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 3.81 (s, 2H)
3.95 (m, 4H), 4.00 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.60
(m, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.25 (br s, 1H).

$[M+H]^+$ 453.27.

5

Ejemplo 73 2-{4-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-N-metil-isobutiramida

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki
10 de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido amarillo (80 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.23 (s, 6H), 2.58 (br m, 8H), 2.83 (d, J =
4.9, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.93 (t, J = 4.7, 4H), 4.10 (t, J =
4.7, 4H), 7.20 (dd, J = 1.5, 7.2, 1H), 7.26 (m, 1H) 7.33 (m,
15 1H), 7.38 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 2.3, 8.8, 1H),
8.32 (br s, 1H).

$[M+H]^+$ 552.32.

Ejemplo 74 2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki
20 de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanquecino (53 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.17-1.50 (m, 5H), 1.63 (m, 2H), 2.04 (t, J = 1.5, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.35 (t, J = 6.9, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.83 (t, J = 4.8, 4H), 4.00 (t, J = 4.8, 4H), 7.10 (dd, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.14 (br s, 1H).
 5 [M+H]⁺ 524.32

Ejemplo 75 4-{6-[4-(2-Metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-
 10 carbonitrilo

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanquecino (45 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.27-1.62 (m, 5H), 1.73 (m, 2H), 2.13 (br, 15 t, J = 10.5, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.44 (t, J = 6.5, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.94 (t, J = 4.7, 4H), 4.10 (t, J = 4.7, 4H), 7.55 (t, J = 2.8, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H).
 [M+H]⁺ 531.33

20

Ejemplo 76 2-{4-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-isobutiramida

Preparada usando el método A de acoplamiento de

Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (61 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.26 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.63 (m, 8H), 3.85 (s, 2H), 3.93 (t, $J = 4.7$, 4H), 4.10 (t, $J = 4.7$, 4H), 5.22 (br s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.20 (dd, $J = 1.6$, 7.2, 1H), 7.34 (t, $J = 2.8$, 1H), 7.71 (t, $J = 2.2$, 1H), 8.09 (dd, $J = 2.3$, 9.0, 1H), 8.28 (br s, 1H).
[M+H]⁺ 552.36.

Ejemplo 77 2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (46 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.26-1.60 (m, 5H), 1.73 (m, 2H), 2.13 (br t, $J = 10.5$, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 6.4$, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.93 (t, $J = 4.7$, 4H), 4.10 (t, $J = 4.7$, 4H), 7.59 (t, $J = 2.7$ 1H), 7.84 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H).
[M+H]⁺ 584.39.

Ejemplo 78 2-{4-[2-(6-Ciano-1H-indol-4-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-isobutiramida

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (61 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.27 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.64 (m, 8H), 3.86 (s, 2H), 3.94 (t, $J = 4.8$, 4H), 4.10 (t, $J = 4.8$, 4H), 5.20 (br s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.55 (t, $J = 2.8$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.84 (t, $J = 2.5$, 1H), 8.57 (s, 2H).

5 $[M+H]^+$ 559.28.

Ejemplo 79 2-{4-[2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-isobutiramida

10 Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (85 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.27 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.63 (m, 8H), 3.16 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.93 (t, $J = 4.8$, 4H), 4.10 (t, $J = 4.8$, 4H), 5.2 (br s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.59 (t, $J = 2.8$, 1H), 7.83 (t, $J = 2.2$, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H).

$[M+H]^+$ 612.27.

Ejemplo 80 2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-2-metil-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona

Preparada usando método B de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (102 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$), 1.28 (s, 6H), 1.82 (m, 4H), 2.57 (s, 8H),

3.48 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.91 (m, 4H), 4.11 (m, 4H), 7.32 (m, 3H), 7.49 (d, J = 7.9, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.4, 1H) 8.29 (br s, 1H).

[M+H]⁺ 574.4.

5

Ejemplo 81 Ciclopropilmetil-{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-amina

Preparada usando método B de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanquecino (83 mg).

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0.10 (m, 2H), 0.40 (m, 2H), 0.73 (m, 1H), 1.62 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.98 (m, 4H), 7.20 (m, 3H), 7.38 (d, J = 7.9, 1H), 7.43 (s, 1H).

8.07 (d, J = 7.2, 1H), 8.16 (br, s 1H).

[M+H]⁺ 561.3

20 Ejemplo 82 2-(1H-Indol-4-il)-6-(4-isopropil-piperazina-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanquecino (172 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.07 (d, $J = 5.5$, 6H), 1.57 (br s, 1H), 2.62 (br s, 8H), 3.84 (s, 2H), 3.91 (t, $J = 4.8$, 4H), 4.08 (t, $J = 4.8$, 4H), 7.29 (t, $J = 7.7$, 1H), 7.32 (m, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.31 (d, $J = 7.2$ 5 1H), 8.27 (br s, 1H).
 $[M+H]^+$ 477.2.

Ejemplo 83 2-(1H-Indol-4-il)-6-(4-isopropil-piperazina-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina

10 Preparada usando método B de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (160 mg).
 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.06 (d, 6H), 1.61 (br s, 1H), 2.59 (br s, 8H), 3.77 (s, 2H), 3.92 (m, 4H), 3.99 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.25 (br s, 15 1H).
 $[M+H]^+$ 477.3

Ejemplo 84 6-[4-(2-Metoxi-etil)-piperidin-1-il-ilmetil]-4-morfolin-4-il-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina

20

Preparada usando método B de acoplamiento de Suzuki.
 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.27-1.52 (m, 3H), 1.73 (m, 2H), 2.12 (t, $J = 10.7$, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.44 (t, $J = 6.5$, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.94 (t, $J = 4.7$, 4H), 4.10 (t, $J = 4.7$,

4H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 8.47 (br s, 2H).

$[M+H]^+$ 560.21.

5 Ejemplo 85 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazina-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia y luego por métodos normales de desprotección de BOC para dar un sólido blanquecino (34 mg).

10 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.38 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.92 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 8.11 (d, $J = 7.3$, 1H), 11.25 (br s, 1H).

$[M+H]^+$ 435.2.

15

Ejemplo 86 4-Morfolin-4-il-6-piperazina-1-ilmetil-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[2,3-d]pirimidina

Preparada usando método B de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia luego por métodos normales de desprotección de BOC para dar un sólido blanquecino (33 mg).

20 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.56 (br s, 4H), 2.96 (t, $J = 4.7$, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.95 (t, $J = 4.6$, 4H), 4.01 (t, $J = 4.6$, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 3.0$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.52 (br s, 8.52).

$[M+H]^+$ 503.18.

Ejemplo 87 2-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-
tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-etanol

5 Preparada usando método B de acoplamiento de Suzuki
de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (22 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.63 (br s, 10H), 3.65 (m, 2H), 3.79 (s,
2H), 3.92 (m, 4H), 3.98 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 7.29 (m, 2H),
7.50 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.4$, 1H),
10 8.25 (br s, 1H).

$[M+H]^+$ 479.3.

Ejemplo 88 4-[6-(4-Isopropil-piperazina-1-ilmetil)-4-
morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-

15 carbonitrilo

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki
de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (124 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0.99 (br s, 6H), 2.52 (br s, 8H), 2.67 (br
s, 2H), 3.84 (m, 6H), 3.94 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (s,
20 1H), 7.79 (d, $J = 5.5$, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 11.9
(br s, 1H).

$[M+H]^+$ 502.4

Ejemplo 89 4-(4-Morfolin-4-il-6-piperazina-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carbonitrilo

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia y luego por métodos normales de desprotección de BOC para dar un sólido blanquecino (70 mg).

δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO) 2.49 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.94 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

$[M+H]^+$ 501.3.

10

Ejemplo 90 Amida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carboxílico

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (24 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.49 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 2.54 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.94 (m, 4H), 4.12 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.49 (t, J = 5.6, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H).

$[M+H]^+$ 477.3.

20 Ejemplo 91 Dimetilamida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-sulfónico

Preparada usando el método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco

(103 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.50 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 2.54 (m, 4H),
2.76 (s, 6H), 3.83 (s, 2H), 3.93 (m, 4H), 4.09 (m, 4H), 7.37
(s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.59 (s,
5 1H), 8.66 (br s, 1H).
[M+H]⁺ 541.3.

Ejemplo 92 Amida de ácido 4-{6-[4-(2-metoxi-etil)-
piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-
10 il}-1H-indol-6-carboxílico

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki
de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (51 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_2$) 1.39 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 8H), 1.73 (d, J
= 11.5 2H), 2.10 (t, J = 9.7, 2H), 2.99 (d, 2H), 3.35 (s, 3H),
15 3.84 (s, 2H), 3.94 (m, 4H), 4.14 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.49
(t, J = 5.6, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.56 (s, 1H),
8.62 (br s, 1H).
[M+H]⁺ 535.4.

20 Ejemplo 93 Dimetilamida del ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-
piperazina-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-
sulfónico

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki
de Ejemplo 2 de Referencia luego por métodos normales de

desprotección de BOC para dar un sólido blanco (140 mg).

δ_H (400 MHz, d-DMSO) 2.41 (m, 4H), 2.64 (s, 6H), 2.73 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.94 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.43 (s, 1H).

5 [M+H]⁺ 542.6

Ejemplo 94 Amida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazina-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carboxílico

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki
10 de Ejemplo 2 de Referencia luego por métodos normales de desprotección de BOC para dar un sólido blanco (58 mg).

δ_H (400 MHz, DMSO) 2.39 (m, 4H), 2.71 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.95 (m, 4H), 7.20 (br s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H),
15 8.61 (s, 1H).

[M+H]⁺ 478.3.

Ejemplo 95 2-{4-[2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-N-metil-isobutiramida

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki
de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (86 mg).

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1.21 (s, 6H), 2.60 (m, 8H), 2.83 (d, J = 4.8, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.94 (m, 4H), 4.11 (m,

4H), 7.21 (d, J = 4.4, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.58 (t, J = 6.0, 1H), 7.69 (t, J = 4.4, 1H), 8.15 (t, J = 2.4, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H).

[M+H]⁺ 612.3

5

Ejemplo 96 2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (69 mg).

10 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1.68-1.49 (m, 6H), 2.53 (br s, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.89 (m, 4H), 4.08 (m, 4H), 6.92 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 3H), 8.28 (br s, 1H).

[M+H]⁺ 452.3

15 Ejemplo 97 4-(4-Morfolin-4-il-6-piperidin-1-il)-metil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-2-carbonitrilo

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (98 mg).

20 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1.42 (m, 2H), 1.57 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.84 (m, 4H), 4.0 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 8.22 (m, 2H), 8.52 (br s, 1H).

[M+H]⁺ 459.2.

Ejemplo 98 4-{6-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazina-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (20 mg).

5 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.52 (m, 2H), 2.62 (m, 8H), 3.66 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.93 (m, 4H), 4.06 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.53 (t, J = 5.6, 1H), 7.69 (t, J = 4.3, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H).

$[M+H]^+$ 504.2

10 Ejemplo 99 2-{4-[2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-etanol

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (23 mg).

15 δ_H (400 MHz, DMSO) 2.70 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.35 (m, 8H), 3.88 (m, 4H), 3.95 (m, 2H), 4.04 (m, 4H), 7.55 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 11.85 (br s, 1H).

$[M+H]^+$ 557.3.

20 Ejemplo 100 4-{6-[4-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-piperazina-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (23 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.01 (br s, 6H), 2.59 (br s, 8H), 3.39 (br

s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.68 (m, 4H), 4.01 (m, 4 H), 7.30 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H).

[M+H]⁺ 532.4.

5

Ejemplo 101 2-{4-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-2-metil-propanol-1-ol

Preparada usando método A de acoplamiento de Suzuki
10 de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (23 mg).

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0.89 (br s, 6H), 2.68 (br s, 8H), 3.51 (br s, 2H), 3.93 (m, 4H), 4.11 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.25 (br s, 1H).

15 [M+H]⁺ 525.4.

Ejemplo 102 4-Morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada usando método B de acoplamiento de Suzuki
20 de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanco (34 mg).

δ_H (400 MHz, CDCl₂) 1.48-1.69 (m, 6H), 2.53 (br s, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.94 (t, J = 4.8, 4H), 4.11 (t, J = 4.8, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 8.0 y 7.6, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 1H), 8.02 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.6, 1H), 8.47 (br s, 1H).

[M+H]⁺ 502.

Ejemplo 103 6-[4-(2-Metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-
morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-
 5 d]pirimidina

Preparada usando método B de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido amarillo (68 mg).

10 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1.32-1.61 (m, 5H), 1.71-1.75 (m, 2H), 2.08-
 2.15 (m, 2H), 2.98-3.02 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.44 (t, J =
 6.4, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.93 (t, J = 4.8, 4H), 4.11 (t, J =
 4.8, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.44-7.56 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.28
 (d, J = 8.4, 1H), 8.49 (br s, 1H).

[M+H]⁺ 560.

15

Ejemplo 104 4-Morfolin-4-il-6-piperazina-1-ilmetil-2-(2-
trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[2,3-d]pirimidina

20 Preparada usando método B de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia luego desprotección de Boc para dar un sólido amarillo pálido (111 mg).

δ_H (400 MHz, d₆-DMSO) 2.41 (br s, 4H), 2.72-2.76 (br m, 4H),
 3.76 (s, 2H), 3.82 (t, J = 4.6, 4H), 3.95 (t, J = 4.6, 4H),
 7.43 (t, J = 8.4, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4, 1H),
 7.91 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.4, 1H), 12.40 (br s, 1H).

$[M+H]^+$ 503.

Ejemplo 105 4-Morfolin-4-il-6-pirimidin-1-ilmetil-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina

5 Preparada usando método B de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanquecino (92 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.50-1.68 (m, 6H), 2.53 (br s, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.94 (t, $J = 4.8$, 4H), 4.11 (t, $J = 4.8$, 4H), 7.38
10 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 2.8$, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H).

$[M+H]^+$ 502.

Ejemplo 106 2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperacin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina

15 Preparada usando método B de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia luego desprotección de Boc para dar un sólido color amarillo crema (59 mg).

δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO) 2.41 (br s, 4H), 2.72-2.75 (m, 4H), 3.74-
20 3.78 (m, 6H), 3.87-3.90 (m, 4H), 6.71 (t, $J = 2.2$, 1H), 7.01 (dd, $J = 11.2$ y 8.8, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 11.24 (br s, 1H).

$[M+H]^+$ 453.

Ejemplo 107 4-(4-Mofolin-4-il-6-piperazina-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-2-carbonitrilo

Preparada usando método B de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia para dar un sólido blanquecino (30
5 mg).

δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO) 2.40 (br s, 4H), 2.70-2.73 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.81-3.83 (m, 4H), 3.92-3.95 (m, 4H), 7.47 (t, J = 8.0, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0, 1H), 8.17 (d, J = 0.8, 1H), 8.26 (dd, J = 8.0 y 0.8, 1H).

10 $[M+H]^+$ 460.

Ejemplo 108 Amida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazina-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico

Aislada como un producto de la reacción de Ejemplo
15 107. Obtenida como un sólido blanquecino (18 mg).

δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO) 2.41 (br s, 4H), 2.70-2.73 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.82 (t, J = 4.8, 4H), 3.93 (t, J = 4.8, 4H), 7.30 (t, J = 8.0, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0, 1H), 8.05 (d, J = 0.8, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.14 (dd, J
20 = 8.0 y 0.8, 1H),

$[M+H]^+$ 478.

Ejemplo 109 1-Butoxi-3-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-propan-2-ol

A una solución agitada de 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazina-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina (50 mg) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente se adicionó amortiguador de Na₂HPO₄ pH 6.8 (0.5 mL) y éter glicidílico de butilo (18 µL) y la mezcla turbia resultante se calentó a 55°C durante 3 días con 2 equivalentes adicionales de éter glicidílico de butilo (18 µL) adicionado durante este tiempo. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (15 mL) y salmuera (15 mL), la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (sílice; EtOAc MeOH 96:4/como eluyente) para dar un sólido blanquecino (38 mg).

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0.81 (t, J = 6.8, 3H), 1.21-1.53 (m, 4H), 2.35-2.69 (br m, 10H), 3.32-3.57 (m, 5H), 3.78 (s, 2H), 3.84 (t, J = 4.8, 4H), 4.00 (t, J = 4.8, 4H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0, 1H), 7.47 (br s, 1H), 8.11 (d, J = 8.0, 1H), 8.18 (br s, 1H).

[M+H]⁺ 565.

Ejemplo 110 6-(cis-3,5-Dimetil-piperazina-1-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

A una solución éster 2-[6-fluoro-1-(tolueno-4-sulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-
 5 6-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (100 mg, 0.144 mmol) en DMF (1 mL) se adicionó carbonato de potasio (100 mg, 0.724 mmol) y (cis)-2,6-dimetil-piperazina (33 mg, 0.289 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de que se adicionaran agua y DCM. Las
 10 fases se separaron usando frita hidrófoba y la fase orgánica se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se disolvió en dioxano (1 mL) e IMS (1 mL), y la solución acuosa de NaOH (12 M, 1 mL, 12 mmol) se adicionó. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de que se
 15 adicionara una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y DCM.

Las fases se separaron usando una frita hidrófoba y la fase orgánica se concentró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto
 20 del título como un sólido blanco (33.0 mg, 48 %).

$[M+H]^+$ 481.4

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0.90 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.61 (t, J = 10.5, 2H), 2.72-2.81 (m, 4H), 3.82 (m, 6H), 3.98 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.89 (dd, J = 2.5, 11.5, 1H)
 25 y 11.28 (bs, 1H).

Ejemplo 111 {1-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-dimetil-
amina

Preparada de acuerdo al método usado en la
5 preparación de 6-(cis-3,5-dimetil-piperazina-1-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d] pirimidina usando dimetil-pirrolidin-3-il-amina en lugar de 2,6-dimetil-piperazina. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (21.8 mg, 36 %).

10 [M+H]⁺ 481.3

RMN δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1.58-1.70 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 2.41 (dd, J = 6.5, 8.5, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.67-2.83 (m, 3H), 3.82 (m, 4H), 3.95-4.00 (m, 6H), 7.30 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 2.5, 11.5, 1H) y
15 11.29 (bs, 1H).

Ejemplo 112 2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-(3-metil-piperazina-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada de acuerdo al método usado en la
20 preparación de 6-(cis-3,5-dimetil-piperazina-1-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, usando éster ter-butílico del ácido 2-metil-piperazina-1-carboxílico en lugar de 2,6-dimetil-piperazina, seguido por desprotección con BOC usando TFA:DCM (1:1). El compuesto del
25 título se obtuvo como un sólido blanco (19.8 mg, 33 %).

$[M+H]^+$ 467.3

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0.91 (d, $J = 6.3$ H), 1.68 (t, $J = 10$, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.64-2.83 (m, 5H), 3.81 (m, 6H), 3.98 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.89 (dd, $J = 2.5, 11.5$, 1H) y 11.28 (bs, 1H).

Ejemplo 113 1-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-ilamina

Preparada de acuerdo al método usado en la
10 preparación de 6-(cis-3,5-dimetil-piperazina-1-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, usando éster ter-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico en lugar de 2,6-dimetil-piperazina, seguido por desprotección de BOC usando TFA:DCM (1:1). El compuesto del título se obtuvo
15 como un sólido blanco (25 mg, 33 %).

$[M+H]^+$ 467.3

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1.22-1.34 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 2.10 (t aparente, $J = 11.2$ 2H), 2.56 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.83 (m, 6H), 3.99 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 3H), 7.89
20 (dd, $J = 2.5, 11.5$, 1H) y 11.28 (bs, 1H).

Ejemplo 114 2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada de acuerdo al método usado en la

preparación de 6-(*cis*-3,5-dimetil-piperazina-1-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, usando 4-pirrolidin-1-il-piperidina en lugar de 2,6-dimetil-piperazina. El compuesto del título se obtuvo como un sólido
5 blanco (31.5 mg, 48 %).

$[M+H]^+$ 521.3

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1.39-1.47 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.10 (t aparente, $J = 11$, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 3.83 (m, 6H), 3.97 (m, 4H), 7.30 (m, 1H),
10 7.41 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.90 (dd, $J = 2.5, 11.5$, 1H) y 11.29 (bs, 1H).

Ejemplo 115 {1-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-dimetil-amina

15 Preparada al usar el método A de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (110 mg, 74 %).

$[M+H]^+$ 495.3

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1.40 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 2.00-2.11
20 (m, 4H), 2.09 (m, 6H), 2.95 (m, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.92 (m, 4H), 6.67 (m, 1H), 6.98 (dd, $J = 2.5, 11$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.42 (t aparente, $J = 2.5$, 1H), 7.45 (m, 1H) y 11.23 (bs, 1H).

Ejemplo 116 {1-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-dimetil-amina

Preparada al usar método A de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo
5 como un sólido blanco (10 mg, 21 %).

$[M+H]^+$ 495.3

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1.40 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.97-2.11
(m, 4H), 2.18 (m, 6H), 2.95 (m, 2H), 3.78-3.85 (m, 6H), 3.98
(m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.89 (dd, $J = 2.5$,
10 11.5, 1H) y 11.36 (bs, 1H).

Ejemplo 117 2-{4-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-N,N-dimetil-isobutiramida

15 Preparada al usar método B de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un vidrio incoloro (48 mg, 30 %).

$[M+H]^+$ 544.4

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.29 (s, 6H), 1.57 (m, 2H), 2.61 (m,
20 6H), 2.93 (m, 3H), 3.49 (m, 3H), 3.86 (m, 2H), 3.92 (m, 4H),
4.10 (m, 4H), 7.17 (dd, 2.7, 9.4, 1H), 7.30 (dd, $J = 2.1$, 2.7,
1H), 7.37-7.56 (m, 2H), 7.97 (dd, $J = 2.1$, 11, 1H) y 8.32 (bs,
1H).

Ejemplo 118 {1-[2-(6-Fluoro-1H-indol-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-il}-dimetil-amina

Preparada al usar método B de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo
5 como un vidrio café (61 mg, 54 %).

[M+H]⁺ 495.4

RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1.21-1.35 (m, 1H), 1.56-1.69 (m, 1H),
1.74-1.82 (m, 1H), 1.93-2.13 (m, 3H), 2.36 (m, 6H), 2.54 (m,
1H), 2.89 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.91 (m, 4H),
10 4.08 (m, 4H), 7.17 (dd, J = 1.7, 9, 1H), 7.30 (t aparente, J =
2.7, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.97 (dd, J = 2.4, 11.4,
1H) y 8.28 (bs, 1H).

Ejemplo 119 2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-((S)-3-isopropil-piperazina-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada al usar método B de acoplamiento tipo Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia seguido por desprotección de BOC usando TFA:DCM (1:8). El compuesto del título se obtuvo
20 como un sólido blanco (62 mg, 34 %).

[M+H]⁺ 495.2

RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0.92 (d, J = 7, 3H), 0.96 (d, J = 7,
3H), 1.62 (m, 1H), 1.94 (t, J = 10.6, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.57
(m, 1H), 2.88 (d, J = 10.6, 1H), 2.90-2.99 (m, 2H), 3.06 (m,
1H), 3.84 (m, 2H), 3.91 (m, 4H), 4.08 (m, 4H), 7.17 (ddd, J =

0.8, 2.2, 8.8, 1H), 7.30 (dd, J = 2.2, 3.2, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.97 (dd, J = 2.2, 11, 1H) y 8.27 (bs, 1H).

5 Ejemplos 120 - 151 Compuestos de la invención producidos por síntesis paralelas

Se prepararon compuestos intermedios usando los métodos generales descritos anteriormente. Se adoptaron los siguientes métodos para la preparación de los compuestos 120 a 151 por síntesis paralela:

10 Se mezclaron conjuntamente en DMF 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina, haluro de alquilo y trietilamina y se agitaron a 20-80°C. Cuando la reacción se juzgo que esta completa, el solvente se removió bajo presión reducida, el residuo se disolvió en DMSO
15 y se purificó por HPLC preparativa. Los solventes cromatográficos se removieron bajo presión reducida para dar el producto > 85 % de pureza.

Se mezclaron conjuntamente en DMF éster 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetílico del
20 ácido metanosulfónico, amina y trietilamina y se agitaron a temperatura ambiente. Cuando la reacción se juzgo que esta completa, el solvente se removió bajo presión reducida, el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa. Los solventes cromatográficos se removieron bajo
25 presión reducida para dar el producto > 85 % de pureza.

120: 2-(1H-Indol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-
piperazina-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d] pirimidina;
[M+H]⁺ 493.

121: 3-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-
5 tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-propan-1-ol;
[M+H]⁺ 493.

122: 3-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-
tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-
propionitrilo; [M+H]⁺ 488.

10 123: 2-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-
tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-acetamida;
[M+H]⁺ 492.

124: 1-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-
tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-propan-2-ol;
15 [M+H]⁺ 493.

125: 3-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-
tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-
propionamida; [M+H]⁺ 506.

126: 6-(4-Ciclobutilmetil-piperazina-1-ilmetil)-2-
20 (1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina; [M+H]⁺
503.

127: N-Ciclopropil-2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-
morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-
il}-acetamida; [M+H]⁺ 532.

25 128: 6-[4-(2,6-Dicloro-piridin-4-ilmetil)-

piperazina-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina; $[M+H]^+$ 594.

129: 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-propil-piperazina-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina; $[M+H]^+$ 477.

5 130: 1-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona; $[M+H]^+$ 533.

131: 2-(1H-Indol-4-il)-6-(4-isobutil-piperazina-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina; $[M+H]^+$ 491.

10 132: 2-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-etilamina; $[M+H]^+$ 478.

133: Dietil-(2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]piperazina-1-il}-etil)-amina; $[M+H]^+$ 534.

134: 6-(4-Etil-piperazina-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina; $[M+H]^+$ 463.

135: 2-(1H-Indol-4-il)-6-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina; $[M+H]^+$ 448.

20 136: 2-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina; $[M+H]^+$ 448.

137: 6-(3,5-Dimetil-piperidin-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina; $[M+H]^+$ 462.

25 138: 6-(2-Etil-piperidin-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-

il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina; [M+H]⁺ 462.

139: {1-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-il}-metanol; [M+H]⁺ 464.

5 140: 2-(1H-Indol-4-il)-6-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina; [M+H]⁺ 448.

141: 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazina-1-ilmetil]tieno[3,2-d]pirimidina; [M+H]⁺ 560.

10 142: 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperazina-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina; [M+H]⁺ 526.

143: 4-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-il}-

15 butironitrilo; [M+H]⁺ 502.

144: 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina; [M+H]⁺ 434.

145: 2-(1H-Indol-4-il)-6-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina; [M+H]⁺ 434.

20 146: 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-il-piperazina-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina; [M+H]⁺ 512.

147: {1-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-metanol; [M+H]⁺ 450.

25 148: 2-(1H-Indol-4-il)-6-{4-[2-(1-metil-pirrolidin-

2-il)-etil]-piperazina-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina; $[M+H]^+$ 546.

149: 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazina-1-ilmetil]-tieno[3,2-

5 d]pirimidina; $[M+H]^+$ 546.

150: 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2-pirrolidin-1-il)-piperazina-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina; $[M+H]^+$ 532.

151: 6-(4-Ciclopropilmetil-piperazina-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina; $[M+H]^+$ 489.

Ejemplo 152 6-(cis-3,5-Dimetil-piperazina-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

15 Preparada al usar el Método B de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de Referencia. El compuesto del título se obtuvo como un sólido café claro (61.6 mg, 78 %).

$[M+H]^+$ 463.3

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.05 (d, $J = 6.8$, 6H), 1.74 (t aparente, $J = 11.3$, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.91 (m, 4H), 4.09 (m, 4H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.54 (m, 1H), 8.18 (d, $J = 6.8$, 1H), y 8.29 (bs, 1H).

Ejemplo 153 6-cis-3,5-Dimetil-piperazina-1-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada al usar Método B de acoplamiento de Suzuki de Ejemplo 2 de referencia. El compuesto del título se obtuvo
5 como un sólido blanco (102 mg, 81 %).

$[M+H]^+$ 481.3

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0.92 (d, $J = 6.3$, 6H), 1.62 (t
aparente, $J = 10.3$, 2 H), 2.78 (m, 4H), 3.77 (m 4H), 3.82 (s,
2H), 3.93 (m, 4H), 6.66 (m, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.8$, 11.1, 1H),
10 7.37 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H) y 11.24 (bs, 1H).

Ejemplo 154 {1-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-metil-amina

Preparada al usar el Método B de acoplamiento de
15 Suzuki de Ejemplo 2 de referencia seguido por desprotección de BOC usando TFA:DCM (1:4). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (14 mg, 20 %).

$[M+H]^+$ 481.2

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.46 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.19 (t, J
20 = 10.7, 2H), 2.38-2.47 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 3.84 (s, 2H),
3.91 (m, 4H), 4.08 (m, 4H), 7.17 (dd, $J = 2.1$, 8.8, 1H), 7.29
(dd, $J = 2.6$, 3.3, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.53 (m, 7.97 (dd, $J =$
2.1, 10.9, 1H) y 8.27 (bs, 1H).

Ejemplo 155 '2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-((R)-3-isopropil-
piperazina-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparada al usar Método B de acoplamiento de Suzuki
 de Ejemplo 2 de referencia seguido por desprotección con BOC
 5 usando TFA:DCM (1:1). El compuesto del título se obtuvo como
 un sólido crema (78 mg, 79 %).

$[M+H]^+$ 495.2

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0.91 (d, J = 6.6, 3H), 0.95 (d, J =
 6.6, 3H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.93 (t, J = 10.2, 1H), 2.15 (dt,
 10 J = 3, 10.2, 1H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.85-2.99 (m, 3H), 3.05
 (m, 1H), 3.82 (d, J = 14.5, 1H), 3.86 (d, J = 14.5, 1H), 3.91
 (m, 4H), 4.08 (m, 4H), 7.17 (dd, J = 1.9, 8.7, 1H), 7.30 (t, J
 = 2.7, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 2.7,
 11.1, 1H) y 8.29 (bs, 1H).

15

Ejemplo 156 Prueba Biológica

Los compuestos de la invención preparada como se
 describe en los ejemplos anteriores, se sometieron a la
 siguiente serie en ensayos biológicos:

20

(i) Selección Bioquímica de PI3K

Se determinó la inhibición del compuesto de PI3K en
 un ensayo radiométrico usando enzima recombinante purificada y
 ATP a una concentración de 1 uM. Todos los compuestos se
 25 diluyeron en serie en DMSO al 100 %. La reacción de cinasa se

incubó durante 1 hora a temperatura ambiente, y la reacción se terminó por la adicción de PBS. Los valores de IC_{50} se determinaron de manera subsiguiente usando ajuste a la curva de dosis-respuesta sigmoideal (pendiente variable). Todos los
5 compuestos probados contra la isoforma p110 δ de PI3K tuvieron una IC_{50} contra PI3K de 50 μ M o menos. Típicamente, la IC_{50} contra PI3K fue 500 nM.

(ii) Inhibición de Proliferación Celular

10 Se sembraron células a densidad óptima en una placa de 96 concavidades que se incubó durante 4 días en la presencia de compuestos de prueba. Subsecuentemente se adicionó Azul de Alamar^{MR} al medio de ensayo, y las células se incubaron durante 6 horas antes de leer a 544 nm de
15 excitación, 590 nm de emisión. Los valores de EC_{50} se calcularon usando un ajuste a la curva de dosis-respuesta sigmoideal. Todos los compuestos probados tienen una EC_{50} de 50 μ M o menos en la variedad de líneas celulares utilizadas.

20 (iii) Inhibición de Proliferación de Células B

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre entera y se sembraron a densidad óptima en una placa de 96 concavidades y se incubaron durante 5 días en la presencia de compuestos de prueba y anti-IgM. Se
25 adicionó solución de marcación de BrdU en el día 4 y las

células se incubaron durante la noche antes de que se realizara un ELISA para medir la proliferación celular. Los valores de EC_{50} se calcularon usando un ajuste a la curva de dosis-inhibición sigmoidal. Los compuestos probados mostrados típicamente una $EC_{50} < 50$ Mm.

Ejemplo 157.- Composición de Tableta

Se elaboraron tabletas, cada una que pesa 0.15 g y que contienen 25 mg de un compuesto de la invención, como sigue:

Composición para 10,000 tabletas

	Compuesto activo	(250 g)
	Lactosa	(800 g)
15	Almidón de maíz	(415 g)
	Talco en polvo	(30 g)
	Estearato de magnesio	(5 g)

El compuesto activo, la lactosa y la mitad de almidón de maíz se mezclan. La mezcla entonces se fuerza a través de un tamiz con un tamaño de maya de 0.5 mm. El almidón de maíz (10 g) se suspende en agua caliente (90 ml). La pasta resultante se usa para granular el polvo. El granulado se seca y se rompe en pequeños fragmentos en un tamiz de un tamaño de malla de 1.4 mm. La cantidad restante de almidón, talco y magnesio se adiciona cuidadosamente al

mezclado y se procesa en tabletas.

Ejemplo 158.- Formulaci3n Inyectable

5 Formulaci3n A

Compuesto Activo	200 mg
Soluci3n de 1cido Clorh3drico 0.1 M o	
Soluci3n de Hidr3xido de Sodio 0.1 M cantidad	
suficiente para pH	4.0 a 7.0
Agua Est3ril, cantidad suficiente para	10 ml

El compuesto de la invenci3n se disolvi3 en la mayor1a del agua (35° 40°C) y el pH se ajust3 a entre 4.0 y 7.0 con el 1cido clorh3drico o el hidr3xido de sodio como es apropiado. El lote entonces se llev3 al volumen con agua y se filtr3 a trav3s de un filtro de microporos est3ril en un frasco de vidrio 1mbar est3ril de 10 ml (tipo 1) y sell3 con sierres y tapas est3riles.

15 Formulaci3n B

Compuesto activo	125 mg
Amortiguador de fosfato pH 7, libre de	
Pir3genos, est3ril, cantidad suficiente para	25 ml
Compuesto activo	200 mg

Alcohol Bencílico	0.10 g
Glicofurol 75	1.45 g
Agua para inyección cantidad suficiente para	3.00 ml

El compuesto activo se disuelve en el glicofurol. El alcohol bencílico se adiciona y disuelve, se adiciona agua a 3 ml. La mezcla entonces se filtra a través de un filtro de microporos estériles y se sella en frascos de vidrio estériles de 3 ml (tipo 1).

Ejemplo 159.- Formulación de Jarabe

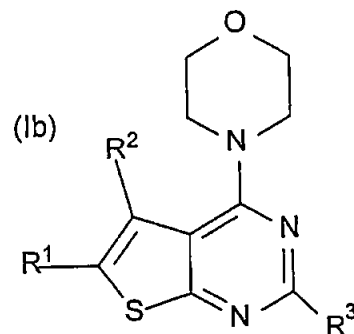
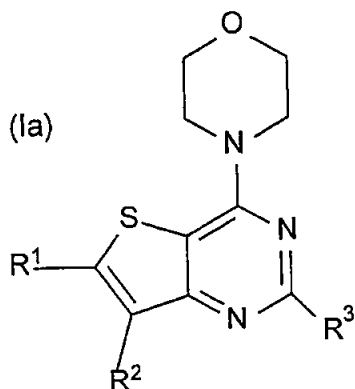
Compuesto activo	250 mg
Solución de Sorbitol	1.50 g
Glicerol	2.00 g
Benzoato de Sodio	0.005 g
Sabor	0.0125 ml
Agua purificada cantidad suficiente para	5.00 ml

10

El compuesto de la invención se disuelve en una mezcla de glicerol y la mayoría del agua purificada. Entonces se adiciona una solución acuosa del benzoato de sodio a la solución, seguido por la adición de solución de sorbitol y finalmente el sabor. El volumen está constituido con agua purificada y se mezcla bien.

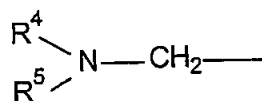
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que es una tienopirimidina de la fórmula (Ia) o (Ib):



caracterizado porque

R^1 es un grupo de la fórmula:



R^2 es H, halo o C_1-C_6 alquilo;

R^3 es un grupo indol que está insustituido o sustituido;

R^4 y R^5 forman, junto con el átomo N al cual están unidos, un grupo seleccionado de piperazina, piperidina y pirrolidina, grupo que está insustituido o sustituido por uno o más grupos seleccionados de C_1-C_6 alquilo, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2-$ (alq)_q-NR¹¹R¹², oxo (=O), -alq-OR¹⁰, -(alq)_q-Het, un grupo heterociclilo y -NR¹³R¹⁴; o uno de R^4 y R^5 es C_1-C_6 alquilo y el otro es un grupo piperazina, piperidina o pirrolidina, grupo

que está insustituido o sustituido;

R^{10} es H o C_1 - C_6 alquilo que está insustituido;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H y C_1 - C_6 alquilo que está insustituido, o R^{11} y R^{12} forman
5 conjuntamente, con el átomo N al cual están unidos, un grupo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros;

R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de C_1 - C_6 alquilo, $-S(O)_2R_{10}$, $alq-OR_{10}$, $(alq)_q-Ph$ y $-(alq)_q-Het$;

Ph es fenilo;

10 q es 0 ó 1;

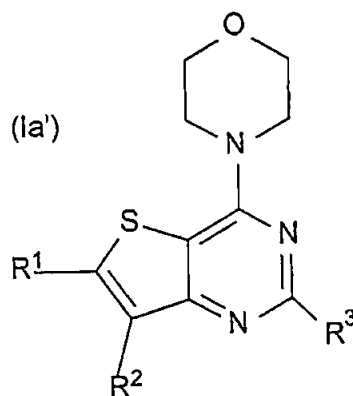
Het es un grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina o pirimidina, grupo que está insustituido o sustituido;

alq es C_1 - C_6 alquilenos;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

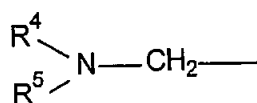
15 con la condición que, en la fórmula (Ia) únicamente, cuando R^2 es H y R^3 es indol insustituido, entonces $-NR^4R^5$ es diferente de (i) piperazina que está insustituida o sustituida por un sustituyente seleccionado de metilo, $-S(O)_2Me$ y $-CH_2CH_2OH$; y (ii) piperidina que está sustituida por un sustituyente
20 seleccionado de $-NMe_2$, $-N(Me)(CH_2CH_2OMe)$ y morfolino.

2. Un compuesto que es una tienopirimidina de la fórmula (Ia'):



caracterizado porque

R^1 es un grupo de la fórmula:



5 R^2 es H, halo o C_1 - C_6 alquilo;

R^3 es un grupo indol que está insustituido o sustituido;

R^4 y R^5 forman, junto con el átomo N al cual están
unidos, un grupo seleccionado de piperazina, piperidina y
10 pirrolidina, grupo que está insustituido o sustituido por uno
o más grupos seleccionados de C_1 - C_6 alquilo, $-S(O)_2 R^{10}$, $-S(O)_2-$
 $(alq)_q-NR^{11}R^{12}$, oxo ($=O$), $-alq-OR^{10}$, $-(alq)_q-Het$, un grupo
heterociclilo y $-NR^{13}R^{14}$; o uno de R^4 y R^5 es C_1 - C_6 alquilo y el
otro es un grupo piperazina, piperidina o pirrolidina, grupo
15 que está insustituido o sustituido;

R^{10} es H o C_1 - C_6 alquilo que está insustituido;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente
de H y C_1 - C_6 alquilo que está insustituido, o R^{11} y R^{12} forman

conjuntamente, con el átomo N al cual están unidos, un grupo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros;

R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de C_1 - C_6 alquilo, $-S(O)_2R_{10}$, $alq-OR_{10}$, $(alq)_q-Ph$ y $-(alq)_q-Het$;

5 Ph es fenilo;

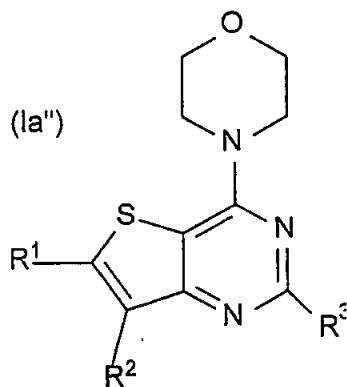
q es 0 ó 1;

Het es un grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina o pirimidina, grupo que está insustituido o sustituido;

alq es C_1 - C_6 alquilenos;

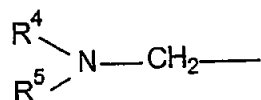
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto que es una tienopirimidina de la fórmula (Ia'')



caracterizado porque

15 R^1 es un grupo de la fórmula:



R^2 es H, halo o C_1 - C_6 alquilo;

R^3 es un grupo indol que está insustituido;

R^4 y R^5 forman, junto con el átomo N al cual están
unidos, un grupo seleccionado de piperazina, piperidina y
pirrolidina, grupo que está insustituido o sustituido por uno
o más grupos seleccionados de C_1 - C_6 alquilo, $-S(O)_2 R^{10}$, $-S(O)_2$ -
5 $(alq)_q-NR^{11}R^{12}$, oxo ($=O$), $-alq-OR^{10}$, $-(alq)_q-Het$, un grupo
heterociclico y $-NR^{13}R^{14}$; o uno de R^4 y R^5 es C_1 - C_6 alquilo y el
otro es un grupo piperazina, piperidina o pirrolidina, grupo
que está insustituido o sustituido;

R^{10} es H o C_1 - C_6 alquilo que está insustituido;

10 R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente
de H y C_1 - C_6 alquilo que está insustituido, o R^{11} y R^{12} forman
conjuntamente, con el átomo N al cual están unidos, un grupo
heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros;

R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente
15 de C_1 - C_6 alquilo, $-S(O)_2 R^{10}$, $alq-OR^{10}$, $(alq)_q-Ph$ y $-(alq)_q-Het$;

Ph es fenilo;

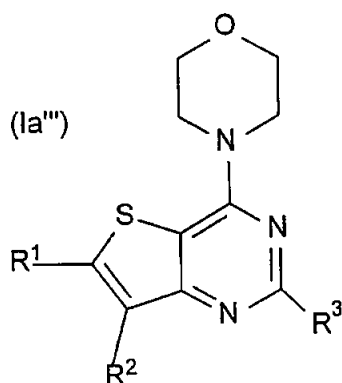
q es 0 ó 1;

Het es un grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina o
pirimidina, grupo que está insustituido o sustituido; y

20 alq es C_1 - C_6 alquilenos;

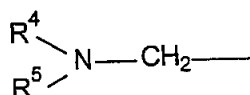
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto que es una tienopirimidina de la
fórmula (Ia'''):



caracterizado porque

R^1 es un grupo de la fórmula:



5 R^2 es H;

R^3 es un grupo indol insustituido;

R^4 y R^5 forman, junto con el átomo N al cual están unidos, un grupo seleccionado de:

- piperazina que está sustituida por $-S(O)_2-(alq)_q-$
 10 $NR^{11}R^{12}$, C_2-C_6 alquilo, oxo ($=O$), $-(alq)_q$ -Het, un grupo heterociclilo o $-NR^{13}R^{14}$

- piperidina que está insustituida o sustituida por
 $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2-(alq)_q-NR^{11}R^{12}$, C_2-C_6 alquilo, oxo ($=O$), $-alq-$
 OR^{10} , $-(alq)_q$ -Het, o un grupo heterociclilo;

15 - pirrolidina que está insustituida o sustituida por
 $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2-(alq)_q-NR^{11}R^{12}$, C_2-C_6 alquilo, oxo ($=O$), $-alq-$
 OR^{10} , $-(alq)_q$ -Het, un grupo heterociclilo o $-NR^{13}R^{14}$

o uno de R^4 y R^5 es C_1-C_6 alquilo y el otro es un grupo

piperazina, piperidina o pirrolidina, grupo que esta insustituido o sustituido;

R^{10} es H o C_1-C_6 alquilo que está insustituido;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de H y C_1-C_6 alquilo que está insustituido, o R^{11} y R^{12} forman conjuntamente, con el átomo N al cual están unidos, un grupo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros;

R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de C_1-C_6 alquilo, $-S(O)_2R_{10}$, $alq-OR_{10}$, $(alq)_q-Ph$ y $-(alq)_q-Het$;

10 Ph es fenilo;

q es 0 ó 1;

Het es un grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina o pirimidina, grupo que está insustituido o sustituido; y

alq es C_1-C_6 alquilenos;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición que la tienopirimidina no se seleccione de:

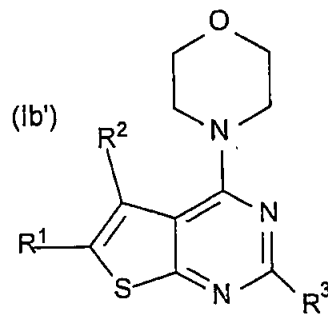
{1-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-metil-
amina;

20 2-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]piperazin-1-il}-etanol; y

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

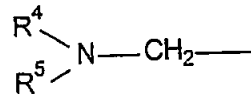
5. Un compuesto que es una tienopirimidina de la
25 fórmula (Ib'):

“



caracterizado porque

R^1 es un grupo de la fórmula:



5 R^2 es H, halo o C_1-C_6 alquilo;

R^3 es un grupo indol que está insustituido o sustituido;

R^4 y R^5 forman, junto con el átomo N al cual están
unidos, un grupo seleccionado de piperazina, piperidina y
10 pirrolidina, grupo que está insustituido o sustituido por -
 $S(O)_2 R^{10}$, $-S(O)_2-(alq)_q-NR^{11}R^{12}$, C_1-C_6 alquilo, oxo ($=O$), $-alq-$
 OR^{10} , $-(alq)_q-Het$, un grupo heterociclico o $-NR^{13}R^{14}$;
o uno de R^4 y R^5 es C_1-C_6 alquilo y el otro es un grupo
piperazina, piperidina o pirrolidina, grupo que está
15 insustituido o sustituido;

R^{10} es H o C_1-C_6 alquilo que está insustituido;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente
de H y C_1-C_6 alquilo que está insustituido, o R^{11} y R^{12} forman
conjuntamente, con el átomo N al cual están unidos, un grupo

heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros;

R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente de C_1 - C_6 alquilo, $-S(O)_2R_{10}$, $alq-OR_{10}$, $(alq)_q-Ph$ y $-(alq)_q-Het$;

Ph es fenilo;

5 q es 0 ó 1;

Het es un grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina o pirimidina, grupo que está insustituido o sustituido;

alq es C_1 - C_6 alquilenos;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 6. Un compuesto, caracterizado porque se selecciona de:

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

15 (3-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]piperazina-1-sulfonyl}-propil)-dimetilamina;

2-(1H-Indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina;

20 2-(1H-Indol-4-il)-6-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina;

2-(7-Metil-1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-1-tieno[3,2-d]pirimidina;

25 2-(1H-Indol-4-il)-7-metil-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

Bencil-{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-ilmetil]piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-amina;

2-(6-Metoxi-1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

1-(2-hidroxi-etil)-4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-ilmetil]-piperazin-2-ona;

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

6-[4-(1H-Imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

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

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

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

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

[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-metil-amina;

N-{1-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]pirrolidin-3-il}-N-metil-

metanosulfonamida;

{1-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-tiazol-2-ilmetil-amina;

5 N-{1-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]pirrolidin-2-ilmetil}-N-metil-metanosulfonamida;

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

10 2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

4-[6-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]1H-indol-6-carbonitrilo;

[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-metil-amina;

15

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

20 Dimetilamida del ácido 4-[6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-sulfónico;

2- {4-[2-(6-Dimetilsulfamoil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida;

25

Dimetilamida del ácido 4-{4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-sulfónico;

4-Morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina;

6-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina;

2-{4-[4-Morfolin-4-il-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida;

4-Morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina;

4-Morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina;

2-{4-[4-Morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida;

6-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina;

4-Morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina;

2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-
6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina;

6-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(6-
metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-
5 d]pirimidina;

2-{4-[2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-
4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-
isobutiramida;

2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-
10 6-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-
d]pirimidina;

2-{4-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-
tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-
isobutiramida;

15 2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-
(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-
d]pirimidina;

6-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(5-
fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

20 Amida del ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-
ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carboxílico;

Amida del ácido 4-{6-[4-(1-carbamoil-1-metil-etil)-
piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-
il}-1H-indol-6-carboxílico;

25 Amida del ácido 4-{4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-

trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carboxílico;

Amida del ácido 4-[6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-

5 indol-6-carboxílico;

4-{4-Morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-2-carbonitrilo;

2-{4-[2-(2-Ciano-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-
10 isobutiramida;

4-[6-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-carbonitrilo;

4-{4-Morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo;

4-[6-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrilo;

6-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina;

2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina;

2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina;

5 4-(4-Morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carbonitrilo;

4-[6-(4-Isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrilo;

10 2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina;

2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

15 4-{6-[4-(2-Metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo;

Dimetilamida del ácido 4-{6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-sulfónico;

20 2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina;

2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

25 4-{6-[4-(2-Metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-2-

carbonitrilo;

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

5 2-{4-[2-(6-Ciano-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida;

2-{4-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-

10 isobutiramida;

2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina;

2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

15 4-(4-Morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carbonitrilo;

2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina;

20 2-{4-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-N-metil-isobutiramida;

2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

25 4-{6-[4-(2-Metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-7-

metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo;

2-{4-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-

5 isobutiramida;

2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

2-{4-[2-(6-Ciano-1H-indol-4-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-
10 isobutiramida;

2-{4-[2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida;

2-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]piperazin-1-il}-2-metil-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona;

Ciclopropilmetil-{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metoxi-etil)-amina;

2-(1H-Indol-4-il)-6-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

2-(1H-Indol-4-il)-6-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina;

6-[4-(2-Metoxi-etil)-piperidin-1-il-metil]-4-

morfolin-4-il-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina;

2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina;

5 4-Morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)tieno[2,3-d]pirimidina;

2-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etanol;

4-[6-(4-Isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrilo;

4-(4-Morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carbonitrilo;

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

15 Dimetilamida del ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-sulfónico;

Amida del ácido 4-{6-[4-(2-metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carboxílico;

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

Amida del ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carboxílico;

25

2-{4-[2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-N-metil-isobutiramida;

2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina;

4-(4-Morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-2-carbonitrilo;

4-{6-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo;

2-{4-[2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etanol;

4-{6-[4-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo;

2-{4-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-2-metilpropan-1-ol;

4-Morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina;

6-[4-(2-Metoxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina;

4-Morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)tieno[2,3-d]pirimidina;

4-Morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina;

2-(5-Fluoro-1H-indol-1-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina;

5 4-(4-Morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-2-carbonitrilo;

Amida del ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico;

1-Butoxi-3-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-propan-2-ol;

6-(*cis*-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

{1-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-dimetil-
15 amina;

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

1-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]piperidin-4-ilamina;

20 2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;

{1-[2-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-dimetil-
amina;

25 {1-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-

tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-dimetil-
amina;

2-{4-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-
tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-
5 isobutiramida;

{1-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-
tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-il}-dimetil-
amina;

2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-((S)-3-isopropil-
10 piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

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

3-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-
d]pirimidin-6-ilmetil]piperazin-1-il}-propan-1-ol;

15 3-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-
d]pirimidin-6-ilmetil]piperazin-1-il}-propionitrilo;

2-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-
d]pirimidin-6-ilmetil]piperazin-1-il}-acetamida;

1-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-
20 d]pirimidin-6-ilmetil]piperazin-1-il}-propan-2-ol;

3-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-
d]pirimidin-6-il-metil]-piperazin-1-il}-propionamida;

6-(4-Ciclobutilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1H-
indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

25 N-Ciclopropil-2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-

il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-acetamida;

6-[4-(2,6-Dicloro-piridin-4-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

5 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-propil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2d]pirimidina;

1-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona;

10 2-(1H-Indol-4-il)-6-(4-isobutil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2d]pirimidina;

2-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]piperazin-1-il}-etilamina;

15 Dietil-(2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etil)-amina;

6-(4-Etil-piperazin-1-il-metil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

2-(1H-Indol-4-il)-6-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

20 2-(1H-Indol-4-il)-6-(3-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

6-(3,5-Dimetil-piperidin-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

25 6-(2-Etil-piperidin-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

- {1-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-il}-metanol;
- 2-(1H-Indol-4-il)-6-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 5 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidina;
- 4-{4-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]piperazin-1-il}-butironitrilo;
- 10 d]pirimidin-6-ilmetil]piperazin-1-il}-butironitrilo;
- 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(1H-Indol-4-il)-6-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 15 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidina;
- {1-[2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-metanol;
- 2-(1H-Indol-4-il)-6-{4-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-piperazin-1-ilmetil}-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 20 d]pirimidina;
- 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(1H-Indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-
- 25

d]pirimidina;

6-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

6-(cis-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

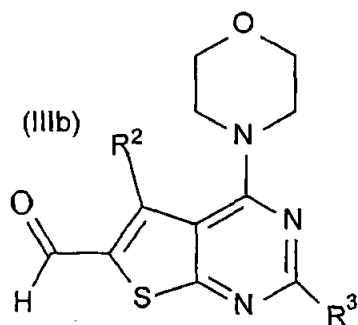
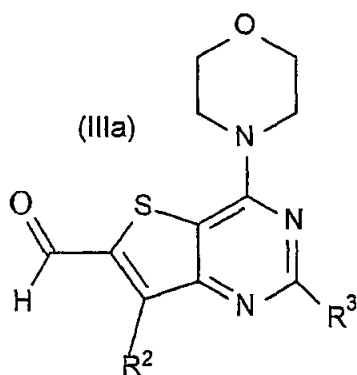
6-(cis-3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

{1-[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-metil-amina;

10 y

2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-((R)-3-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

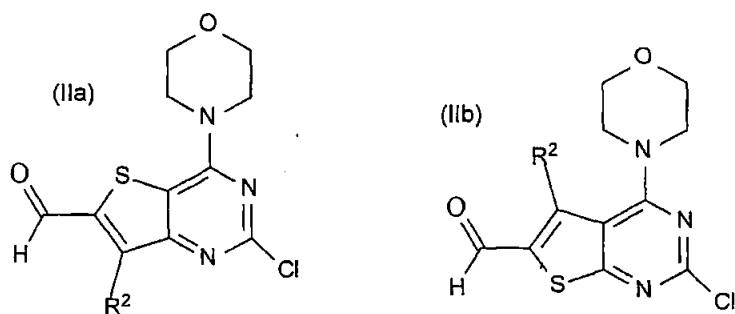
7. Un proceso para producir un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende tratar un compuesto de la fórmula (IIIa) o (IIIb):



en donde X, R² y R³ son como se definen en la reivindicación 1, con una amina de la fórmula NHR⁴R⁵ en la cual R⁴ y R⁵ son

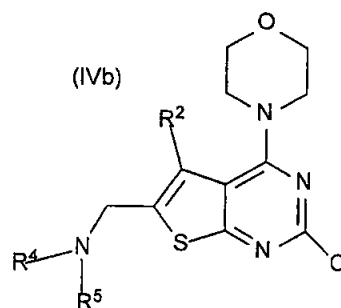
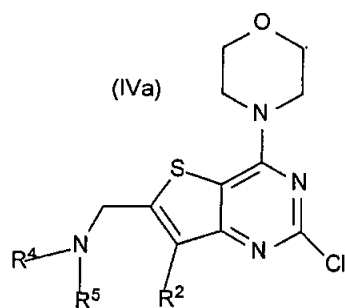
como se definen en la reivindicación 1, en la presencia de un agente reductor adecuado.

8. Un proceso de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque además comprende el compuesto de la fórmula (IIIa) o (IIIb) al tratar un compuesto de la fórmula (IIa) o (IIb):



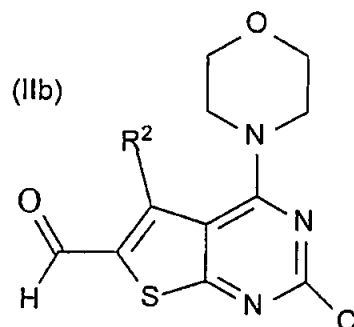
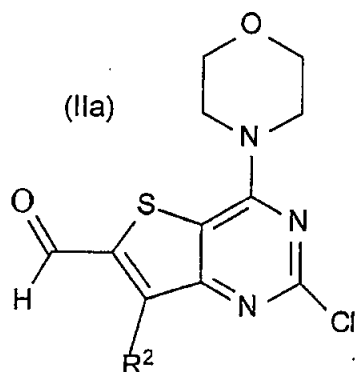
en donde R^2 es de conformidad con la reivindicación 1, con un ácido borónico o éster del mismo de la fórmula $R^3B(OR^{15})_2$, en la cual R^3 es de conformidad con la reivindicación 1 y cada R^{15} es H o C_1 - C_6 alquilo o los dos grupos OR^{15} forman, junto con el átomo de boro al cual están unidos, un grupo de éster de pinacolato-boronato, en la presencia de un catalizador de Pd.

9. Un proceso para producir un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende tratar un compuesto de la fórmula (IVa) o (IVb):



en donde R^2 , R^4 y R^5 es de conformidad con la reivindicación 1, con un ácido borónico o éster del mismo de la fórmula $R^3B(OR^{15})_2$, en la cual R^3 es de conformidad con la
 5 reivindicación 1 y cada R^{15} es H o C_1 - C_6 alquilo o los dos grupos OR^{15} forman, junto con el átomo de boro al cual están unidos, un grupo de éster de pinacolato-boronato, en la presencia de un catalizador de Pd.

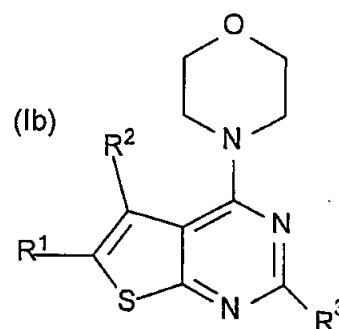
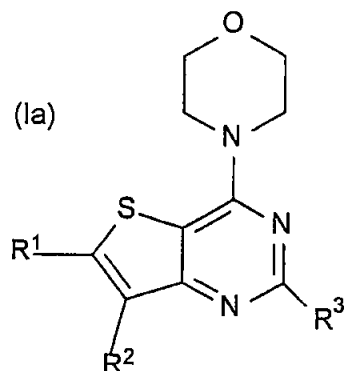
10 10. Un proceso de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque además comprende producir el compuesto de la fórmula (IVa) o (IVb) al tratar un compuesto de la fórmula (IIa) o (IIb):



en donde R^2 es como se definen en la reivindicación 1, con una
 15 amina de la fórmula NHR^4R^5 en la cual R^4 y R^5 son como se

definen en la reivindicación 1, en la presencia de un agente reductor adecuado.

11. Un proceso para producir una sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende tratar una tienopirimidina de la fórmula (Ia) o (Ib):



en donde R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, con un ácido adecuado en un solvente adecuado.

12. Un proceso de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el ácido se selecciona de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico.

13. Un proceso de conformidad con la reivindicación 11 ó 12, caracterizado porque el ácido se selecciona de ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico.

5 14. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y como un ingrediente activo, compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

10 15. Una composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque se formula para administración oral.

16. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, para el uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

15 17. Uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno que surge de crecimiento, función o comportamiento celular anormal.

20 18. Uso según la reivindicación 17, en donde el crecimiento, función o comportamiento celular anormal está asociado con PI3-cinasa.

19. Uso según la reivindicación 18, en donde la PI3-cinasa es p110-delta.

25 20. Uso según la reivindicación 17, 18 ó 19, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona de trastornos

inmunitarios, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos del metabolismo/endocrinos y trastornos neurológicos.

21. Un método para tratar una enfermedad o trastorno
5 que surge de crecimiento, función o comportamiento celular anormal, caracterizado porque comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

22. Un método de conformidad con la reivindicación
10 21, caracterizado porque el crecimiento, función o comportamiento celular anormal se asocia con PI3-cinasa.

23. Un método de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque la PI3-cinasa es P110 delta.

24. Un método de conformidad con la reivindicación
15 21, 22 ó 23, caracterizado porque la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste de trastornos inmunitarios, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos del metabolismo/endocrinos y trastornos neurológicos.

20 25. Un proceso para producir una composición farmacéutica, proceso caracterizado porque comprende combinar un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 con un portador farmacéuticamente aceptable.

26. Un kit para tratar una condición mediada por
25 PI3K, caracterizado porque comprende:

(a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1; e

(b) instrucciones para el uso.

5 27. Un kit de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque además comprende una segunda composición farmacéutica, en donde la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto que tiene actividad en el tratamiento de trastornos inmunitarios, enfermedad
10 cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos del metabolismo/endocrinos o trastornos neurológicos.

 28. Un kit de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque además comprende instrucciones para administración simultánea, secuencial o separada de la primera
15 y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente en necesidad del mismo.

 29. Un kit de conformidad con la reivindicación 27 ó 28, caracterizado porque la primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en recipientes separados.

20 30. Un kit de conformidad con la reivindicación 27 ó 28, caracterizado porque la primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en el mismo recipiente.

 31. Un producto, caracterizado porque comprende:

 (a) un compuesto de conformidad con la
25 reivindicación 1; y

(b) un compuesto que tiene actividad en el tratamiento de trastornos inmunitarios, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos de metabolismo/endocrinos o trastornos neurológicos para 5 administración separada, simultánea o secuencial en el tratamiento profiláctico o terapéutico de trastornos inmunitarios, enfermedad cardiovascular, infección viral, inflamación, trastornos de metabolismo/endocrinos o trastornos neurológicos.



No. 08-116345- -00000-0000

Fecha: 2008-10-30 16:18:22 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 293



Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 29
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

Firma Responsable _____

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F. HOFFMANN - LA ROCHE A.G.

REFERENCIA	Radicación No.	8 116345
	Solicitud internacional	PCT/GB2007/001504
	Fecha inicio fase nacional	26/11/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 1 5 5 4 6

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 05 DIC. 2008
adpall