SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SIC

CSA850359

PCT

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

E[illegible]SE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** 09-70151

54. **TITULO** COMPUESTOS INHIBIDORES DE FOSFOINOSÍTIDO 3-QUINASAS Y MÉTODOS DE USO

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** GENENTECH, INC. y PIRAMED LIMITED

DOMICILIO SAN FRANCISCO, CA, US y BERKSHIRE, GB

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 1/2

PETITORIO

AS: 110.701

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-070151- -00000-0000
Fecha: 2009-07-07 16:55:23 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 468

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: **GENENTECH, INC. and PIRAMED LIMITED** Dirección: 1 Dna Way, South San Francisco, California 94080, US; 957 Buckingham Avenue, Slough Berkshire SL1 4NL, GB Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Gran Bretaña Lugar de Constitución: Estados Unidos de América y Gran Bretaña Teléfono: Fax: E-mail	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 80.410.337 TP 57492
4 INVENTOR (ES) (72)	**Nombre:** Tracy BAYLISS, Irina CHUCKOWREE, Adrian FOLKES, Sally OXENFORD, Nan Chi WAN, Georgette CASTANEDO, Richard GOLDSMITH, Janet GUNZNER, Tim HEFFRON, Simon MATHIEU, Alan OLIVERO, Steven STABEN, Daniel P. SUTHERLIN, Bing-Yan ZHU. **Dirección:** 957 Buckingham Avenue, Slough Berkshire SL1 4NL, GB; 957 Buckingham Avenue, Slough Berkshire SL1 4NL, GB; 957 Buckingham Avenue, Slough Berkshire SL1 4NL, GB; 957 Buckingham Avenue, Slough Berkshire SL1 4NL, GB; c/o Genentech, Inc. 1 Dna Way, South San Francisco, California 94080, EU; c/o Genentech, Inc. 1 Dna Way, South San Francisco, California 94080, EU; c/o Genentech, Inc. 1 Dna Way, South San Francisco, California 94080, EU; c/o Genentech, Inc. 1 Dna Way, South San Francisco, California 94080, EU; c/o Genentech, Inc. 1 Dna Way, South San Francisco, California 94080, EU; c/o Genentech, Inc. 1 Dna Way, South San Francisco, California 94080, EU; c/o Genentech, Inc. 1 Dna Way, South San Francisco, California 94080, EU (Respectivamente). **Nacionalidad o Domicilio:** Gran Bretaña y Estados Unidos de América.	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/086543 Fecha 05-12-2007
Publicación Internacional No WO 2008/070740 A1 Fecha 12-06-2008

6 Título (54): **COMPUESTOS INHIBIDORES DE FOSFOINOSÍTIDO 3-QUINASAS Y MÉTODOS DE USO**

7 Clasificación Internacional (51): _____

8 Prioridad SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	07-12-2006	60/873,448
US	03-10-2007	60/977,257

9 Comprobante de pago No. 09-36.500; 09-31.051 **Fecha** 06-07-2009

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $ 540.000
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del éxamen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- [ ] Traducción de 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.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [ ] Otros: Tarjeta de Propietarios
  Documentos PCT
- [x] Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de Reivindicaciones adicionales $ 500.000 (20* $25.000)

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

110701 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 36,500
FECHA : MAYO 18 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-070151- -00000-0000
Fecha: 2009-07-07 16:55:23 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 468

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	104946100	15/05/2009	32,585,880.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		540,000.00
		TOTAL :	$	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

110 701 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-070151- -00000-0000

Fecha: 2009-07-07 16:55:23 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 468

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 31,051
FECHA : ABRIL 24 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	104946063	22/04/2009	25,421,080.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	500,000.00
			TOTAL : $	500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2007/086543

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert, J.
VIKSNINS HARRIS & PADYS PLLP
P.O. Box 111098
St. Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
19 June 2009 (19.06.2009)

Applicant's or agent's file reference
01005.013WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/086543

International filing date *(day/month/year)*
05 December 2007 (05.12.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
CHUCKOWREE, Irina
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
CHUCKOWREE, Irina
957 Buckingham Avenue
Slough Berkshire SL1 4NL
United Kingdom

State of Nationality: MU
State of Residence: GB
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 95

Authorized officer
Faust Céline
e-mail pt04.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 04

6

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2007/086543

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert, J.
VIKSNINS HARRIS & PADYS PLLP
P.O. Box 111098
St. Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
19 June 2009 (19.06.2009)

Applicant's or agent's file reference
01005.013WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/086543

International filing date *(day/month/year)*
05 December 2007 (05.12.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
ZHU, Bing-Yan
135 Lois Lane
Palo Alto, California 94303
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
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
ZHU, Bing-Yan
c/o Genentech, Inc.
1 DNA Way, MS-4919
South San Francisco, CA 9408
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 95

Authorized officer
Faust Céline
e-mail pt04.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 04

7

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2007/086543

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert, J.
VIKSNINS HARRIS & PADYS PLLP
P.O. Box 111098
St. Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 19 June 2009 (19.06.2009)	
Applicant's or agent's file reference 01005.013WO1	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2007/086543	International filing date *(day/month/year)* 05 December 2007 (05.12.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
SUTHERLIN, Daniel, P. 820 Maple Avenue South San Francisco, CA 94080 United States of America	US	US
	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	State of Nationality	State of Residence
SUTHERLIN, Daniel, P. c/o Genentech, Inc. 1 DNA Way, MS-4919 South San Francisco, CA 94080 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 95	Authorized officer Faust Céline e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04

8

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2007/086543

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert, J.
VIKSNINS HARRIS & PADYS PLLP
P.O. Box 111098
St. Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
19 June 2009 (19.06.2009)

Applicant's or agent's file reference
01005.013WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/086543

International filing date *(day/month/year)*
05 December 2007 (05.12.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
OLIVERO, Alan
680 Highland Avenue
Half Moon Bay, California 94019
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
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
OLIVERO, Alan
c/o Genentech, Inc.
1 DNA Way, MS-4919
South San Francisco, CA 94080
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 95

Authorized officer
Faust Céline
e-mail pt04.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 04

Form PCT/IB/306 (January 2009) I/D3IVW7R40

9

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2007/086543

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert, J.
VIKSNINS HARRIS & PADYS PLLP
P.O. Box 111098
St. Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 19 June 2009 (19.06.2009)	
Applicant's or agent's file reference 01005.013WO1	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2007/086543	International filing date *(day/month/year)* 05 December 2007 (05.12.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
HEFFRON, Tim 241 Cervantes Blvd. #6 San Francisco, California 94123 United States of America	US	US
	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	State of Nationality	State of Residence
HEFFRON, Tim c/o Genentech, Inc. 1 DNA Way, MS-49 South San Francisco, CA 9408023 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Faust Céline
Facsimile No. +41 22 338 89 95	e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04

Form PCT/IB/306 (January 2009) 1/D3IVV7810

10

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2007/086543

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert, J.
VIKSNINS HARRIS & PADYS PLLP
P.O. Box 111098
St. Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 19 June 2009 (19.06.2009)	
Applicant's or agent's file reference 01005.013WO1	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2007/086543	International filing date *(day/month/year)* 05 December 2007 (05.12.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
GOLDSMITH, Richard 2108 Coronet Blvd. Belmont, California 94002 United States of America	US	US
	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	State of Nationality	State of Residence
GOLDSMITH, Richard c/o Genentech, Inc. 1 DNA Way, MS-49 South San Francisco, CA 94080 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 95	Authorized officer Faust Céline e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04

Form PCT/IB/306 (January 2009) 1/D3IVVC8Q0

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2007/086543

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert, J.
VIKSNINS HARRIS & PADYS PLLP
P.O. Box 111098
St. Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 19 June 2009 (19.06.2009)	
Applicant's or agent's file reference 01005.013WO1	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2007/086543	International filing date *(day/month/year)* 05 December 2007 (05.12.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
CASTANEDO, Georgette 1320 Woodside Road Redwood City, California 94061 United States of America	US	US
	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	State of Nationality	State of Residence
CASTANEDO, Georgette c/o Genentech, Inc. 1 DNA Way, MS-49 South San Francisco, CA 94080 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 95	Authorized officer Faust Céline e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04

12

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2007/086543

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert, J.
VIKSNINS HARRIS & PADYS PLLP
P.O. Box 111098
St. Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
19 June 2009 (19.06.2009)

Applicant's or agent's file reference
01005.013WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/086543

International filing date *(day/month/year)*
05 December 2007 (05.12.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
MATHIEU, Simon
1501 Ralston Avenue
#203
Burlingame, California 94010
United States of America

State of Nationality: CA
State of Residence: US
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
MATHIEU, Simon
c/o Genentech, Inc.
1 DNA Way, MS-49
South San Francisco, CA 94080
United States of America

State of Nationality: CA
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 95

Authorized officer
Faust Céline
e-mail pt04.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 04

Form PCT/IB/306 (January 2009) 1/D3IVWUUU0

13

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2007/086543

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert, J.
VIKSNINS HARRIS & PADYS PLLP
P.O. Box 111098
St. Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*	
19 June 2009 (19.06.2009)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
01005.013WO1	
International application No.	International filing date *(day/month/year)*
PCT/US2007/086543	05 December 2007 (05.12.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
GUNZNER, Janet 2908 Pine Avenue Berkeley, California 94708 United States of America	US	US
	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	State of Nationality	State of Residence
GUNZNER, Janet c/o Genentech, Inc. 1 DNA Way, MS-49 South San Francisco, CA 94080 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Faust Céline
Facsimile No. +41 22 338 89 95	e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04

14

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2007/086543

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert, J.
VIKSNINS HARRIS & PADYS PLLP
P.O. Box 111098
St. Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
19 June 2009 (19.06.2009)

Applicant's or agent's file reference
01005.013WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/086543

International filing date *(day/month/year)*
05 December 2007 (05.12.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

HEFFRON, Tim
MATHIEU, Simon
OLIVERO, Alan
STABEN, Steven
SUTHERLIN, Daniel, P.
ZHU, Bing-Yan

State of Nationality | State of Residence

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

HEFFRON, Tim
MATHIEU, Simon
OLIVERO, Alan
STABEN, Steven
SUTHERLIN, Daniel, P.
ZHU, Bing-Yan

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:
The persons identified above are now recorded as applicants for the United States of America only and inventors for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 95

Authorized officer
Faust Céline
e-mail pt04.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 04

110701

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
12 June 2008 (12.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/070740 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 491/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/086543

(22) International Filing Date:
5 December 2007 (05.12.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/873,448	7 December 2006 (07.12.2006)	US
60/977,257	3 October 2007 (03.10.2007)	US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **PIRAMED LIMITED** [GB/GB]; 957 Buckingham Avenue, Slough Berkshire SL1 4NL (GB). **GENENTECH, INC.** [US/US]; 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990 (US).

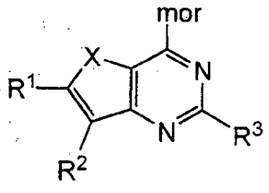
(71) Applicants and
(72) Inventors: **BAYLISS, Tracy** [GB/GB]; 957 Buckingham Avenue, Slough Berkshire SL1 4NL (GB). **CHUCK-OWREE, Irina** [GB/GB]; 957 Buckingham Avenue, Slough Berkshire SL1 4NL (GB). **FOLKES, Adrian** [GB/GB]; 957 Buckingham Avenue, Slough Berkshire SL1 4NL (GB). **OXENFORD, Sally** [GB/GB]; 957 Buckingham Avenue, Slough Berkshire SL1 4NL (GB). **WAN, Nan, Chi** [GB/GB]; 957 Buckingham Avenue, Slough Berkshire SL1 4NL (GB). **CASTANEDO, Georgette** [US/US]; 1320 Woodside Road, Redwood City, California 94061 (US). **GOLDSMITH, Richard** [US/US]; 2108 Coronet Blvd., Belmont, California 94002 (US). **GUNZNER, Janet** [US/US]; 2908 Pine Avenue, Berkeley, California 94708 (US). **HEFFRON, Tim** [US/US]; 241 Cervantes Blvd., #6, San Francisco, California 94123 (US). **MATHIEU, Simon** [CA/US]; 1501 Ralston Avenue, #203, Burlingame, California 94010 (US). **OLIVERO, Alan** [US/US]; 680 Highland Avenue, Half Moon Bay, California 94019 (US). **STABEN, Steven** [US/US]; 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990 (US). **SUTHERLIN, Daniel, P.** [US/US]; 820 Maple Avenue, South San Francisco, California 94080 (US). **ZHU, Bing-Yan** [US/US]; 135 Lois Lane, Palo Alto, California 94303 (US).

(74) Agents: **HARRIS, Robert. J.** et al.; P.O. Box 111098, Saint Paul, Minnesota 55111-1098 (US).

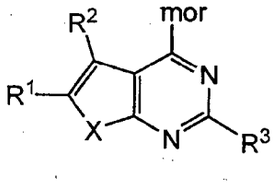
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,

[Continued on next page]

(54) Title: PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE



(Ic)



(Id)

(57) Abstract: Compounds of Formulas Ia-d where X is S or O, mor is a morpholine group, and R3 is a monocyclic heteroaryl group, and including stereoisomers, geometric isomers, tautomers, solvates, metabolites and pharmaceutically acceptable salts thereof, are useful for modulating the activity of lipid kinases including PI3K, and for treating disorders such as cancer mediated by lipid kinases. Methods of using compounds of Formula Ia-d for in vitro, in situ, and in vivo diagnosis, prevention or treatment of such disorders in mammalian cells, or associated pathological conditions, are disclosed. [Insert Formula Ic and Id]

WO 2008/070740 A1

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.

(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*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

17

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
12 de junio de 2008 (12.06.2008)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2008/070740 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 491/04 (2006.01) ***A61K 31/519*** (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01) ***A61P 35/00*** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) No. Solicitud Internacional:
PCT/US2007/086543

(22) Fecha de Presentación Internacional:
05 de diciembre de 2007 (05.12.2007)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
60/873,448 07 de diciembre de 2006 (07.12.2006) EU
60/977,257 03 de octubre de 2007 (03.10.2007) EU

(71) Solicitante *(para todos los países destinatarios con excepción de EU)*: **PIRAMED LIMITED** [GB/GB]; 957 Buckingham Avenue, Slough Berkshire SL1 4NL (GB). **GENENTECH, INC.** [EU/EU]; 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080 (EU).

(72) (75) Inventores, e Inventores/Solicitantes *(para US unicamente)*: **BAYLISS, Tracy** [GB/GB]; 957 Buckingham Avenue, Slough Berkshire SL1 4NL (GB). **CHUCKOWREE, Irina** [GB/GB]; 957 Buckingham Avenue, Slough Berkshire SL1 4NL (GB). **FOLKES, Adrian** [GB/GB]; 957 Buckingham Avenue, Slough Berkshire SL1 4NL (GB). **OXENFORD, Sally** [GB/GB]; 957 Buckingham Avenue, Slough Berkshire SL1 4NL (GB). **WAN, Nan, Chi** [GB/GB]; 957 Buckingham Avenue, Slough Berkshire SL1 4NL (GB). **CASTANEDO, Georgette** [US/US]; c/o Genentech, Inc. 1 Dna Way, South San Francisco, California 94080 (EU). **GOLDSMITH, Richard** [EU/EU]; c/o Genentech, Inc. 1 Dna Way, South San Francisco, California 94080 (EU). **GUNZNER, Janet** [EU/EU]; c/o Genentech, Inc. 1 Dna Way, South San Francisco, California 94080 (EU). **HEFFRON, Tim** [EU/EU]; c/o Genentech, Inc. 1 Dna Way, South San Francisco, California 94080 (EU). **MATHIEU, Simon** [EU/EU]; c/o Genentech, Inc. 1 Dna Way, South San Francisco, California 94080 (EU). **OLIVERO, Alan** [EU/EU]; c/o Genentech, Inc. 1 Dna Way, South San Francisco, California 94080 (EU). **STABEN, Steven** [EU/EU]; c/o Genentech, Inc. 1 Dna Way, South San Francisco, California 94080 (EU). **SUTHERLIN, Daniel, P.** [EU/EU]; c/o Genentech, Inc. 1 Dna Way, South San Francisco, California 94080 (EU). **ZHU, Bing-Yan** [EU/EU]; c/o Genentech, Inc. 1 Dna Way, South San Francisco, California 94080 (EU).

(74) Agente: HARRIS, Robert, J.; VIKSNINS HARRIS & PADYS PLLP, P.O. Box 111098, St. Paul, Minnesota 55111-1098 (EU).

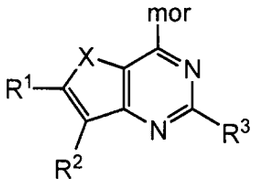
(81) Países designados *(a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, 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.

(84) Países designados *(a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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).

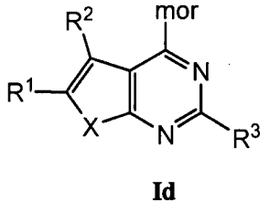
Publicado:

— *con el informe internacional de búsqueda y para ser nuevamente publicado al recibir dicho reporte.*
— *con el listado de secuencias como parte de la descripción publicada separadamente en forma electrónica y disponible bajo requerimiento de la Oficina Internacional.*

(54) Título: COMPUESTOS INHIBIDORES DE FOSFOINOSÍTIDO 3-QUINASAS Y MÉTODOS DE USO



Ic



Id

(57) Extracto: Compuestos de las Fórmulas Ia-d donde X es S u O, mor es un grupo morfolina, y R^3 es un grupo heteroarilo monocíclico, e incluyendo estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para modular la actividad de lípido quinasas incluyendo PI3K, y para tratar trastornos tal como cáncer mediado por lípido quinasas. Se divulgan métodos para usar los compuestos de Fórmula Ia-d para diagnóstico, prevención o tratamiento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de estos trastornos en células de mamíferos, o condiciones patológicas asociadas. [Inserte formula Ic e Id]

MEMORIA DESCRIPTIVA

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud no provisional presentada bajo 37 CFR §1.53(b), reclama el beneficio bajo 35 USC §119(e) de la solicitud provisional norteamericana US N° de serie 60/873.448 presentada el 7 diciembre de 2006, y la solicitud provisional norteamericana US N° de serie 60/977.257 presentada el 3 de octubre de 2007, cada una de las cuales se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

Campo de la invención

La invención se refiere en general a compuestos con actividad anticáncer y, más específicamente, a compuestos que inhiben la actividad de PI3 quinasa. La invención también se refiere a métodos para usar los compuestos para diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de células de mamíferos, o condiciones patológicas asociadas.

Antecedentes de la invención

Fosfatidilinositol (en adelante abreviado "PI") es uno de un número de fosfolípidos que se encuentran en las membranas celulares. En los últimos años, ha quedado claro que PI tiene un rol importante en la transducción de señales intracelulares. La señalización celular a través de fosfoinosítidos 3'-fosforilados ha sido implicada en una variedad de procesos celulares, por ejemplo transformación maligna, señalización de factores de crecimiento, inflamación e inmunidad (Rameh y colaboradores (1999) J. Biol Chem, 274:8347-8350). La enzima responsable de generar estos productos de señalización fosforilados, fosfatidilinositol 3-quinasa (también denominada PI3-quinasa o

PI3K), fue identificada originalmente en una actividad asociada con oncoproteínas virales y tirosina quinasas receptores de factores de crecimiento que fosforilan el fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el 3'-hidroxilo del anillo inositol (Panayotou y colaboradores (1992) Trends Cell Biol 2:358-60).

Las fosfoinosítido 3-quinasas (PI3K) son lípido quinasas que fosforilan los lípidos en el residuo 3-hidroxilo de un anillo inositol (Whitman y colaboradores (1988) Nature, 332:664). Los fosfolípidos 3-fosforilados (PIP3s) generados por las PI3-quinasas actúan como segundos mensajeros reclutando quinasas con dominios de unión a lípidos (incluyendo regiones de homología a plecstrina (PH)), tales como Akt y quinasa dependiente de fosfoinosítido 1 (PDK1). La unión de Akt a PIP3s de la membrana causa la translocación de Akt a la membrana plasmática, poniendo a Akt en contacto con PDK1 que es responsable de activar Akt. La fosfatasa supresora de tumores, PTEN, desfosforila PIP3 y por lo tanto actúa como un regulador negativo de la activación de Akt. Las PI3-quinasas Akt y PDK1 son importantes en la regulación de muchos procesos celulares, incluyendo la regulación del ciclo celular, proliferación, supervivencia, apoptosis y motilidad, y son componentes significativos de los mecanismos moleculares de enfermedades tales como cáncer, diabetes e inflamación inmune (Vivanco y colaboradores (2002) Nature Rev. Cancer 2:489; Phillips y colaboradores (1998) Cancer 83:41).

La principal isoforma de PI3-quinasa en el cáncer es la PI3-quinasa de Clase I, p110 α (alfa) (patentes norteamericanas US 5.824.492; US 5.846.824; US 6.274.327). Otras isoformas están implicadas en enfermedades cardiovasculares e inmunoinflamatorias (Workman P (2004) Biochem Soc Trans 32:393-396; Patel y colaboradores (2004) Proceedings of the American Association of

Cancer Research (Abstract LB-247) 95th Annual Meeting, March 27-31, Orlando, Florida, USA; Ahmadi K y Waterfield MD (2004) Encyclopedia of Biological Chemistry (Lennarz W J, Lane M D eds) Elsevier/Academic Press).

La ruta PI3 quinasa/Akt/PTEN es un blanco atractivo para el desarrollo de fármacos contra el cáncer, ya que se podría esperar que estos agentes inhiban la proliferación, reversen la represión de la apoptosis y superen la resistencia a agentes citotóxicos en las células cancerosas. Se ha informado de inhibidores de PI3 quinasas (Yaguchi y colaboradores (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556; patentes US 7.173.029; US 7.037.915; US 6.608.056; US 6.608.053; US 6.838.457; US 6.770.641; US 6.653.320; US 6.403.588; US 6.703.414; WO 97/15658; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO 2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; US 2003/158212; EP 1 417 976; US 2004/053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070).

Ciertos compuestos de tienopirimidina presentan unión a p110 alfa y actividad inhibidora de PI3 quinasa, e inhiben el crecimiento de las células cancerosas (patentes WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/0122410; WO 2007/127183; WO 2007/127175; US N° 11/789.423, "PHARMACEUTICAL COMPOUNDS", Chuckowree y colaboradores, fecha de presentación 24 de abril de 2007; US N° de serie 60/873.422, "PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF

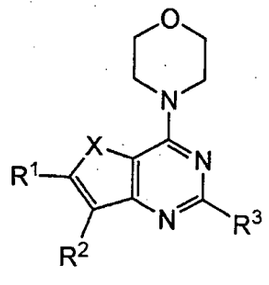
USE", Castanedo y colaboradores, fecha de presentación 7 de diciembre de 2006).

Resumen de la invención

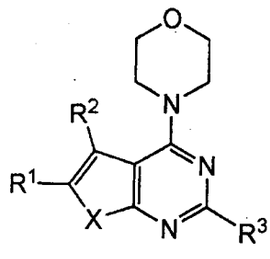
La invención se refiere en general a compuestos de tienopirimidina y furanopirimidina 2-heteroarilo monocíclico, 4-morfolino sustituidos con actividad anticáncer, y más específicamente con actividad inhibidora de PI3 quinasa. Ciertos trastornos hiperproliferativos se caracterizan por la modulación de la función de PI3 quinasa, por ejemplo por mutaciones o sobre-expresión de las proteínas. En consecuencia, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tal como el cáncer. Los compuestos pueden inhibir el crecimiento tumoral en mamíferos y pueden ser útiles para tratar a pacientes humanos con cáncer.

La invención también se refiere a métodos para usar los compuestos para diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de células de mamíferos, organismos o condiciones patológicas asociadas.

Más específicamente, un aspecto de la invención proporciona compuestos de tienopirimidina (X = S) y furano-pirimidina (X = O) 2-heteroarilo monocíclico, 4-morfolino sustituidos de las Fórmulas Ia y Ib:

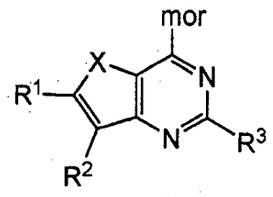


Ia

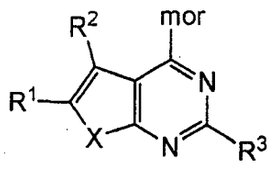


Ib

y las Fórmulas Ic y Id:



Ic



Id

y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los grupos R^1, R^2, R^3 y mor son como se definen aquí.

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

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de PI3 quinasa, que comprenden poner en contacto una PI3 quinasa con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto de Fórmula Ia-d, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno modulado por PI3 quinasas, que comprenden administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula Ia-d, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente

aceptable del mismo. Los ejemplos de estas enfermedades, condiciones y trastornos incluyen, pero no están limitados a, trastornos hiperproliferativos (por ejemplo cáncer, incluyendo melanoma y otros cánceres de la piel), neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña, enfermedades neuro-traumáticas, accidente cerebrovascular, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedades virales, enfermedades autoinmunes, ateroesclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, enfermedades relacionadas con hormonas, condiciones asociadas con trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos destructivos del hueso, trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas, condiciones asociadas con muerte celular, agregación de plaquetas inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (CML), enfermedad hepática, condiciones inmunes patológicas que involucran la activación de células T, y trastornos del SNC.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para prevenir o tratar un trastorno hiperproliferativo, que comprenden administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula Ia-d, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que tienen propiedades anti-hiperproliferativas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para usar un compuesto de esta invención para tratar una enfermedad o condición modulada por PI3 quinasa en un mamífero.

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

Otro aspecto de la invención incluye kits que comprenden un compuesto de Fórmula Ia-d, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, un contenedor, y opcionalmente una etiqueta o inserto del envase que indica un tratamiento.

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

Otro aspecto de la invención incluye nuevos intermediarios útiles para preparar los compuestos de Fórmula Ia-d.

Ventajas adicionales y características novedosas de esta invención serán divulgadas en parte en la descripción que sigue, y en parte se pondrán de manifiesto a los expertos en el arte al examinar la siguiente memoria, o pueden llegar a conocerse por la práctica de la invención. Las ventajas de la invención pueden ser materializadas y logradas por medio de instrumentos, combinaciones, composiciones y métodos particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de ejemplos de modalidades

Se hará referencia ahora en detalle a ciertas modalidades de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. A pesar de que la invención será descrita en conjunto con las modalidades enumeradas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a esas modalidades. Por el contrario, la invención está destinada a cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del ámbito de la presente invención definida por las reivindicaciones. Un experto en el arte reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a

los descritos aquí, que podrían ser usados en la práctica de la presente invención. La presente invención de ninguna manera está limitada a los métodos y materiales descritos. En el caso en que uno o más documentos de la literatura, patentes y materiales similares incorporados difieran o se contradigan con esta solicitud, incluyendo pero no limitado a términos definidos, uso de los términos, técnicas descritas o similares, esta solicitud mandará.

Definiciones

Los términos "alquilo" y "alquil", como se usan aquí, se refieren a un radical hidrocarbonado monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono (C_1-C_{12}), donde el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más de los sustituyentes que se describen más abajo. En otra modalidad, un radical alquilo tiene uno a ocho átomos de carbono (C_1-C_8), o uno a seis átomos de carbono (C_1-C_6). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)-CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2-CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo

$(-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2)$, 3,3-dimetil-2-butilo $(-CH(CH_3)C(CH_3)_3)$, 1-heptilo, 1-octilo y similares.

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono (C_2-C_8) con al menos un sitio de insaturación, o sea un doble enlace carbono-carbono sp^2, donde el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos aquí, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, etilenilo o vinilo $(-CH=CH_2)$, alilo $(-CH_2CH=CH_2)$ y similares.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono (C_2-C_8) con al menos un sitio de insaturación, o sea un triple enlace carbono-carbono sp, donde el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos aquí. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, etinilo $(-C\equiv CH)$, propinilo (propargilo, $-CH_2C\equiv CH$) y similares.

Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo no aromático monovalente, saturado o parcialmente insaturado, que tiene 3 a 12 átomos de carbono (C_3-C_{12}) como un anillo monocíclico o 7 a 12 átomos de carbono como un anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen 7 a 12 átomos pueden estar dispuestos, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] ó [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 ó 10 átomos del anillo pueden estar dispuestos como un sistema biciclo [5,6] ó [6,6], o como sistemas con puente tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]-nonano. Los ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen, pero

no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y similares.

"Arilo" significa un radical hidrocarbonado aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono (C_6-C_{20}), derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono único de un sistema de anillo aromático original. Algunos grupos arilo están representados en las estructuras de ejemplo como "Ar". Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado con un anillo carbocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no están limitados a, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos aquí.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se usan aquí en forma intercambiable y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (o sea, con uno o más dobles y/o triples enlaces dentro del anillo) de 3 a 20 átomos del anillo, donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, y los átomos del anillo restantes son C, donde uno o más átomos del anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos más abajo. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene 3 a 7 miembros del anillo (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S) o un biciclo que tiene 7 a 10

miembros del anillo (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] ó [6,6]. Los heterociclos se describen en Paquette, Leo A., "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularmente Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta el presente), en particular Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. "Heterociclilo" también incluye radicales donde los radicales heterociclo están fusionados con un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no están limitados a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinil-imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, azabiciclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo, quinolizinilo y N-piridil ureas. Especies espiro también están incluidas dentro del alcance de esta definición. Ejemplos de un grupo heterocíclico donde 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con especies oxo (=O) son pirimidinonilo y 1,1-dioxotiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en la presente están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos aquí.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical

aromático monovalente de anillos de 5, 6 ó 7 miembros, e incluye sistemas de anillos fusionados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-20 átomos, conteniendo uno o más heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos aquí.

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

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos

o heteroarilos unidos por nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol o β-carbolina.

El término "heteroarilo monocíclico" (MoHy) se refiere a un radical heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros, sustituido o no sustituido, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados entre N, O y S. El heteroarilo monocíclico puede estar unido a la posición C-2 del anillo pirimidina de acuerdo con las Fórmulas Ia-d, en cualquier átomo de carbono (enlazado por carbono) o de nitrógeno (enlazado por nitrógeno) del grupo heteroarilo monocíclico R^3. Los radicales heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no están limitados a: 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-triazolilo, 1-triazolilo, 5-tetrazolilo, 1-tetrazolilo y 2-tetrazolilo. Los heteroarilos monocíclicos están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos aquí.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto a tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, donde el objetivo es prevenir o retardar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o expansión del cáncer. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados

incluyen, pero no están limitados a, alivio de los síntomas, disminución del grado de la enfermedad, estado de enfermedad estabilizado (o sea, no empeorando), retardo o mayor lentitud del avance de la enfermedad, mejora o mitigación del estado de enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Quienes necesitan tratamiento incluyen aquéllos que ya tienen la condición o trastorno y también aquéllos propensos a tener la condición o trastorno o aquéllos en los cuales la condición o trastorno debe ser prevenida.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, condición o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular, o (iii) previene o retarda la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular descrito aquí. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (o sea, retardar en algún grado y de preferencia detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (o sea, retardar en algún grado y de preferencia detener) la metástasis del tumor; inhibir en algún grado el crecimiento del tumor; y/o aliviar en algún grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida que el fármaco pueda prevenir el crecimiento y/o matar las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, la eficacia puede ser medida, por ejemplo, evaluando el tiempo de progresión de la enfermedad (TTP, su sigla en inglés) y/o determinando la tasa de respuesta (RR, su sigla en

inglés).

Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren a, o describen, la condición fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no están limitados a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o malignidades linfoides. Ejemplos más particulares de estos cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, su sigla en inglés), adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer hepático, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de las glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer vulvar, cáncer tiroídeo, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma del pene, y también cáncer de cabeza y cuello.

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), sunitib (SUTENT®, Pfizer/Sugen), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), finasunate (VATALANIB®, Novartis), oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), leucovorin, rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SCH 66336), sorafenib (NEXAVAR, Bayer Labs) y gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478,

agentes alquilantes tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclofosfamida; alquilsulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocuona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilmelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilmelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucil, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, óxido de mecloretamina clorhidrato, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enedina (por ejemplo, calicheamicina, especialmente calicheamicina gamma1I y calicheamicina omegaI1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tal como clodronato; una esperamicina; y también el cromóforo de neocarzinoestatina y cromóforos de antibióticos de la cromoproteína enedina relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMICINA® (doxorrubicina), morfolino-doxorrubicina, cianomorfolinodoxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y deoxidoxorrubicina), epirrubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tal como mitomicina C,

ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotane, trilostane; rellenador de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; aldofosfamida glicósido; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucid; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tal como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinosida ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (libre de Cremophor), formulaciones en nanopartículas modificadas con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg,

Illinois), y TAXOTERE® (docetaxel, doxetaxel; Sanofi-Aventis); clorambucil; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tal como ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

También están incluidos en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal sobre los tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs, su sigla en inglés), incluyendo por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas adrenales, por ejemplo 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolide y goserelina; y también troxacitabina (un análogo de 1,3-dioxolano nucleósido citosina); (iv) inhibidores de proteína quinasas; (v) inhibidores de lípido quinasas; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente aquéllos que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, por ejemplo PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como

inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas para terapia génica, por ejemplo ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

El término "profármaco", como se usa en esta solicitud, se refiere a un precursor o forma derivada de un compuesto de la invención que puede ser menos citotóxico para las células en comparación con el compuesto o fármaco original, y es capaz de ser enzimática o hidrolíticamente activado o convertido en la forma original más activa. Véase, por ejemplo, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy", Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986), y Stella y colaboradores, "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery", *Directed Drug Delivery*, Borchardt y colaboradores., (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985). Los profármacos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptidos, profármacos modificados por D-amino ácidos, profármacos glicosilados, profármacos que contienen β-lactamas, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituida, profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituida, 5-fluorocitosina y otros profármacos de 5-fluorouridina que pueden ser convertidos en el fármaco libre citotóxico más activo. Los ejemplos de fármacos citotóxicos que pueden ser derivatizados a una forma de profármaco para el uso en esta invención incluyen, pero no están limitados a, compuestos de la invención y agentes quimioterapéuticos tales como los descritos más arriba.

Un "metabolito" es un producto obtenido mediante el metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden ser identificados usando técnicas de rutina conocidas en el arte, y sus actividades pueden ser determinadas usando pruebas tales como las descritas aquí. Estos productos pueden resultar por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto administrado. En consecuencia, la invención incluye metabolitos de los compuestos de la invención, incluyendo compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero, por un período de tiempo suficiente para proporcionar un producto metabólico del mismo.

Un "liposoma" es una pequeña vesícula compuesta de diversos tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensoactivos que es útil para la entrega de un fármaco (tal como los inhibidores de PI3 quinasas divulgados aquí y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico) a un mamífero. Los componentes del liposoma están dispuestos comúnmente en una formación de bicapas, similar a la disposición de los lípidos en las membranas biológicas.

El término "inserto del envase" se usa para referirse a instrucciones habitualmente incluidas en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información acerca de las indicaciones, uso, dosificación, administración, contra-indicaciones y/o advertencias referentes al uso de estos productos terapéuticos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición con el compañero que es su imagen especular, en tanto que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse con el compañero que es su imagen especular.

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

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares una de la otra. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares uno del otro que no se pueden superponer.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas aquí generalmente siguen a S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo pero no limitadas a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, y también sus mezclas tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, o sea, tienen la capacidad de hacer rotar el plano de la luz polarizada. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o *R* y *S*, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l ó (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación del plano de la luz

polarizada por el compuesto, donde (-) ó l significa que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) ó d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes especulares uno del otro. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de estos isómeros frecuentemente se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede producirse cuando no ha habido estereoselección o estereo-especificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, exenta de actividad óptica.

El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por migración de un protón, tales como isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Los ejemplos de sales incluyen, pero no están limitados a, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (o

sea, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede involucrar la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier especie orgánica o inorgánica que estabiliza la carga en el compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Luego, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

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

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo el tratamiento del ácido libre con una base orgánica o inorgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal

alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero no están limitados a, sales orgánicas derivadas de amino ácidos tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que constituyen una formulación, y/o el mamífero que está siendo tratado con la misma.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de solvente con un compuesto de la invención. Los ejemplos de solventes que forman solvatos incluyen, pero no están limitados a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de solvente es agua.

El término "grupo protector" se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras se hacen reaccionar otros grupos funcionales del compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxi" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxi que bloquea o protege la funcionalidad hidroxi. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. Un

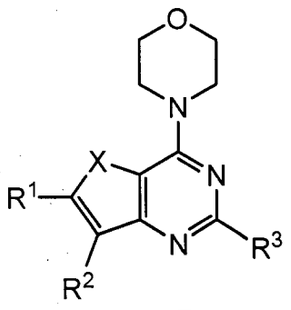
"grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores de carboxi comunes incluyen fenilsulfonil-etilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)-etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenil-sulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 1991.

Los términos "compuesto de esta invención", "compuestos de la presente invención" y "compuestos de Fórmula Ia-d" incluyen compuestos de las Fórmulas Ia-d y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

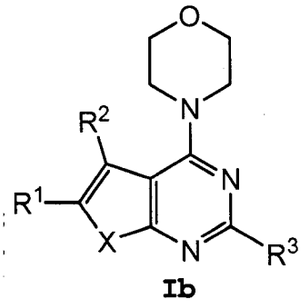
El término "mamífero" incluye, pero no está limitado a, humanos, ratones, ratas, cobayos, monos, perros, gatos, caballos, vacas, cerdos y ovejas.

COMPUESTOS INHIBIDORES DE PI3 QUINASA

La presente invención proporciona compuestos de 4-morfolino tienopirimidina y furanopirimidina y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, condiciones y/o trastornos modulados por PI3 quinasas. Más específicamente, la presente invención proporciona compuestos de las Fórmulas Ia y Ib.



Ia

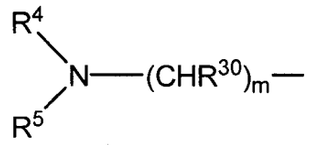


Ib

y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

X es O ó S;

R^1 es un grupo de fórmula:



R^2 es seleccionado entre H, F, Cl, Br, I y C_1-C_6-alquilo;

R^3 es un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado entre piridilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, furanilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, donde el grupo heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CN, $-NR^{10}R^{11}$, $-OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-N(C(O)R^{11})_2$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{10}$, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, C_1-C_{12}alquilo y (C_1-C_{12}alquil)-OR^{10};

R^4 y R^5 forman, junto con el átomo de N al cual están unidos, un grupo seleccionado entre piperazina, piperidina, pirrolidina, oxazolidinona, morfolina, tiomorfolina, diazepano y 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano, cuyo grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CN, CF_3, $-NO_2$, oxo, $-C(=Y)R^{10}$, $-C(=Y)OR^{10}$, $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}SO_2R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)R^{10}$, $-NR^{12}C(=Y)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}SO_2R^{10}$, $=NR^{12}$, OR^{10}, $-OC(=Y)R^{10}$, $-OC(=Y)OR^{10}$, $-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-OS(O)_2(OR^{10})$, $-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$, $-OP(OR^{10})(OR^{11})$, SR^{10}, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2$-(C_1-C_6alquil)-$S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-S(O)(OR^{10})$, $-S(O)_2(OR^{10})$, $-SC(=Y)R^{10}$, $-SC(=Y)OR^{10}$, $-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$, C_1-C_{12}alquilo

opcionalmente sustituido, C_2-C_8alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_8alquinilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}-carbociclilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{20}heterociclilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{20}arilo opcionalmente sustituido y C_1-C_{20}heteroarilo opcionalmente sustituido;

o uno de R^4 y R^5 es C_1-C_6alquilo, $-(C_1$-C_6alquil$)_q$-(C_2-C_{20})- heterociclilo o $-(C_1$-C_6alquil$)_q$-OR^{10} y el otro es un grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o $-(alq)_q$-(C_2-C_{20})heterociclilo, donde dicho grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano o heterociclilo es no sustituido o sustituido por C_1-C_6alquilo, $-(C_1$-C_6alquil$)_q$-OR^{10} ó $-S(O)_2R^{10}$;

R^{10}, R^{11} y R^{12} son independientemente H, C_1-C_{12}alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_{12}carbociclilo, C_2-C_{20}-heterociclilo, C_6-C_{20}arilo o C_1-C_{20}heteroarilo,

o R^{10} y R^{11}, junto con el nitrógeno al cual están unidos, opcionalmente forman un anillo heterocíclico C_3-C_{20} que opcionalmente contiene uno o más átomos del anillo adicionales seleccionados entre N, O ó S, donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre oxo, $(CH_2)_nOR^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, CF_3, F, Cl, Br, I, SO_2R^{10}, $C(=O)R^{10}$, $NR^{12}C(=Y)R^{11}$, $C(=Y)NR^{10}R^{11}$, C_1-C_{12}alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_{12}carbociclilo, C_2-C_2heterociclilo, C_6-C_{20}arilo y C_1-C_{20}heteroarilo;

R^{14} y R^{15} son independientemente seleccionados entre H, C_1-C_{12}alquilo o $-(CH_2)_n$-arilo,

o R^{14} y R^{15}, junto con los átomos con los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico C_3-C_{12} saturado o parcialmente insaturado;

R^{30} es H o C_1-C_6alquilo;

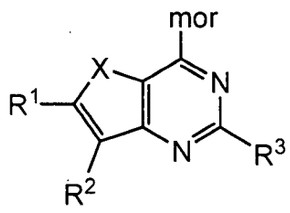
Y es O, S ó NR^{12};

cada q es independientemente 0 ó 1;

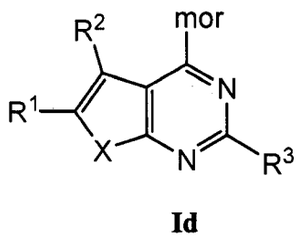
m es 0 ó 1;

r es 0 ó 1.

La presente invención también proporciona compuestos de las Fórmulas Ic y Id:



Ic

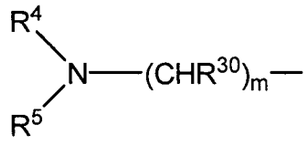


Id

y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

X es O ó S;

R^1 es un grupo de fórmula:



R^2 es seleccionado entre H, F, Cl, Br, I, C_6-C_{20}arilo, C_1-C_{20}heteroarilo, C_1-C_6alquilo, C_2-C_8alquenilo y C_2-C_8alquinilo;

R^3 es un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado entre piridilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, furanilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, donde el grupo heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CN, $-NR^{10}R^{11}$, $-OR^{10}$,

$-C(O)R^{10}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-N(C(O)R^{11})_2$, $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{10}$, $-NO_2$, SR^{10}, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, C_6-C_{20}aril, C_1-C_{12}alquilo y (C_1-C_{12}alquil)-OR^{10};

R^4 y R^5 forman, junto con el átomo de N al cual están unidos, un grupo seleccionado entre piperazina, piperidina, pirrolidina, oxazolidinona, morfolina, tiomorfolina, diazepano y 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano, cuyo grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CN, CF_3, $-NO_2$, oxo, $-C(=Y)R^{10}$, $-C(=Y)OR^{10}$, $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}SO_2R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)R^{10}$, $-NR^{12}C(=Y)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}SO_2R^{10}$, $=NR^{12}$, OR^{10}, $-OC(=Y)R^{10}$, $-OC(=Y)OR^{10}$, $-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-OS(O)_2(OR^{10})$, $-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$, $-OP(OR^{10})(OR^{11})$, SR^{10}, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2$-(C_1-C_6alquil)-$S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-S(O)(OR^{10})$, $-S(O)_2(OR^{10})$, $-SC(=Y)R^{10}$, $-SC(=Y)OR^{10}$, $-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$, C_1-C_{12}alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_{12}-carbociclilo, C_2-C_{20}heterociclilo, C_6-C_{20}arilo y C_1-C_{20}heteroarilo;

o uno de R^4 y R^5 es C_1-C_6alquilo, $-(C_1$-C_6alquil$)_q$-(C_2-C_{20})-heterociclilo o $-(C_1$-C_6alquil$)_q$-OR^{10} y el otro es un grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano, -(C_1-C_6alquil)-(C_2-C_{20})heterociclilo o -(C_1-C_6alquil)-(C_1-C_{20})heteroarilo, donde dicho grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano, heterociclilo o heteroarilo es no sustituido o sustituido por C_1-C_6alquilo, $-(C_1$-C_6alquil$)_q$-OR^{10} ó -$S(O)_2R^{10}$;

R^{10}, R^{11} y R^{12} son independientemente H, C_1-C_{12}alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_{12}carbociclilo, C_2-C_{20}-heterociclilo, C_6-C_{20}arilo o C_1-C_{20}heteroarilo,

o R^{10} y R^{11}, junto con el nitrógeno al cual están unidos, opcionalmente forman un anillo heterocíclico C_3-C_{20} que opcionalmente contiene uno o más átomos del anillo adicionales

seleccionados entre N, O ó S, donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre oxo, $(CH_2)_nOR^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, CF_3, F, Cl, Br, I, SO_2R^{10}, $C(=O)R^{10}$, $NR^{12}C(=Y)R^{11}$, $C(=Y)NR^{10}R^{11}$, C_1-C_{12}alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_{12}carbociclilo, C_2-C_{20}heterociclilo, C_6-C_{20}arilo y C_1-C_{20}heteroarilo;

R^{14} y R^{15} son independientemente seleccionados entre H, C_1-C_{12}alquilo o $-(CH_2)_n$-arilo,

o R^{14} y R^{15}, junto con los átomos con los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico C_3-C_{12} saturado o parcialmente insaturado;

R^{30} es H o C_1-C_6alquilo;

mor es un grupo morfolina opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, $-C(C_1$-C_6alquil$)_2NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{10}R^{11}$, $-C(R^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y)R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}S(O)_2R^{10}$, $-CH(OR^{10})R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-C(=Y)R^{10}$, $-C(=Y)OR^{10}$, $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-C(=Y)NR^{12}OR^{10}$, $-C(=O)NR^{12}S(O)_2R^{10}$, $-C(=O)NR^{12}(CR^{14}R^{15})_mNR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{10}$, $-NR^{12}SO_2NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-SC(=Y)R^{10}$, $-SC(=Y)OR^{10}$, C_1-C_{12}alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_{12}carbociclilo, C_2-C_{20}heterociclilo, C_6-C_{20}arilo o C_1-C_{20}heteroarilo;

donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CN, CF_3, $-NO_2$, oxo, $-C(=Y)R^{10}$, $-C(=Y)OR^{10}$, $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}SO_2R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)R^{10}$, $-NR^{12}C(=Y)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}SO_2R^{10}$, $=NR^{12}$, OR^{10}, $-OC(=Y)R^{10}$, $-OC(=Y)OR^{10}$, $-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-OS(O)_2(OR^{10})$, $-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$, $-OP(OR^{10})(OR^{11})$, SR^{10}, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-S(O)(OR^{10})$, $-S(O)_2(OR^{10})$,

$-SC(=Y)R^{10}$, $-SC(=Y)OR^{10}$, $-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_8alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_8-alquinilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}carbociclilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{20}heterociclilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{20}arilo opcionalmente sustituido y C_1-C_{20}-heteroarilo opcionalmente sustituido;

Y es O, S ó NR^{12};

cada q es independientemente 0 ó 1;

m es 0 ó 1; y

n es 1,2,3,4,5 ó 6;

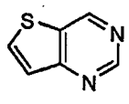
con las salvedades de que:

cuando en la Fórmula (Ic) mor es morfolino no sustituido, X es S, R^1 es un grupo (4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metilo y R^2 es H, entonces R^3 no es un grupo seleccionado entre imidazolilo que es no sustituido o sustituido con un grupo CH_3, pirimidinilo que es no sustituido y piridinilo que es no sustituido o sustituido con un grupo F;

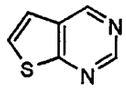
cuando en la Fórmula (Ic) mor es morfolino no sustituido, X es S, R^1 es un grupo (4-metilpiperazin-1-il)metilo y R^2 es H, entonces R^3 no es un grupo seleccionado entre pirazolilo que es no sustituido y piridinilo que está sustituido por un grupo OH; y

cuando en la Fórmula (Id) mor es morfolino no sustituido, X es S, R^1 es un grupo (4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metilo y R^2 es H, entonces R^3 no es un grupo seleccionado entre piridinilo que es no sustituido y pirimidinilo que es no sustituido o sustituido por un grupo $-OCH_3$ ó $-N(CH_3)_2$.

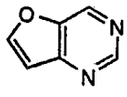
Los compuestos de Fórmula Ia-d son regioisómeros, o sea difieren en la ubicación del átomo X en el sistema de anillos tienopirimidina (X = azufre) o furanopirimidina (X = oxígeno). Las moléculas originales de los compuestos de Fórmula Ia-d son:



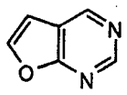
tieno[3,2-*d*]pirimidina



tieno[2,3-*d*]pirimidina

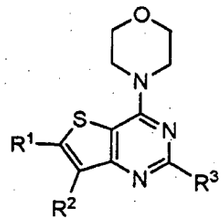


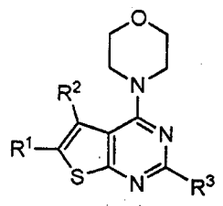
furo[3,2-*d*]pirimidina

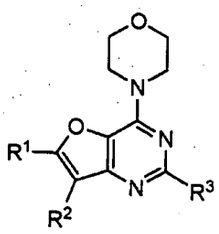


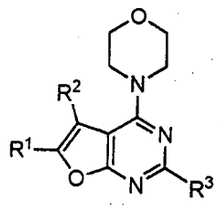
furo[2,3-*d*]pirimidina

Así, los compuestos de la invención incluyen ambos regioisómeros de cada uno de los compuestos de 4-morfolino tienopirimidina y 4-morfolino furanopirimidina, y las formas sustituidas descritas por R^1, R^2 y R^3 en la presente memoria:

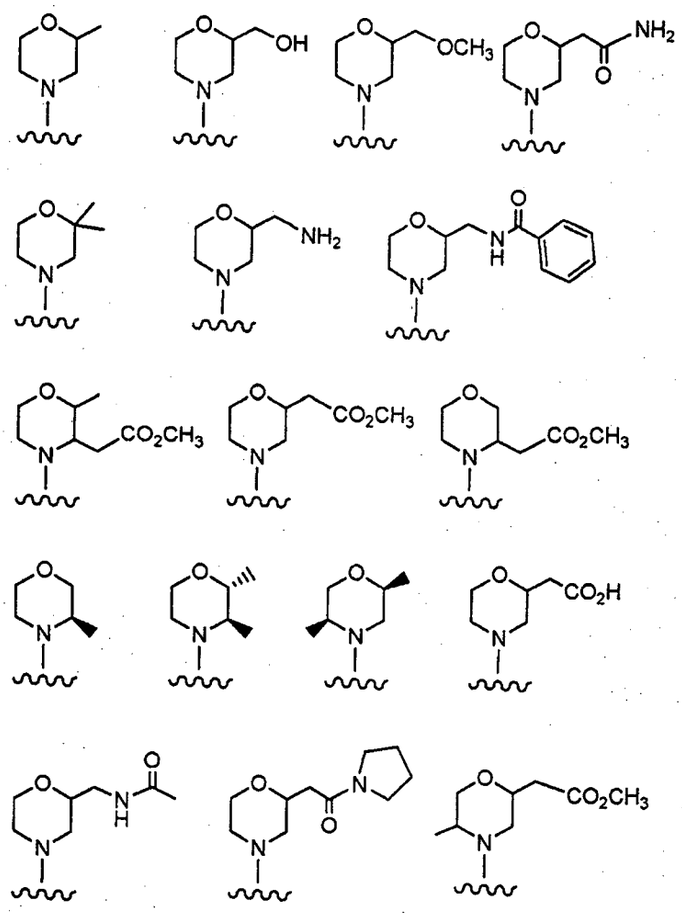






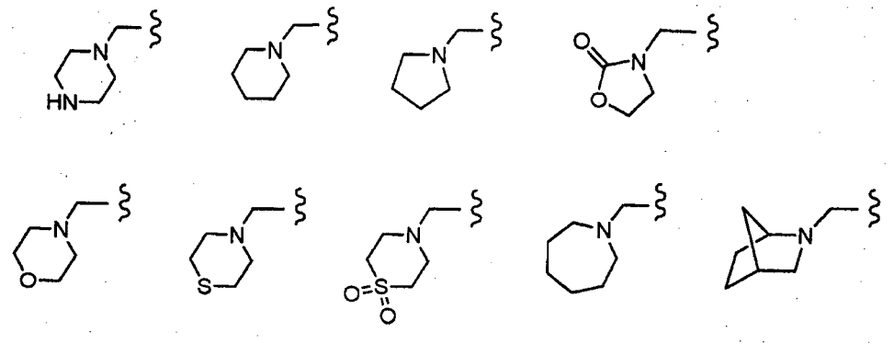


En ciertas modalidades, mor es seleccionado entre las estructuras:



donde la línea ondulada indica la unión a la posición 4 del anillo pirimidina.

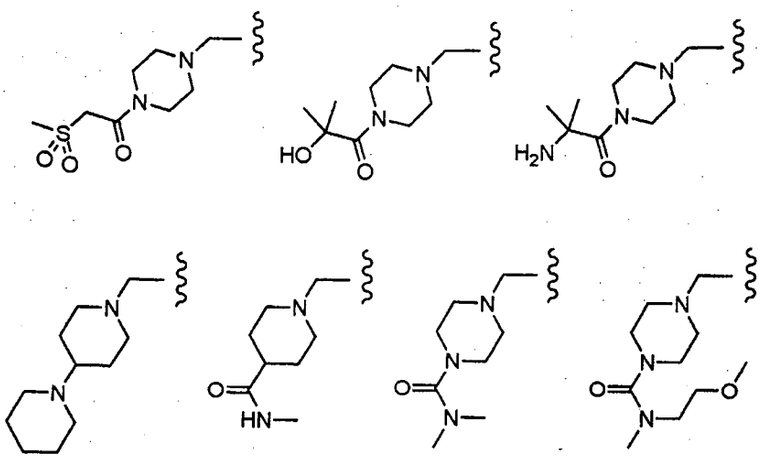
En ciertas modalidades, R^1 es seleccionado entre los grupos:

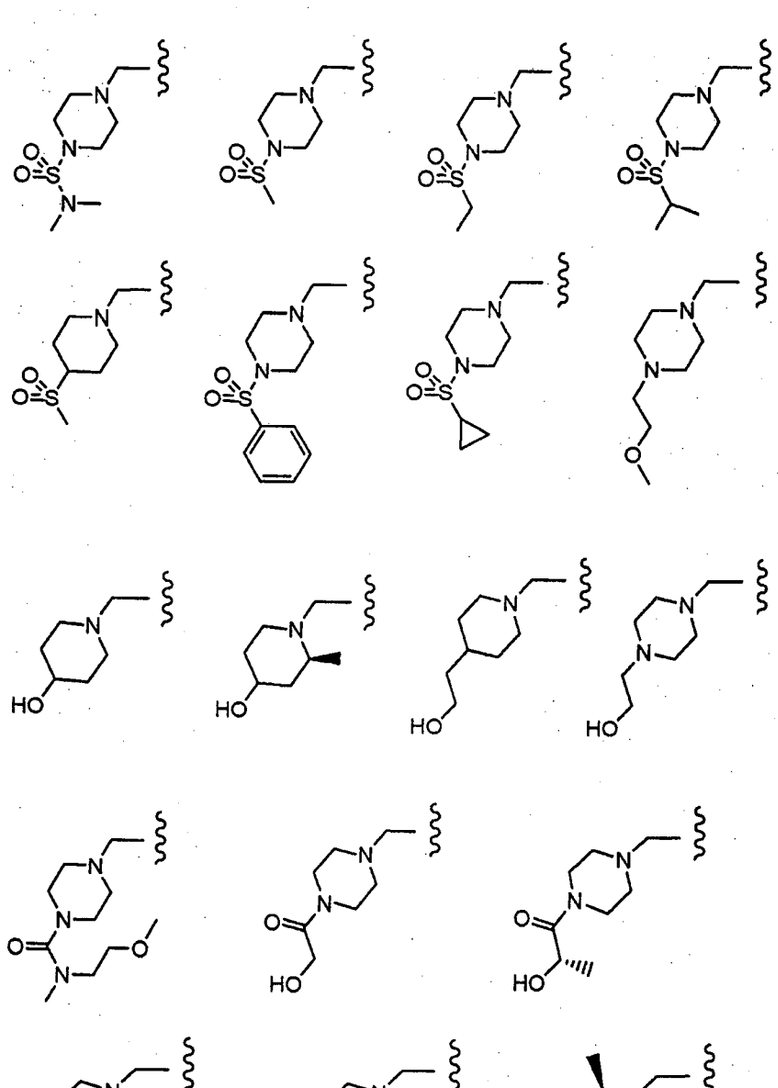


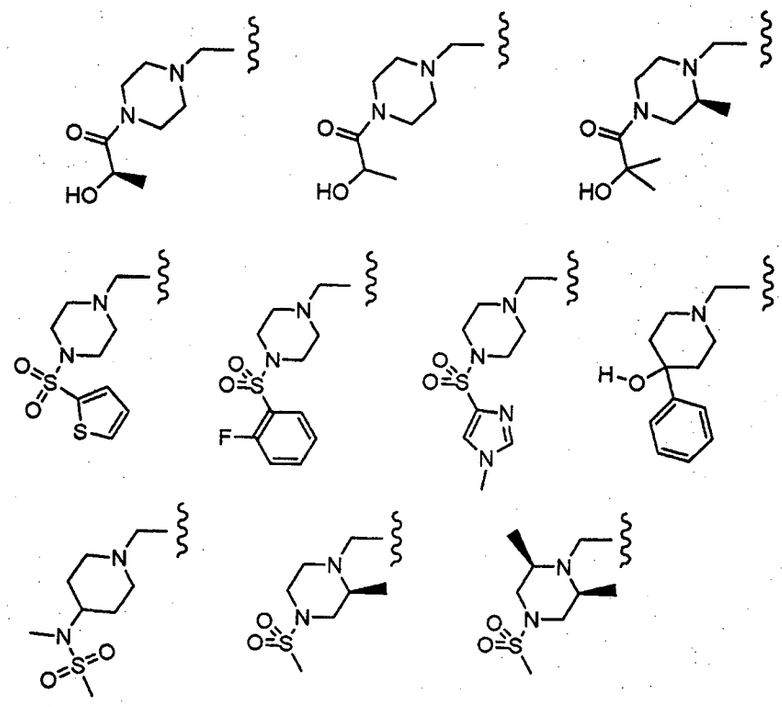
donde R^1 es no sustituido o sustituido con uno o más

grupos independientemente seleccionados entre F, Cl, Br, I, CN, CF_3, $-NO_2$, oxo, $-C(=Y)R^{10}$, $-C(=Y)OR^{10}$, $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}SO_2R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)R^{10}$, $-NR^{12}C(=Y)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}SO_2R^{10}$, $=NR^{12}$, OR^{10}, $-OC(=Y)R^{10}$, $-OC(=Y)OR^{10}$, $-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-OS(O)_2(OR^{10})$, $-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$, $-OP(OR^{10})(OR^{11})$, SR^{10}, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-S(O)(OR^{10})$, $-S(O)_2(OR^{10})$, $-SC(=Y)R^{10}$, $-SC(=Y)OR^{10}$, $-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_8alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_8alquinilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}-carbociclilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{20}heterociclilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{20}arilo opcionalmente sustituido y C_1-C_{20}heteroarilo opcionalmente sustituido.

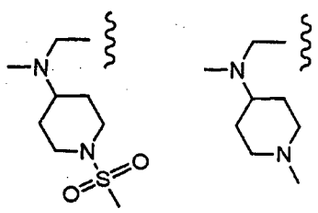
En ciertas modalidades, R^1 es seleccionado entre los grupos:





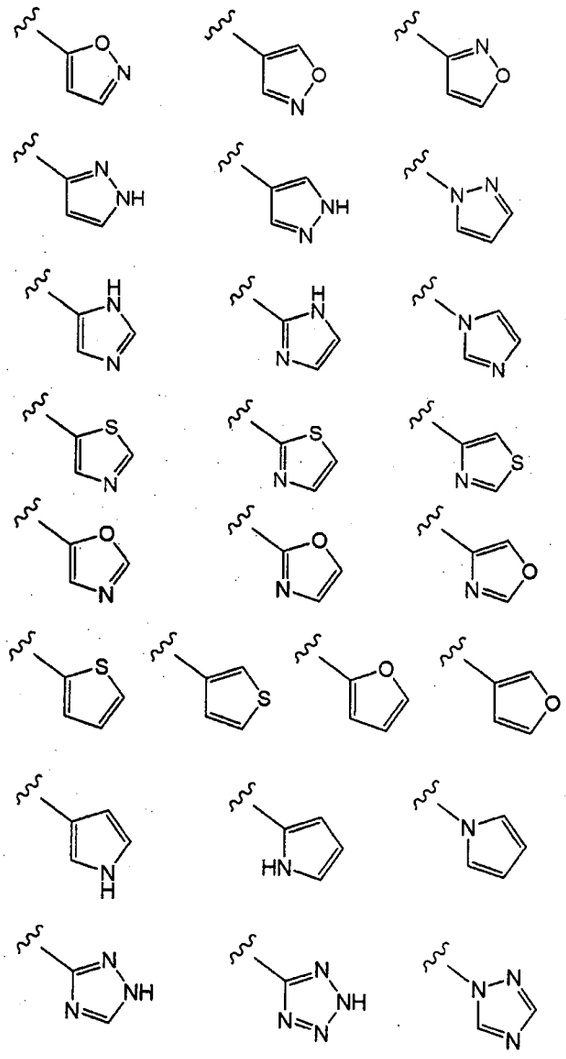


En ciertas modalidades, R^1 es seleccionado entre los grupos:

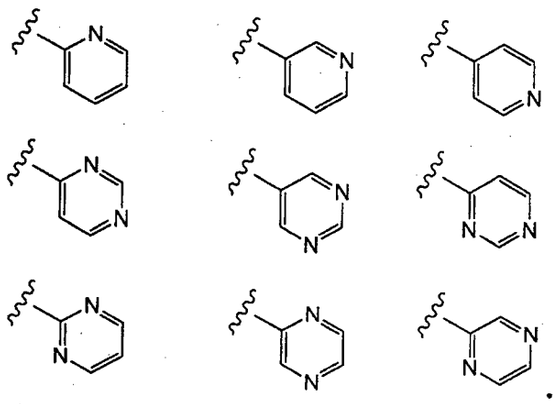


En ciertas modalidades, R^2 es H ó CH_3.

En ciertas modalidades, R^3 es seleccionado entre las estructuras:

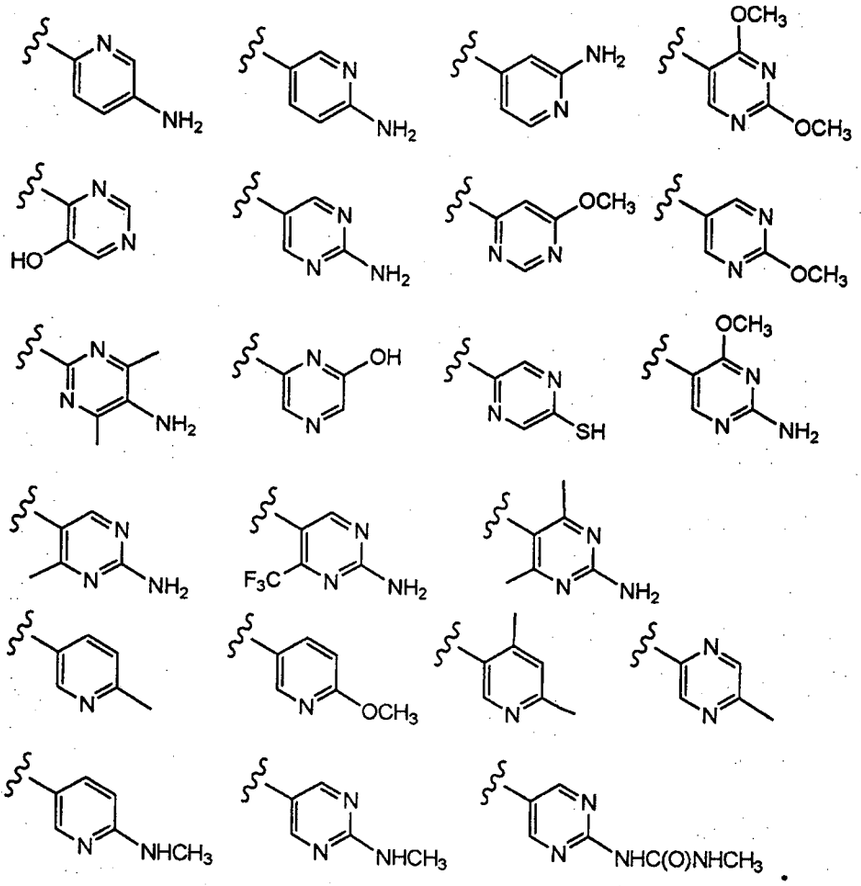


En ciertas modalidades, R^3 es seleccionado entre las estructuras:



En ciertas modalidades, R^3 es seleccionado entre las

estructuras:



En ciertas modalidades, el grupo heteroarilo monocíclico esta sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-N(C(O)CH_3)_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-CH_2OH$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NH_2$ y $-CH_3$.

En ciertas modalidades, los compuestos de la invención excluyen 6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidina; 2-(1H-imidazol-1-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina; 5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-3-ol; 6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina; 6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-

(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidina; 2-(6-fluoropiridin-3-il)-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina; 2-(2-fluoropiridin-3-il)-6-((4-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina; 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina; {5-[6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-pirimidin-2-il}dimetilamina; 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-piridin-3-iltieno[3,2-d]pirimidina; 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-piridin-3-iltieno[2,3-d]pirimidina; y 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il-metil)-2-(2-metilimidazol-1-il)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]-pirimidina; y también estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En ciertas modalidades, la invención proporciona compuestos de las Fórmulas Ia y Ib y también estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con las salvedades de que:

(i) cuando en la fórmula (Ia) X es S, R^1 es un grupo (4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metilo y R^2 es H, entonces R^3 no es un grupo seleccionado entre imidazolilo que es no sustituido o sustituido con un grupo $-CH_3$, pirimidinilo que es no sustituido y piridinilo que es no sustituido o sustituido con un grupo F;

(ii) cuando en la fórmula (Ia) X es S, R^1 es un grupo (4-metilpiperazin-1-il)metilo y R^2 es H, entonces R^3 no es un grupo seleccionado entre pirazolilo que es no sustituido y piridinilo que está sustituido por un grupo OH; y

(iii) cuando en la fórmula (Ib) X es S, R^1 es un grupo (4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metilo y R^2 es H, entonces R^3 no es un grupo seleccionado entre piridinilo que es no sustituido y

pirimidinilo que es no sustituido o sustituido por un grupo $-OCH_3$ ó $-N(CH_3)_2$.

Los compuestos de Fórmula Ia-d de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo pero no limitadas a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros y también sus mezclas tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula Ia-d incluye un doble enlace o un anillo fusionado, las formas cis y trans, y también sus mezclas, están incluidas dentro del ámbito de la invención. Tanto los isómeros de posición individuales como las mezclas de isómeros de posición también están dentro del ámbito de la presente invención.

En las estructuras mostradas aquí, cuando la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no está especificada, entonces todos los estereoisómeros están contemplados e incluidos como compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica está especificada por una cuña sólida o una línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero está así especificado y definido.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas además de las formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención abarque tanto las formas solvatadas como las no solvatadas.

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas están incluidas dentro del ámbito de la invención. El término

"tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por migración de un protón, tales como isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

La presente invención también abarca compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, que son idénticos a los citados aquí excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número atómico diferente de la masa atómica o número atómico que habitualmente se encuentra en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular especificado están contemplados dentro del ámbito de los compuestos de la invención y sus usos. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I y ^{125}I. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, aquéllos marcados con ^{3}H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución en los tejidos de compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritiados (^{3}H) y con carbono-14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tal como deuterio (o sea, ^{2}H), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos) y, por lo tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones tales como

^{15}O, ^{13}N, ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (PET), para examinar la ocupación de los receptores del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse en general siguiendo procedimientos análogos a los divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos dados más adelante, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente en lugar de un reactivo no marcado isotópicamente.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA Ia-d

Los compuestos de tienopirimidina y furanopirimidina de Fórmula Ia-d pueden ser sintetizados por rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a aquéllos bien conocidos en las artes químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida aquí. Los materiales de partida están disponibles generalmente de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI), o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos para los expertos en el arte (por ejemplo, se preparan por métodos descritos generalmente en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo los suplementos (también disponible a través de la base de datos en línea de Beilstein)).

En ciertas modalidades, los compuestos de Fórmula Ia-d pueden prepararse fácilmente usando procedimientos bien conocidos para preparar tiofenos, furanos, pirimidinas (patentes US 6.608.053; US 6.492.383; US 6.232.320; US 6.187.777; US 3.763.156; US 3.661.908; US 3.475.429; US 5.075.305; US 2003/220365; GB 1.393.161; WO 93/13664); y otros heterociclos, que se describen en: Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Editors Katritzky and Rees, Pergamon Press, 1984.

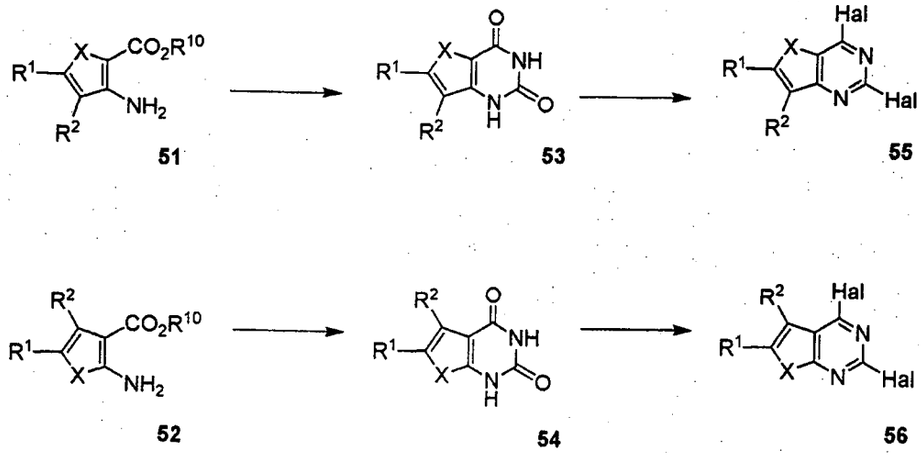
Los compuestos de Fórmula Ia-d pueden prepararse individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden

al menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de Fórmula Ia-d pueden prepararse según un enfoque combinatorio de "separación y mezcla" ("split and mix") o por múltiples síntesis paralelas, usando ya sea química en fase de solución o en fase sólida, por procedimientos conocidos para los expertos en el arte. Así, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Para propósitos ilustrativos, los Esquemas 1-4 muestran métodos generales para preparar los compuestos de la presente invención y también intermediarios claves. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos más adelante. Los expertos en el arte podrán apreciar que otras rutas sintéticas pueden usarse para sintetizar los compuestos inventivos. A pesar de que materiales de partida y reactivos específicos se ilustran en los Esquemas y se discuten más adelante, otros materiales de partida y reactivos pueden ser sustituidos fácilmente para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos que se describen más adelante pueden ser modificados adicionalmente a la luz de esta descripción, usando química convencional bien conocida para los expertos en el arte.

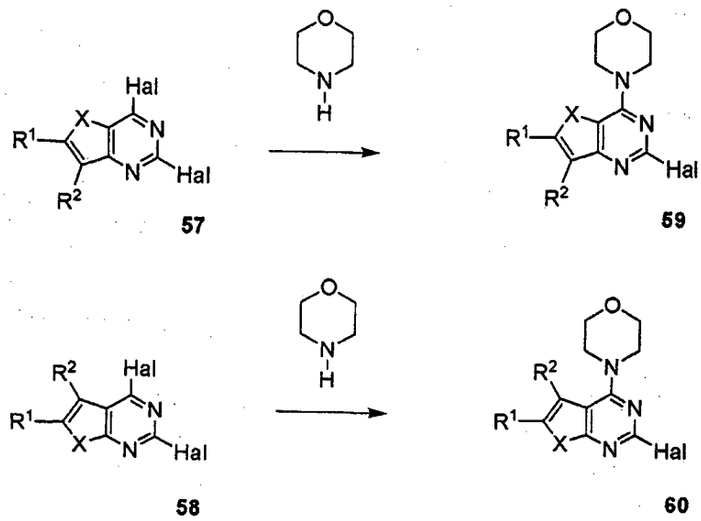
Al preparar los compuestos de las Fórmulas Ia-d, puede ser necesaria la protección de una funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de los intermediarios. La necesidad de esta protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxi-carbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). La

necesidad de esta protección es determinada fácilmente por un experto en el arte. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 1991.



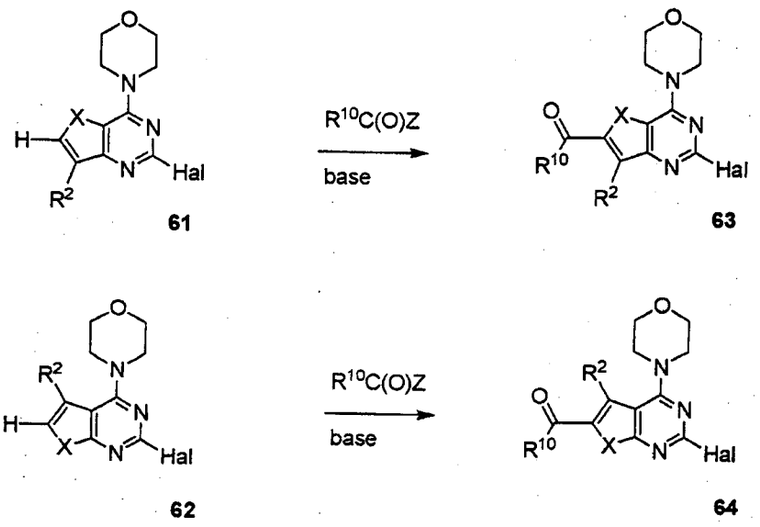
Esquema 1

El Esquema 1 muestra un método general para la preparación de los intermediarios de tienopirimidina y furanopirimidina **55** y **56** a partir de reactivos de 2-carboxiéster, 3-amino tiofeno (X = S) y furano (X = O), y 2-amino, 3-carboxiéster tiofeno (X = S) y furano (X = O), respectivamente **51** y **52**, donde X es O ó S; Hal es Cl, Br ó I; y R^1, R^2 y R^{10} son como se definió para los compuestos de Fórmula Ia-d, o precursores o profármacos de los mismos.



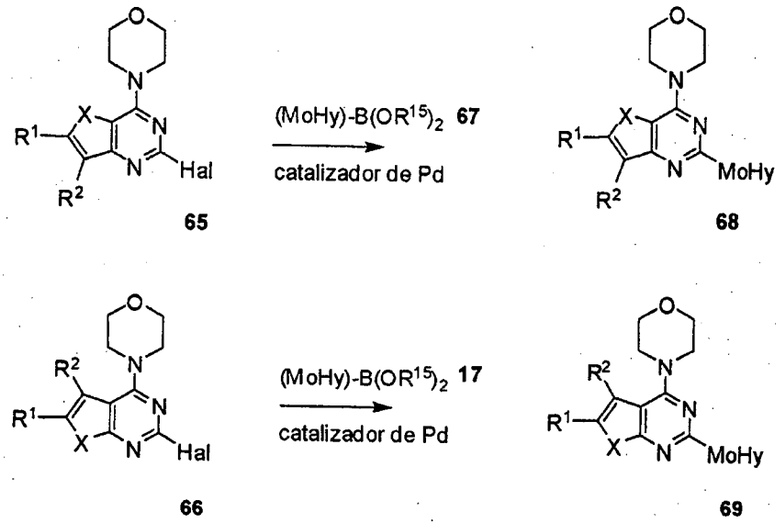
Esquema 2

El Esquema 2 muestra un método general para desplazar selectivamente un 4-haluro de los intermediarios de bis-halo tienopirimidina y 4-morfolino furanopirimidina **57** y **58**, con morfolina bajo condiciones básicas en un solvente orgánico, para preparar los compuestos de 2-halo, 4-morfolino tienopirimidina y 4-morfolino furanopirimidina **59** y **60** respectivamente, donde X es O ó S; Hal es Cl, Br ó I; y R^1 y R^2 son como se definió para los compuestos de Fórmula Ia-d, o precursores o profármacos de los mismos.



Esquema 3

El Esquema 3 muestra un método general para derivatizar la posición 6 de los compuestos de 2-halo, 4-morfolino, 6-hidrógeno tienopirimidina y 4-morfolino furanopirimidina **61** y **62** donde R^1 es H. Tratando los compuestos **61** ó **62** con un reactivo de litiación para remover el protón de la posición 6, seguido por la adición de un reactivo de acilación $R^{10}C(O)Z$, donde Z es un grupo saliente tal como haluro, éster de NHS, carboxilato o dialquilamino, se obtienen los compuestos de 2-halo, 4-morfolino, 6-acil tienopirimidina y 4-morfolino furanopirimidina **63** y **64**, donde X es O ó S; Hal es Cl, Br ó I; y R^2 y R^{10} son como se definió para los compuestos de Fórmula Ia-d, o precursores o profármacos de los mismos. Un ejemplo de $R^{10}C(O)Z$ para preparar compuestos de 6-formilo (R^{10} = H) es N,N'-dimetilformamida (DMF).



Esquema 4

El Esquema 4 muestra un método general para el acoplamiento de tipo Suzuki de un intermediario de 2-halo pirimidina (**65** y **66**) con un reactivo ácido (R^{15} = H) o éster (R^{15} = alquilo) de heteroarilo monocíclico boronato **67**, para preparar los compuestos de 2-heteroarilo monocíclico (MoHy), 4-morfolino tienopirimidina y 4-morfolino furanopirimidina (**68** y **69**) de las Fórmulas Ia y Ib, donde X es O ó S; Hal es Cl, Br ó I; y R^1 y R^2 son como se definió para los compuestos de Fórmula Ia y Ib, o precursores o profármacos de los mismos. Para revisiones acerca de la reacción de Suzuki, véanse: Miyaura y colaboradores. (1995) Chem. Rev. 95:2457-2483; Suzuki, A. (1999) J. Organomet. Chem. 576:147-168; Suzuki, A. en "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Diederich, F., Stang, P.J., Eds., VCH, Weinheim, DE (1998), pp 49-97. El catalizador de paladio puede ser cualquiera de los típicamente usados para acoplamientos cruzados de tipo Suzuki, tales como $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(dppf)$-DCM, $Pd_2(dba)_3$/Pt-Bu_3 (Owens y colaboradores (2003) Bioorganic & Med. Chem. Letters 13:4143-4145; Molander y colaboradores (2002) Organic Letters 4(11):1867-1870; patente norteamericana US

6.448.433).

MÉTODOS DE SEPARACIÓN

En los métodos para preparar los compuestos de esta invención, puede ser ventajoso separar los productos de la reacción uno del otro y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas son separados y/o purificados (en adelante separados) hasta el grado deseado de homogeneidad, mediante las técnicas comunes en el arte. Típicamente estas separaciones involucran extracción en multifases, cristalización en un solvente o mezcla de solventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede involucrar cualquier número de métodos, incluyendo por ejemplo: cromatografía de fase inversa y de fase normal; por exclusión de tamaño; por intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida a presión alta, media y baja; cromatografía analítica a pequeña escala; cromatografía en lecho móvil simulado (SMB, su sigla en inglés) y cromatografía preparatoria en capa fina o gruesa, y también técnicas de cromatografía flash y cromatografía en capa fina a pequeña escala.

Otra clase de métodos de separación involucra el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a, o volver separable de otra manera, un producto deseado, material de partida no reaccionado, subproducto de la reacción o similar. Estos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido-líquido (LIX) o similares.

La selección de los métodos de separación apropiados depende de la naturaleza de los materiales involucrados. Por ejemplo, punto de ebullición y peso molecular en destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en la extracción en multifase, y similares. Un experto en el arte aplicará las técnicas que tienen mayor probabilidad de lograr la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas pueden ser separadas en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físico-químicas por métodos bien conocidos para los expertos en el arte, tales como cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden ser separados convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. También, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden ser separados mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Un estereoisómero individual, por ejemplo un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero puede obtenerse por resolución de la mezcla racémica, usando un método tal como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención pueden ser separadas y aisladas por cualquier método

adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quirales, separación de los diastereómeros y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente bajo condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

En el método (1), las sales diastereoméricas pueden formarse por la reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α-metil-β-feniletilamina (anfetamina) y similares, con compuestos asimétricos que llevan una funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden ser inducidas a separarse por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los amino compuestos, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido alcanforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico, puede dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas.

Alternativamente mediante el método (2), el sustrato que será resuelto se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos pueden formarse haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido por la separación de los diastereómeros y la hidrólisis para proporcionar el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica

involucra preparar ésteres quirales tal como un éster de mentilo, por ejemplo cloroformiato de (-)mentilo, en presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de α-metoxi-α-(trifluoro-metil)fenilo (Jacob III. J. Org. Chem., (1982) 47:4165), a partir de la mezcla racémica, y analizar el espectro de ^{1}H NMR en cuanto a la presencia de los dos diastereómeros o enantiómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos pueden ser separados y aislados por cromatografía en fase normal e inversa, siguiendo los métodos para la separación de naftilisoquinolinas atropisoméricas (patente WO 96/15111). Mediante el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede ser separada por cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden ser diferenciados por métodos usados para diferenciar otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

La determinación de la actividad hacia PI3 quinasa de un compuesto de Fórmula Ia-d es posible por un número de métodos de detección directos e indirectos. Ciertos compuestos de ejemplo descritos aquí fueron analizados en cuanto a su actividad de unión a PI3K (Ejemplo 347) y su actividad *in vitro* contra células tumorales (Ejemplo 348). El rango de actividades de unión a PI3K fue de menos de 1 nM (nanomolar) a alrededor de 10 μM (micromolar). Ciertos compuestos de ejemplo de la invención tuvieron valores de IC_{50} para actividad de unión a PI3K menores que 10 nM. Ciertos compuestos de la invención tuvieron valores de IC_{50} para actividad basada en células tumorales, menores que 100 nM.

La actividad citotóxica o citostática de compuestos de ejemplo de Fórmula Ia-d se midió: estableciendo una línea celular de tumor de mamífero en proliferación en un medio de cultivo celular, agregando un compuesto de Fórmula Ia-d, cultivando las células por un período de alrededor de 6 horas a alrededor de 5 días; y midiendo la viabilidad de las células (Ejemplo 348). Ensayos *in vitro* basados en células fueron usados para medir la viabilidad, o sea proliferación (IC_{50}), citotoxicidad (EC_{50}) e inducción de la apoptosis (activación de caspasa).

La potencia *in vitro* de compuestos de ejemplo de Fórmula Ia-d fue medida por el ensayo de proliferación celular, CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay, disponible en el comercio de Promega Corp., Madison, WI (Ejemplo 348). Este método de ensayo homogéneo se basa en la expresión recombinante de luciferasa de *Coleoptera* (patentes norteamericanas US 5.583.024; US 5.674.713; US 5.700.670) y determina el número de células viables en el cultivo en base a la cuantificación del ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas (Crouch y colaboradores (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88; patente norteamericana US 6.602.677). El ensayo CellTiter-Glo® se efectuó en un formato de 96 ó 384 pocillos, adaptándolo a un sondeo de alto rendimiento automatizado (HTS, su sigla en inglés) (Cree y colaboradores (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404). El procedimiento de ensayo homogéneo involucra agregar el reactivo único (reactivo CellTiter-Glo®) directamente a células cultivadas en medio suplementado con suero. No se requiere lavado de las células, remoción del medio ni múltiples etapas de pipeteo. El sistema detecta tan pocas como 15 células/pocillo en un formato de 384 pocillos en 10 minutos después de agregar el reactivo y mezclar.

El formato de "agregar-mezclar-medir" homogéneo causa lisis celular y generación de una señal luminiscente proporcional

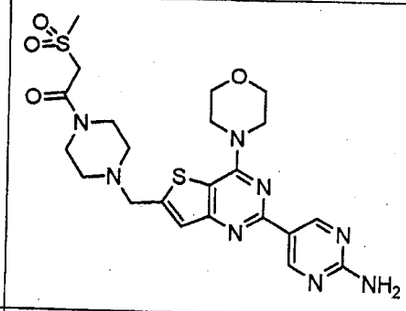
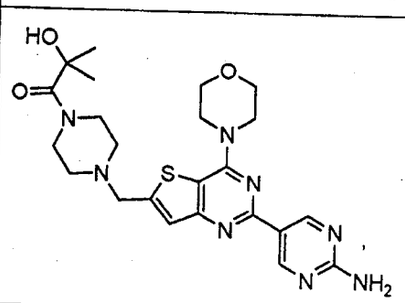
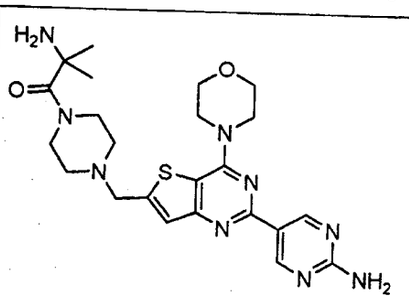
a la cantidad de ATP presente. La cantidad de ATP es directamente proporcional al número de células presentes en el cultivo. El ensayo CellTiter-Glo® genera una señal luminiscente "de tipo resplandor" producida por la reacción de luciferasa, que tiene una vida media generalmente mayor que cinco horas dependiendo del tipo de células y el medio usado. Las células viables se reflejan en unidades de luminiscencia relativa (RLU). El sustrato, luciferina de escarabajo, es descarboxilado oxidativamente por luciferasa de luciérnaga recombinante, con la conversión concomitante de ATP a AMP y la generación de fotones. La vida media prolongada elimina la necesidad de usar inyectores del reactivo y proporciona flexibilidad para el procesamiento en modo continuo o por lotes de placas múltiples. Este ensayo de proliferación celular puede usarse con diversos formatos de múltiples pocillos, por ejemplo formato de 96 ó 384 pocillos. Los datos pueden ser registrados por un luminómetro o un dispositivo de cámara de formación de imágenes CCD. La producción de luminiscencia es presentada como unidades de luz relativas (RLU), medidas a través del tiempo.

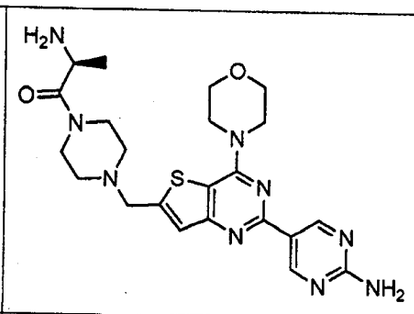
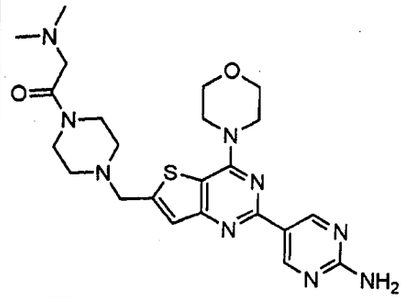
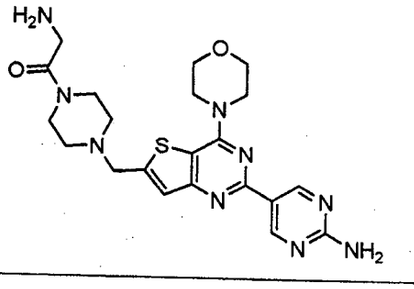
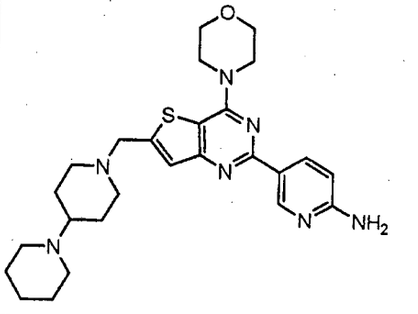
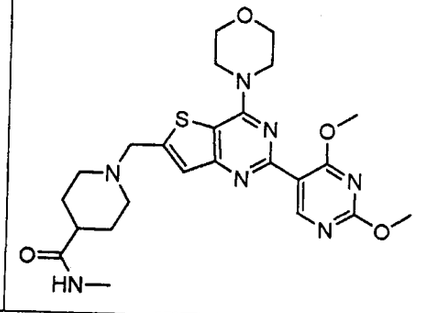
Los efectos antiproliferativos de los compuestos de ejemplo de Fórmula Ia-d fueron medidos por el ensayo CellTiter-Glo® (Ejemplo 348) contra varias líneas celulares tumorales, incluyendo PC3, Detroit 562 y MDAMB361.1. Se establecieron los valores de EC_{50} para los compuestos ensayados. El rango de actividades de potencia celular *in vitro* fue de alrededor de 100 nM a alrededor de 10 μM.

Ciertas propiedades ADME fueron medidas para ciertos compuestos de ejemplo mediante ensayos que incluían: permeabilidad en Caco-2 (Ejemplo 349), eliminación de hepatocitos (Ejemplo 350), inhibición del citocromo P450 (Ejemplo 351), inducción del citocromo P450 (Ejemplo 352), unión a proteínas plasmáticas (Ejemplo 353) y bloqueo del canal hERG (Ejemplo 354).

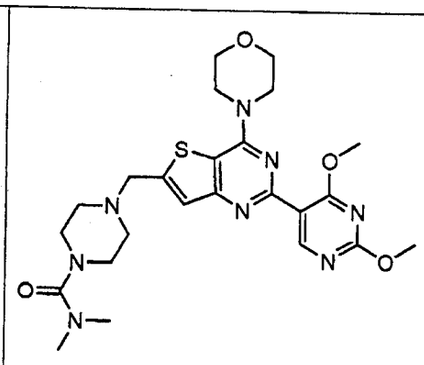
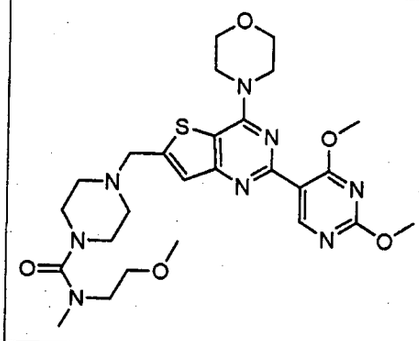
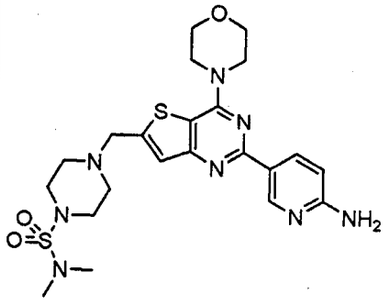
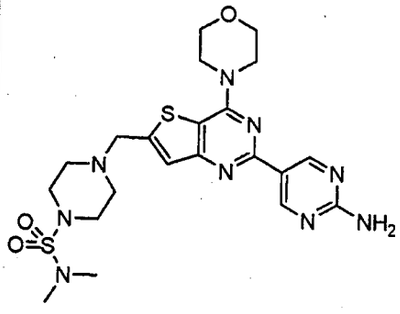
Los compuestos de ejemplo de Fórmula Ia-d números 101-318 en la Tabla 1 y números 319-429 en la Tabla 2, que fueron preparados de acuerdo con los métodos de esta invención, tienen las siguientes estructuras y sus nombres correspondientes (ChemDraw Ultra, Versión 9.0.1, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA) en las Tablas 1 y 2.

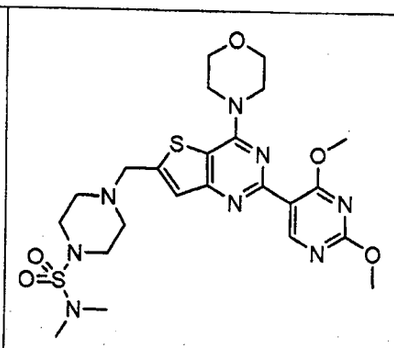
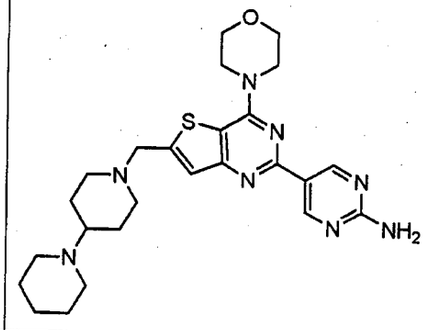
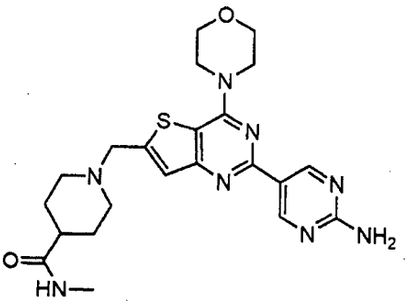
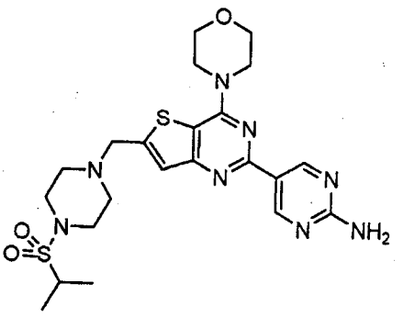
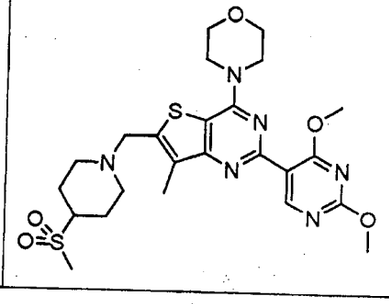
Tabla 1

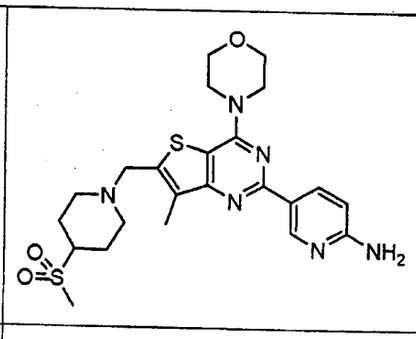
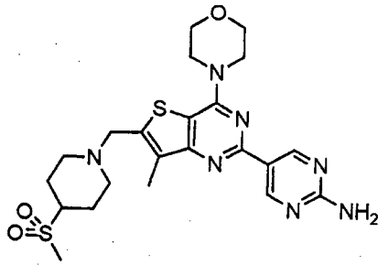
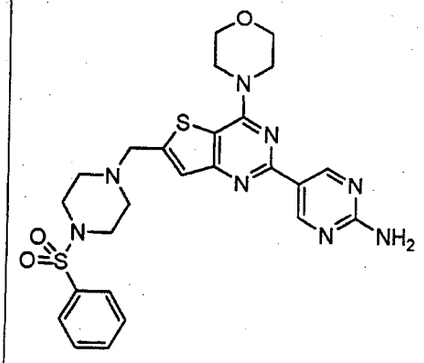
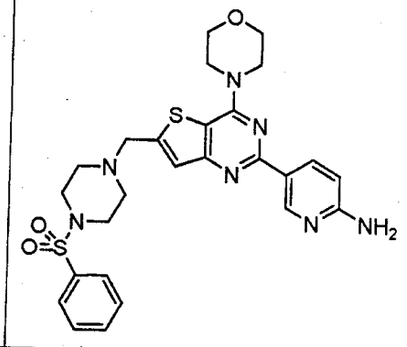
Comp.	Estructura	Nombre
101		1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-(metil-sulfonil)etanona
102		1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona
103		2-amino-1-(4-((2-(2-amino-pirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona

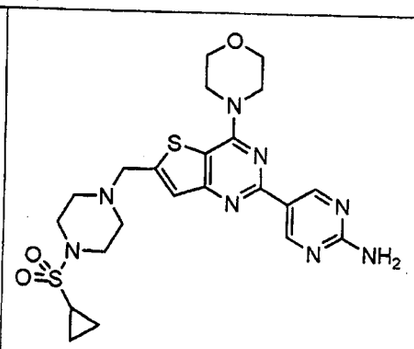
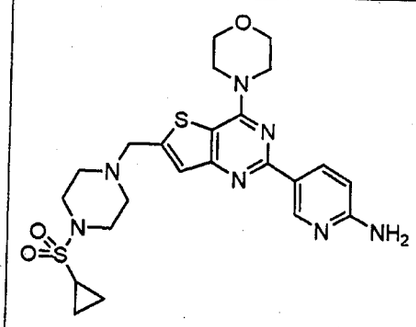
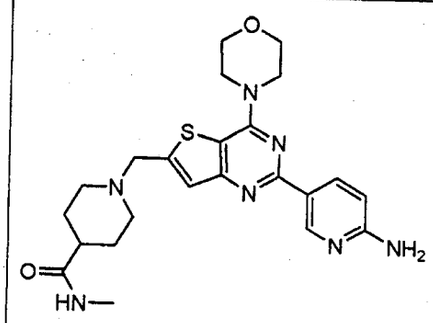
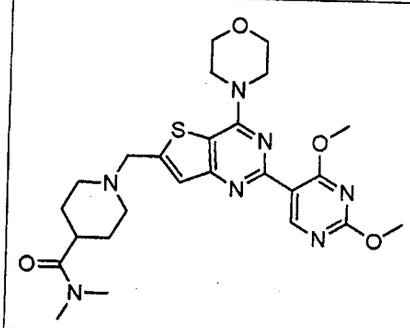
104		(S)-2-amino-1-(4-((2-(2-amino-pirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazin-1-il)propan-1-ona
105		1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-(dimetil-amino)etanona
106		2-amino-1-(4-((2-(2-amino-pirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazin-1-il)etanona
107		5-(4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)-piperidin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)piridin-2-amina
108		1-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida

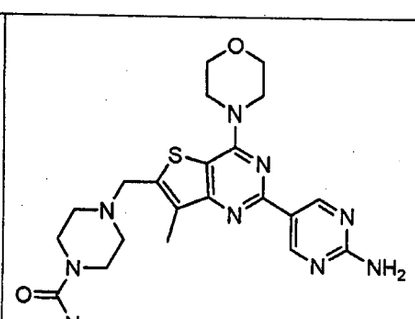
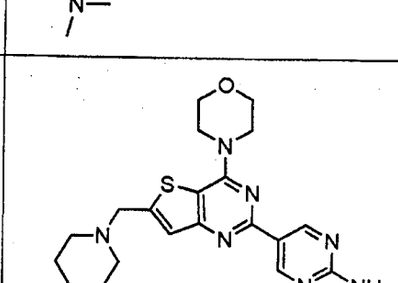
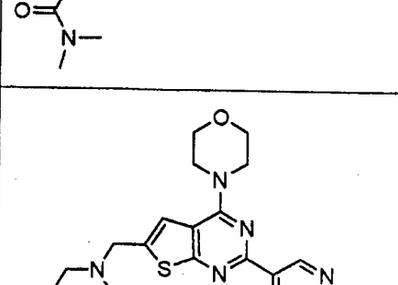
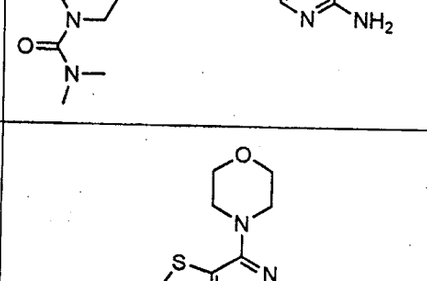
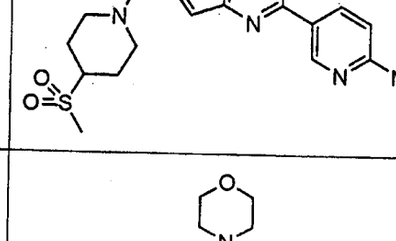
MAR 2008

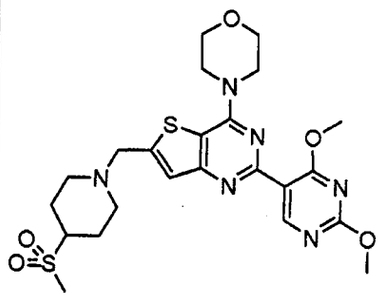
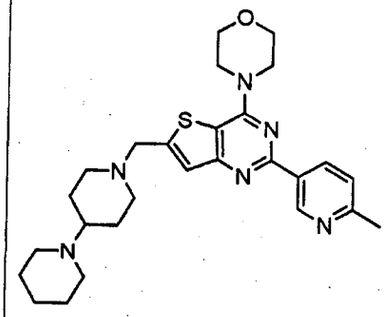
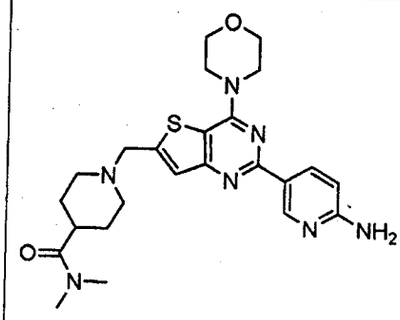
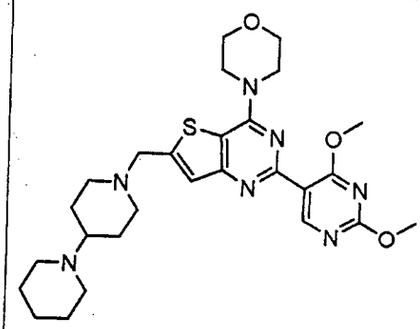
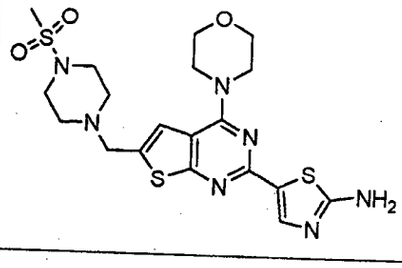
109		4-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida
110		N-(2-metoxietil)-4-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida
111		5-(4-morfolino-6-((4-N-dimetilaminosulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
112		5-(4-morfolino-6-((4-N-dimetilaminosulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina

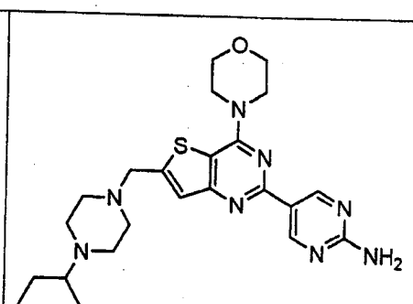
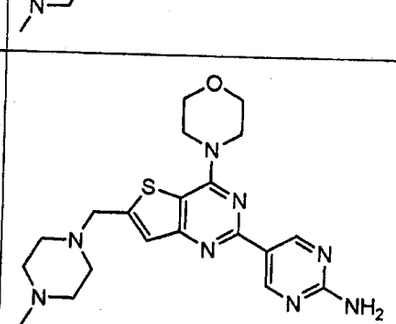
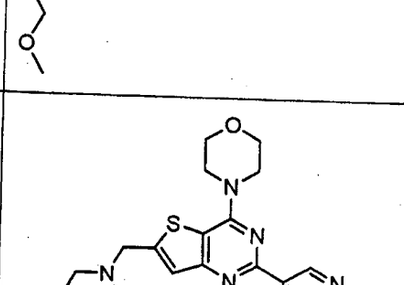
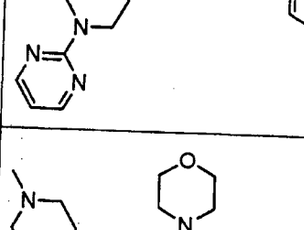
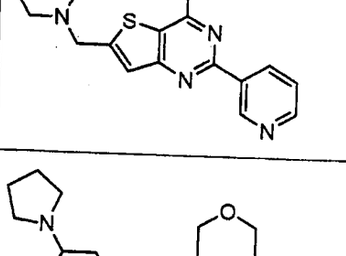
113		2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-dimetilaminosulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidina
114		5-(4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)-piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
115		1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida
116		5-(4-morfolino-6-((4-N-isopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
117		2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-7-metil-6-((4-(metil-sulfonil)piperidin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina

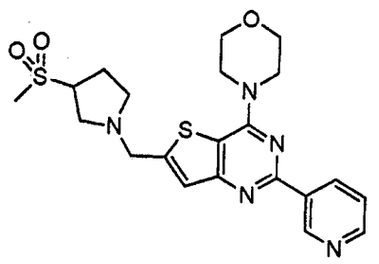
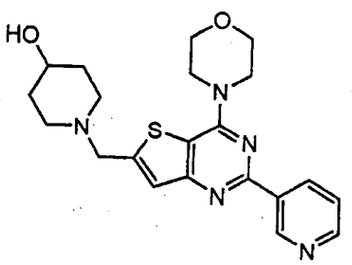
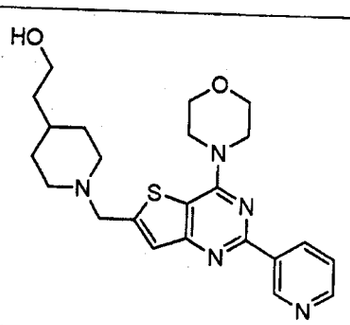
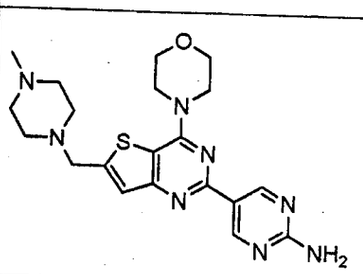
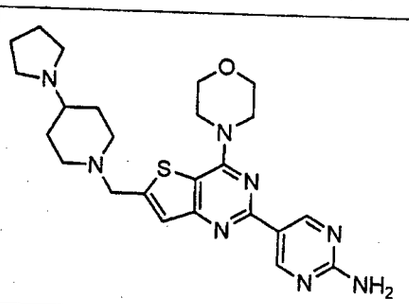
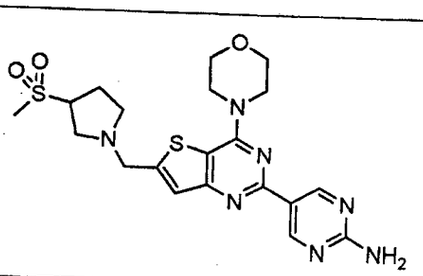
118		5-(7-metil-6-((4-(metil-sulfonil)piperidin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
119		5-(7-metil-6-((4-(metil-sulfonil)piperidin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
120		5-(4-morfolino-6-((4-N-fenil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina
121		5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)piridin-2-amina

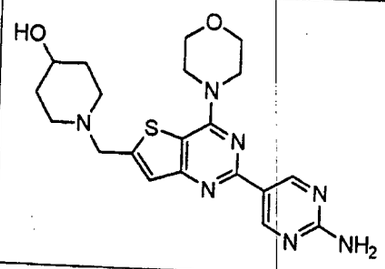
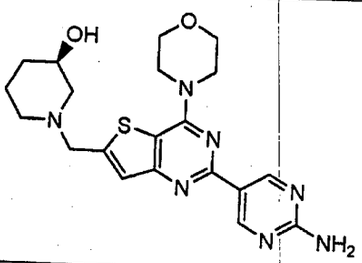
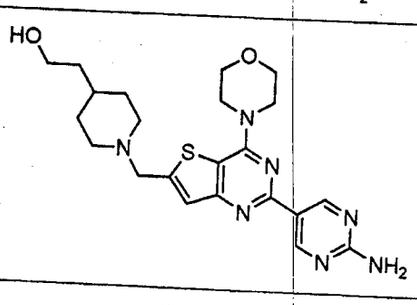
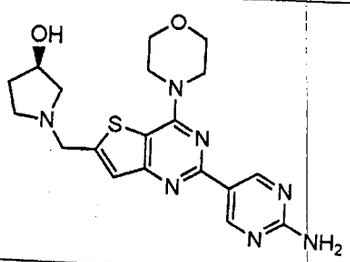
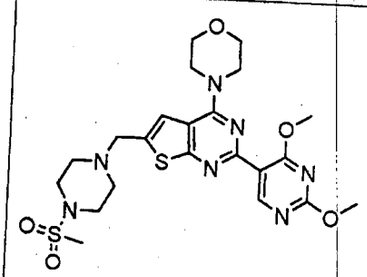
122		5-(4-morfolino-6-((4-N-ciclo-propilsulfonilpiperazin-1-il)-metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
123		5-(4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)piridin-2-amina
124		1-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida
125		1-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida

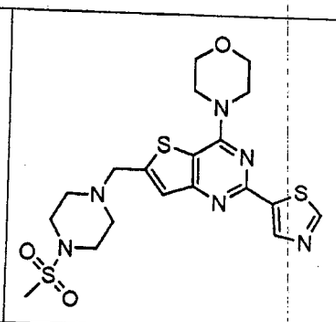
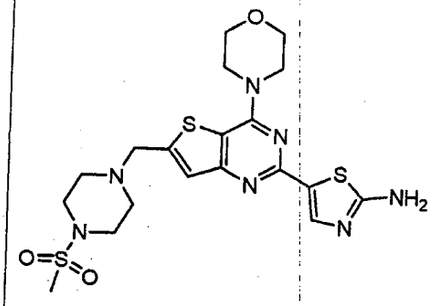
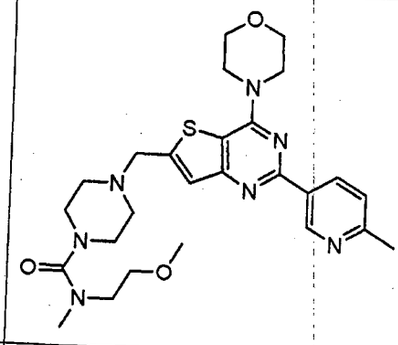
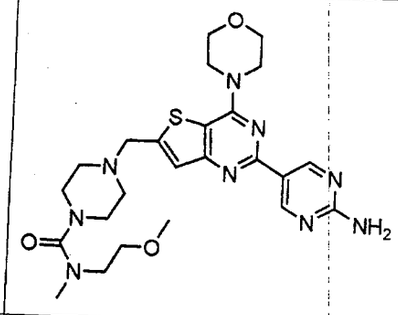
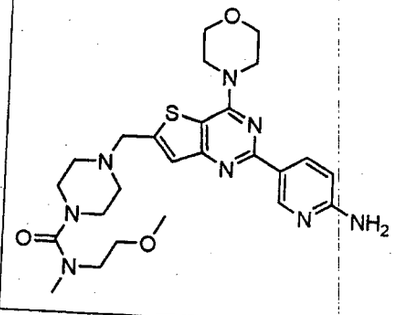
126		4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida
127		1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida
128		4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida
129		5-(6-((4-(metilsulfonil)-piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)piridin-2-amina
130		5-(6-((4-(metilsulfonil)-piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

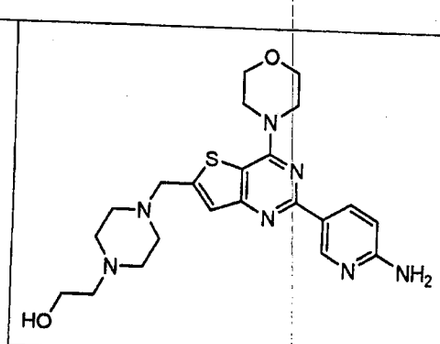
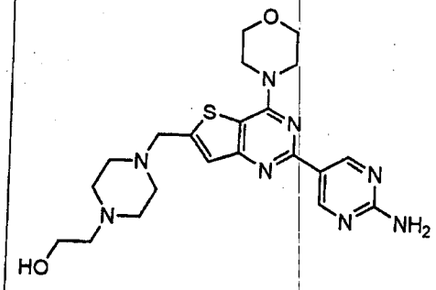
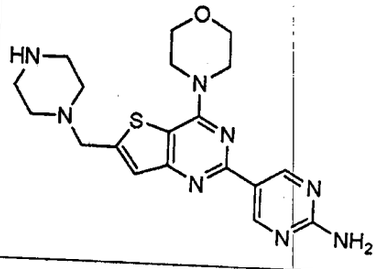
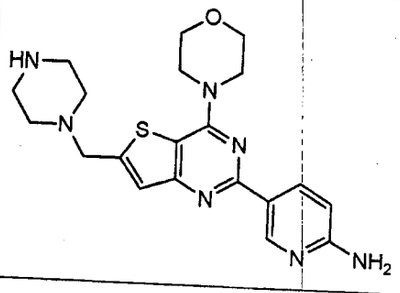
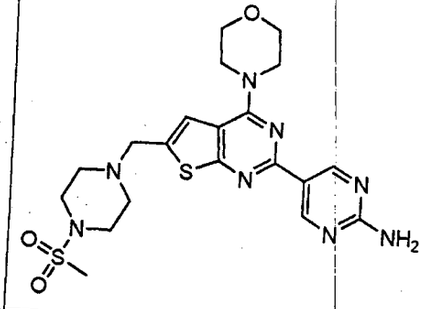
131		2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-6-((4-(metilsulfonil)-piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidina
132		2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidina
133		1-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida
134		2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidina
135		5-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-tiazol-2-amina

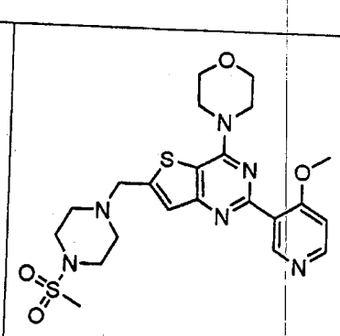
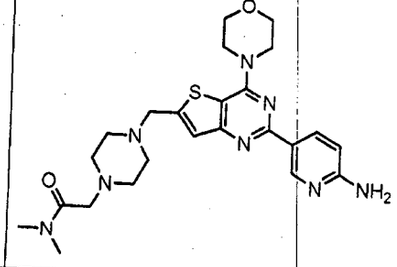
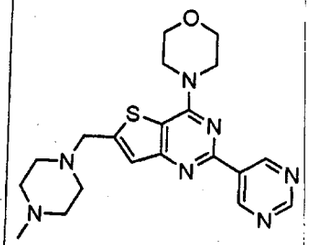
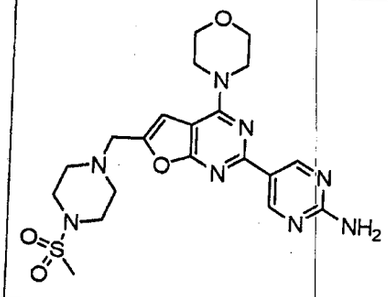
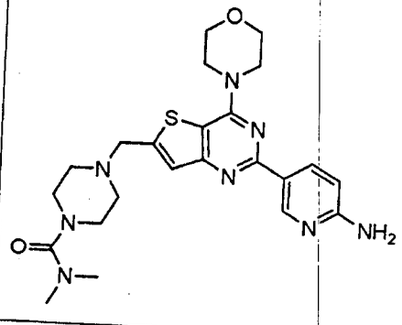
136		5-(6-((4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
137		5-(6-((4-(2-metoxietil)-piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
138		5-(4-morfolino-6-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
139		6-((4-metilpiperazin-1-il)-metil)-4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina
140		4-morfolino-2-(piridin-3-il)-6-((4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidina

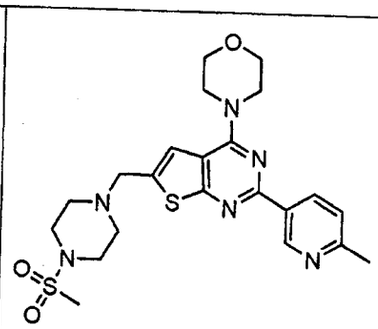
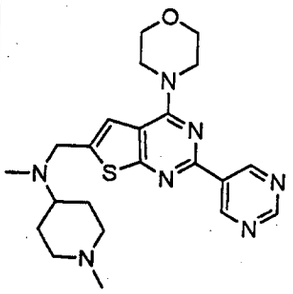
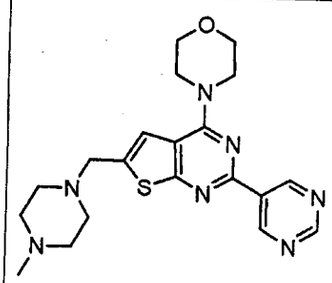
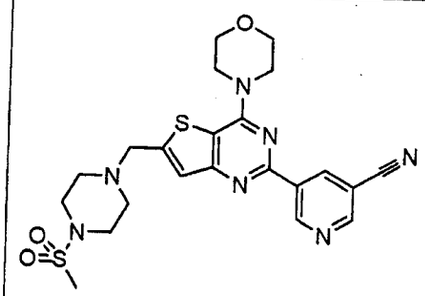
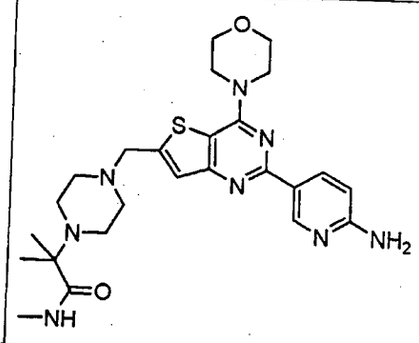
141		6-((3-(metilsulfonil)-pirrolidin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina
142		1-((4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ol
143		2-(1-((4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-il)etanol
144		5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
145		5-(4-morfolino-6-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
146		5-(6-((3-(metilsulfonil)-pirrolidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

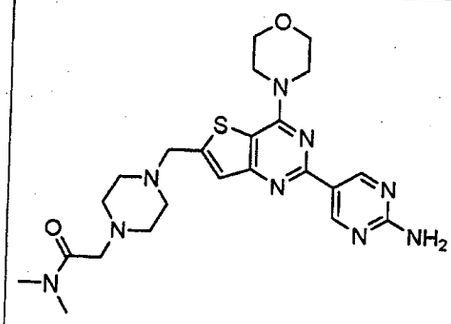
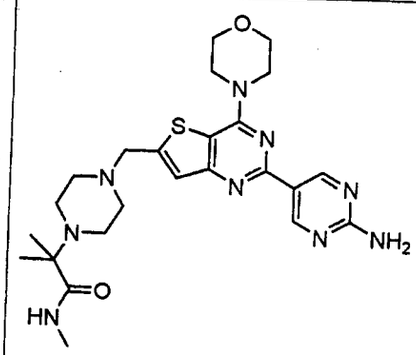
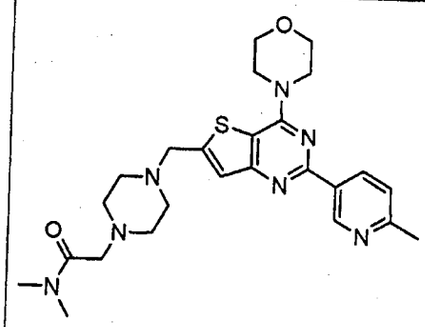
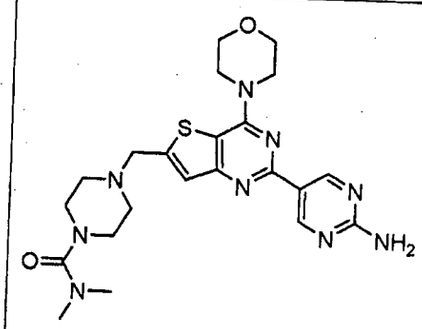
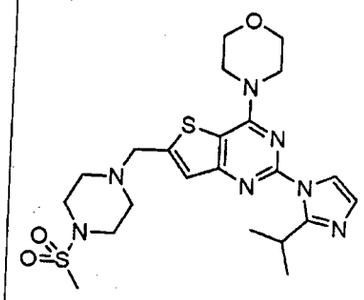
147		1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperidin-4-ol
148		(R)-1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperidin-3-ol
149		2-(1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperidin-4-il)etanol
150		(R)-1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-pirrolidin-3-ol
151		2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[2,3-d]pirimidina

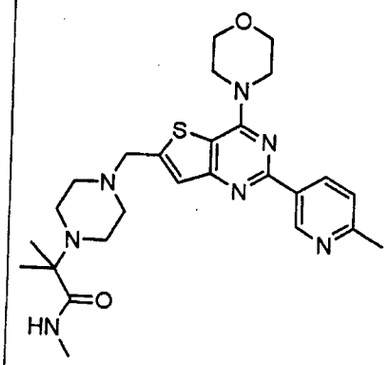
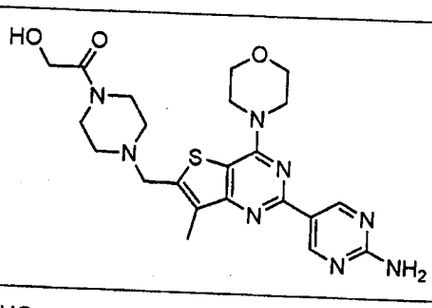
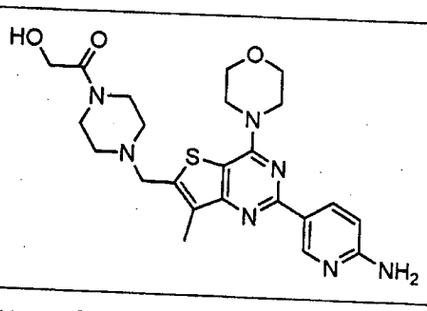
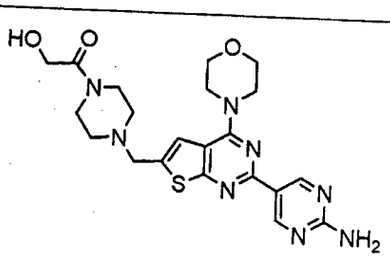
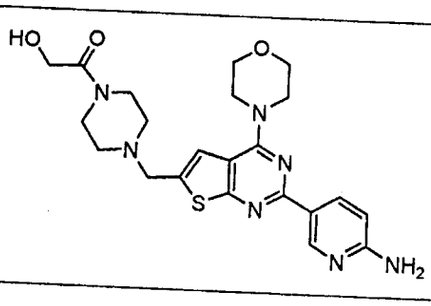
152		4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-2-(tiazol-5-il)tieno[3,2-d]pirimidina
153		5-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-tiazol-2-amina
154		N-(2-metoxietil)-N-metil-4-((2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazina-1-carboxamida
155		4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida
156		4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida

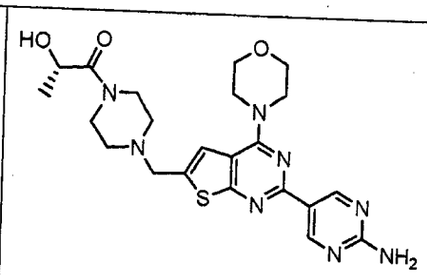
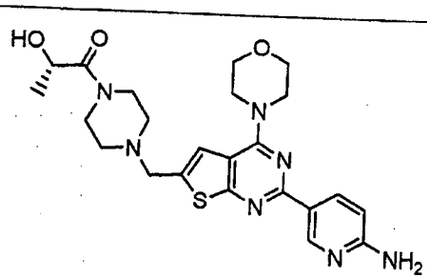
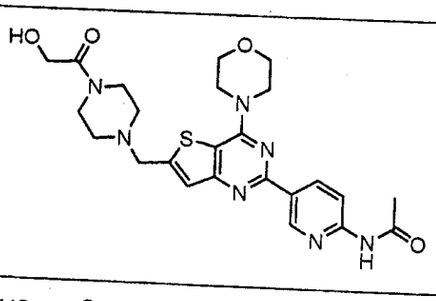
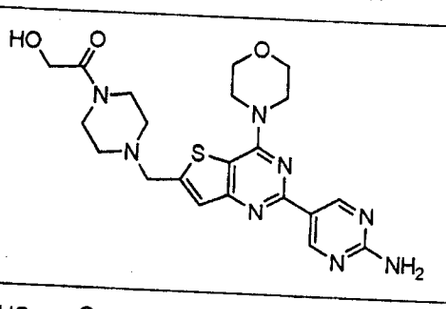
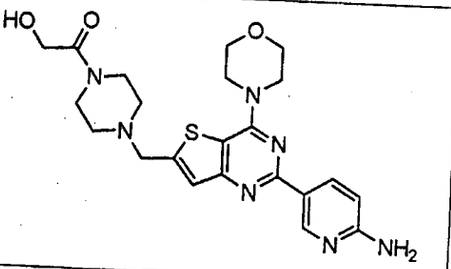
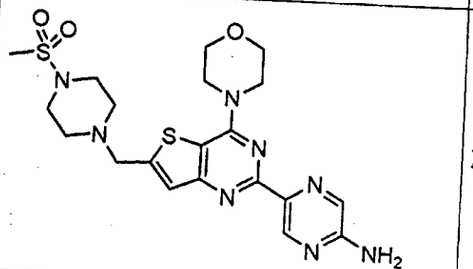
157		2-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)etanol
158		2-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)etanol
159		5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
160		5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)piridin-2-amina
161		5-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

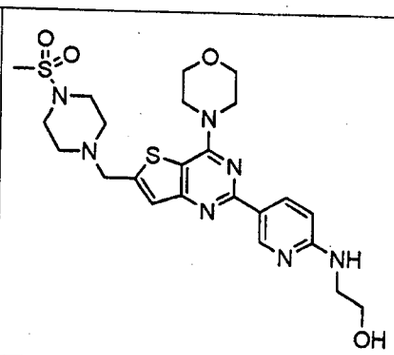
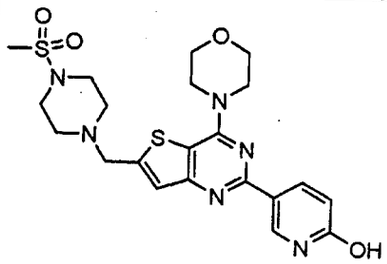
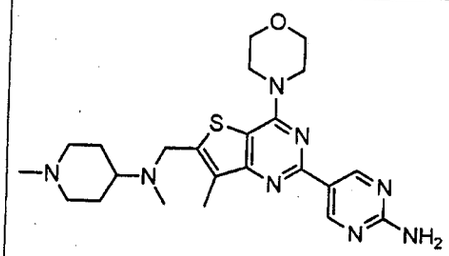
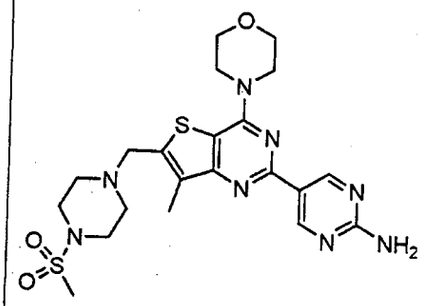
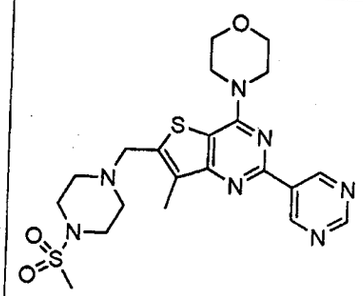
162		2-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidina
163		2-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida
164		6-((4-metilpiperazin-1-il)-metil)-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidina
165		5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
166		4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida

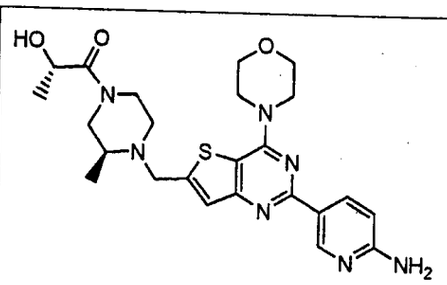
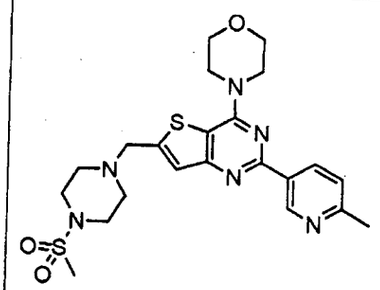
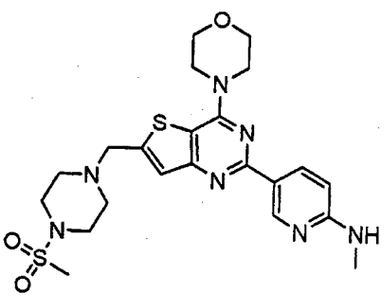
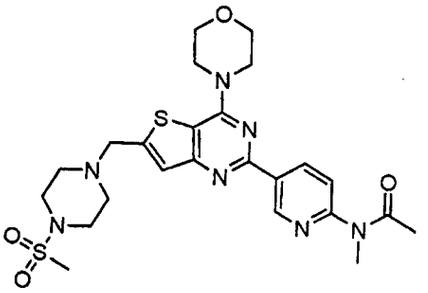
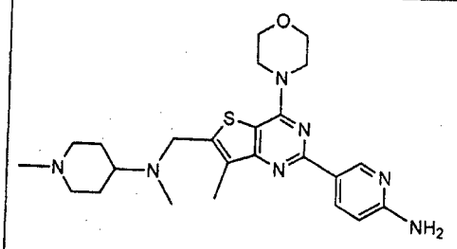
167		2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[2,3-d]pirimidina
168		N,1-dimetil-N-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-piperidin-4-amina
169		6-((4-metilpiperazin-1-il)-metil)-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidina
170		5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)piridina-3-carbonitrilo
171		2-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-N,2-dimetil-propanamida

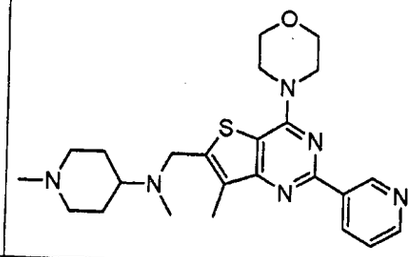
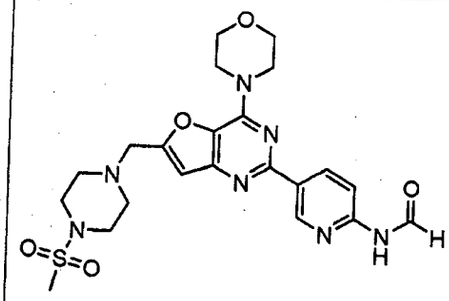
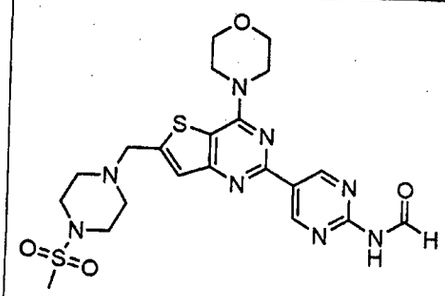
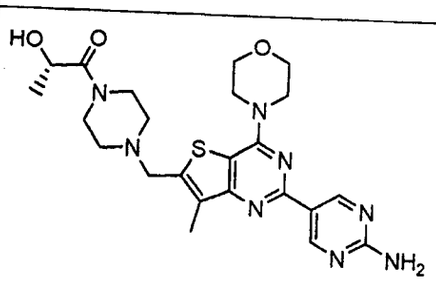
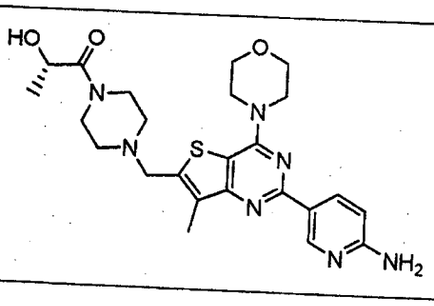
172		2-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-N,N-dimetil-acetamida
173		2-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-N,2-dimetil-propanamida
174		N,N-dimetil-2-(4-((2-(6-metil-piridin-3-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-acetamida
175		4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida
176		2-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidina

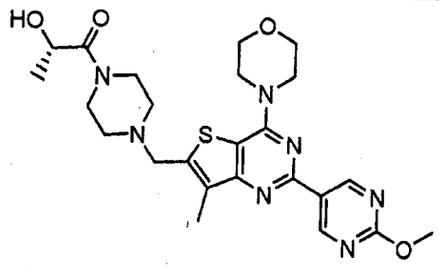
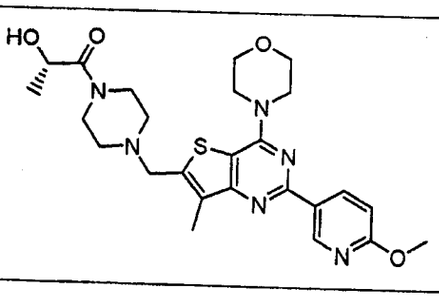
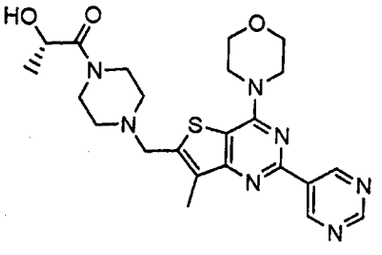
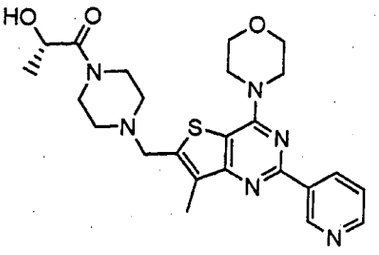
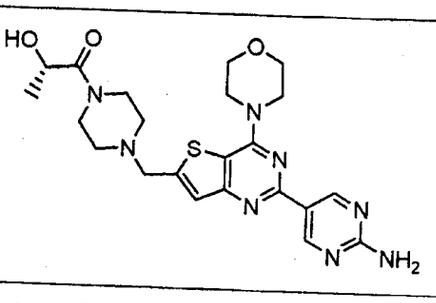
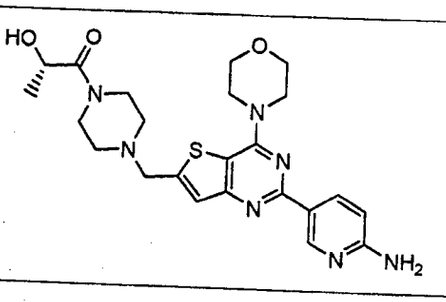
177		N,2-dimetil-2-(4-((2-(6-metil-piridin-3-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazin-1-il)-propanamida
178		1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-hidroxi-etanona
179		1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-hidroxi-etanona
180		1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-hidroxi-etanona
181		1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-hidroxi-etanona

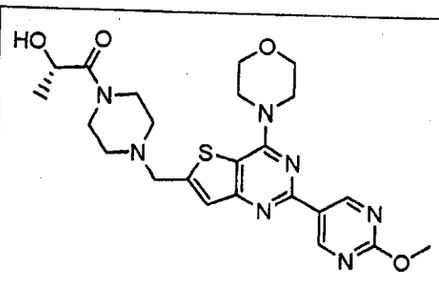
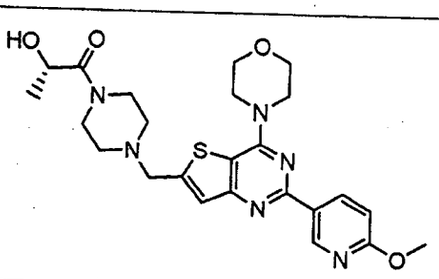
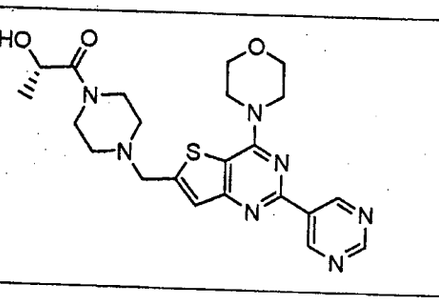
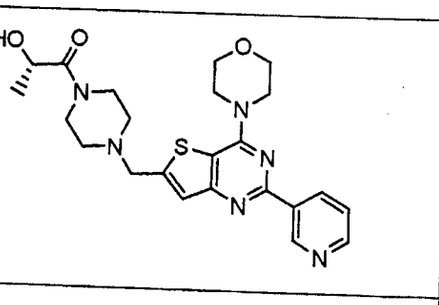
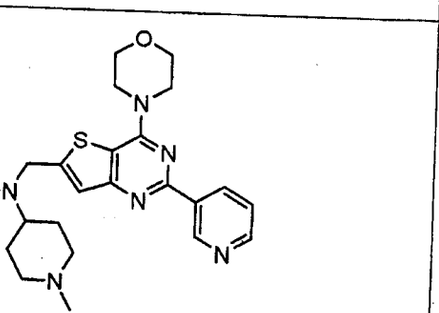
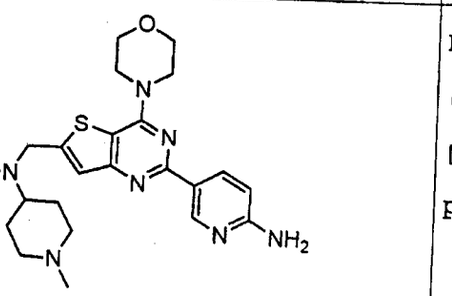
182		(S)-1-(4-((2-(2-amino-pirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona
183		(S)-1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona
184		N-(5-(6-((4-(2-hidroxiacetil)-piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)piridin-2-il)-acetamida
185		1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-hidroxi-etanona
186		1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-hidroxi-etanona
187		5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirazin-2-amina

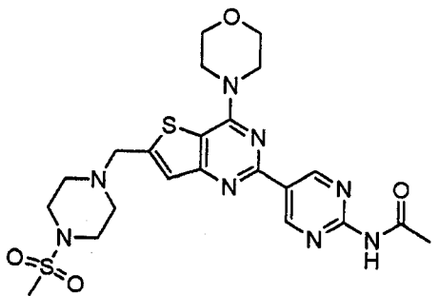
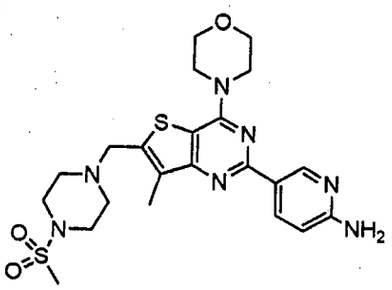
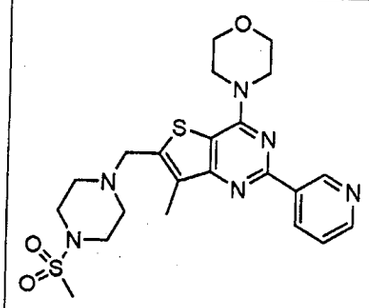
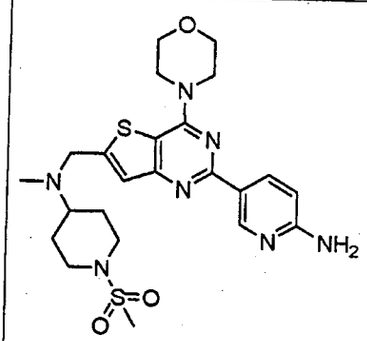
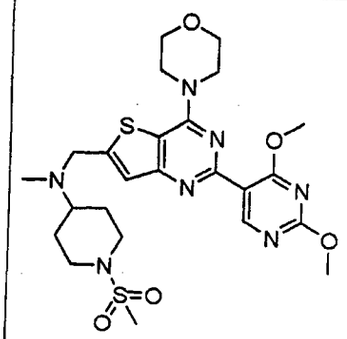
188		2-(5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilamino)etanol
189		5-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-ol
190		5-(6-((1-metilpiperidin-4-il-N-metilamino)metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
191		5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
192		7-metil-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidina

193		(S)-1-((S)-4-((2-(6-amino-piridin-3-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona
194		2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidina
195		N-metil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)piridin-2-amina
196		N-metil-N-(5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida
197		5-(6-((1-metilpiperidin-4-ilamino)N-metilaminometil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina

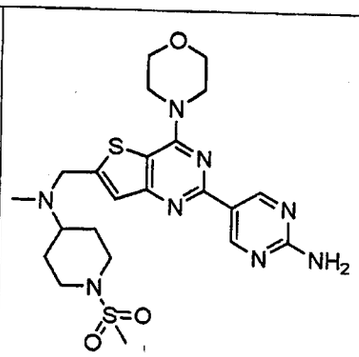
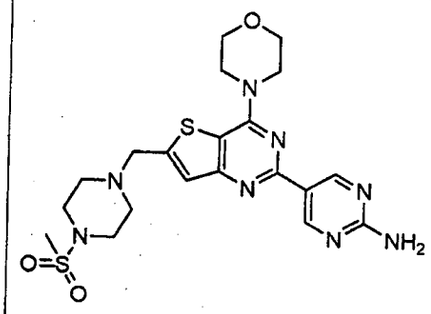
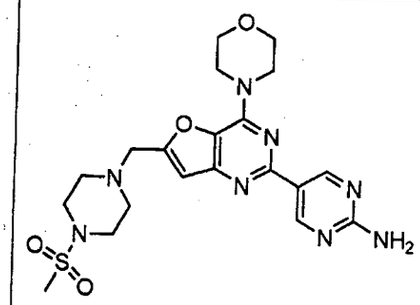
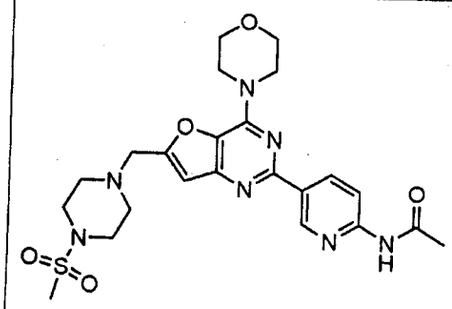
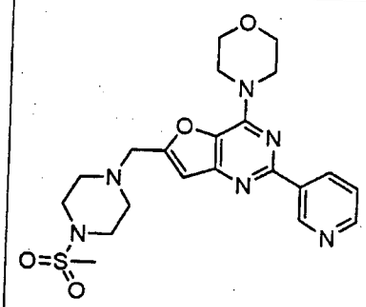
198		N,1-dimetil-N-((7-metil-4-morfolino-2-(piridin-3-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina
199		N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)formamida
200		N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)-metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-il)formamida
201		(S)-1-(4-((2-(2-amino-pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona
202		(S)-1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona

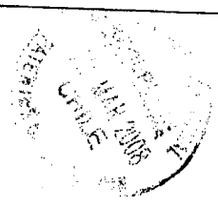
203		(S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(2-metoxipirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)propan-1-ona
204		(S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)propan-1-ona
205		(S)-2-hidroxi-1-(4-((7-metil-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-propan-1-ona
206		(S)-2-hidroxi-1-(4-((7-metil-4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-propan-1-ona
207		(S)-1-(4-((2-(2-amino-pirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona
208		(S)-1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona

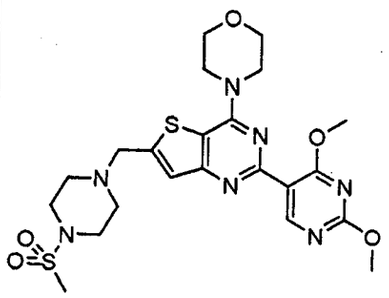
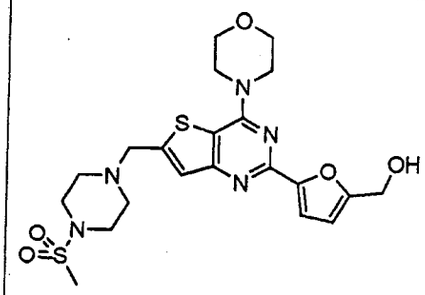
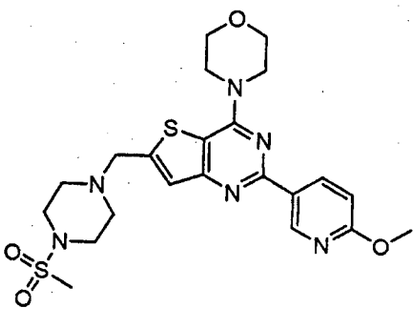
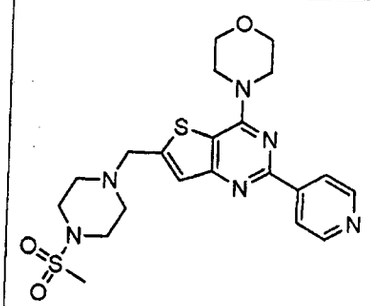
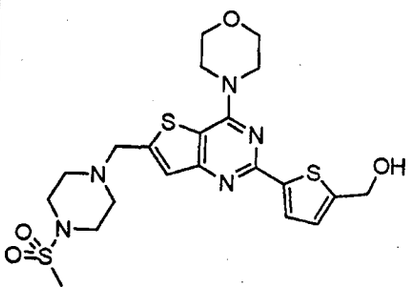
209		(S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)propan-1-ona
210		(S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)propan-1-ona
211		(S)-2-hidroxi-1-(4-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazin-1-il)propan-1-ona
212		(S)-2-hidroxi-1-(4-((4-morfolino-2-(piridin-3-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazin-1-il)-propan-1-ona
213		N,1-dimetil-N-((4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperidin-4-amina
214		N,1-dimetil-N-((4-morfolino-2-(6-aminopiridin-3-il)tieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperidin-4-amina

215		N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-il)acetamida
216		5-(6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)piridin-2-amina
217		7-metil-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)-tieno[3,2-d]pirimidina
218		N-((2-(2-aminopiridin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-N-metil(N-1-metilsulfonil)-piperidin-4-amina
219		N-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil(N-1-metilsulfonil)-piperidin-4-amina

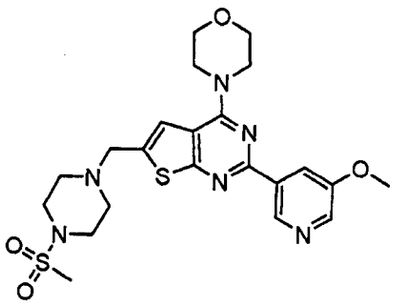
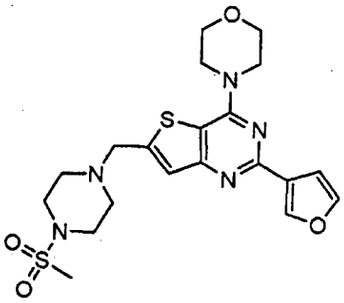
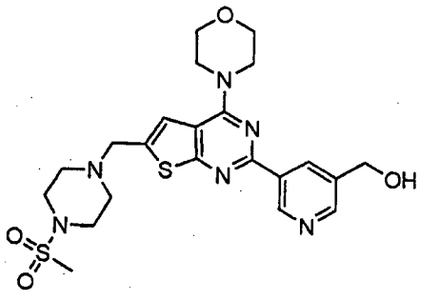
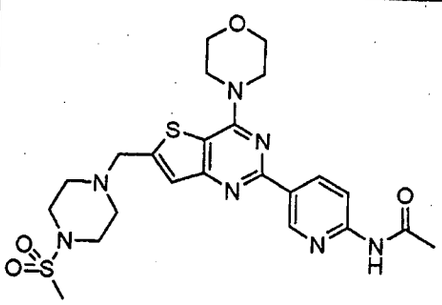
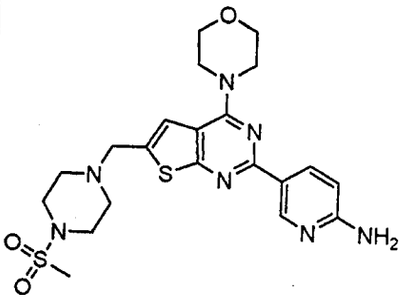


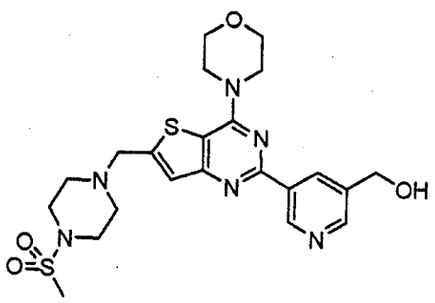
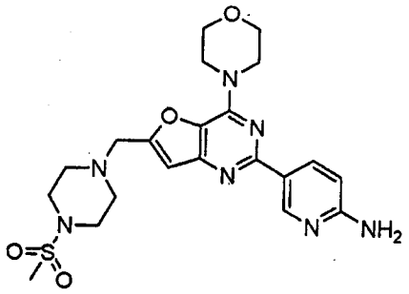
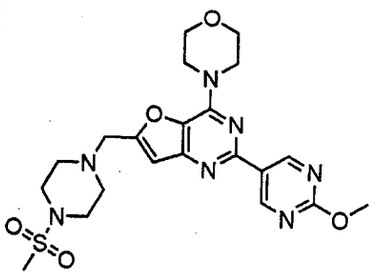
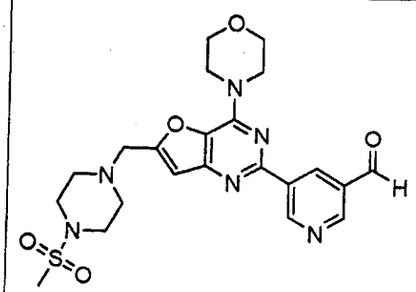
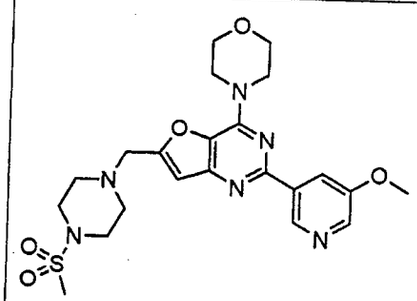
220		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-N-metil(N-1-metilsulfonil)-piperidin-4-amina
221		5-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina
222		5-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-furo[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina
223		N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida
224		4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)furo[3,2-d]pirimidina



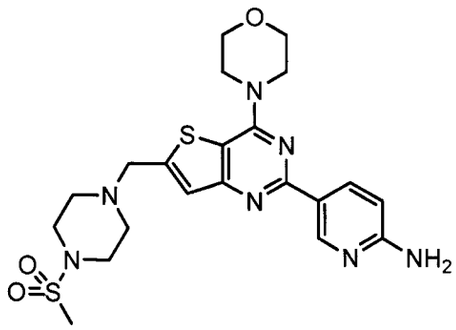
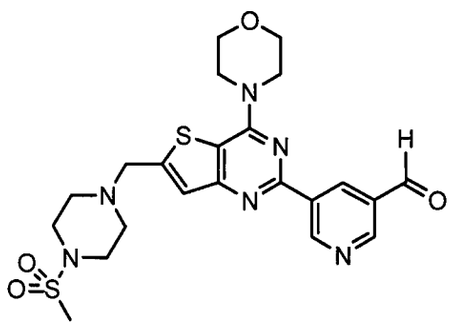
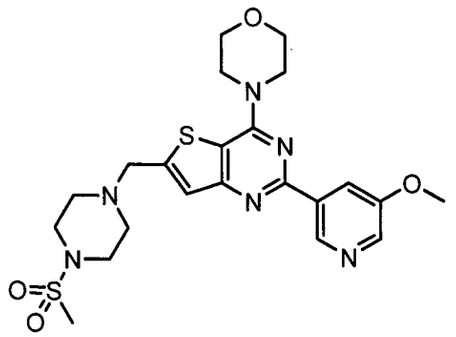
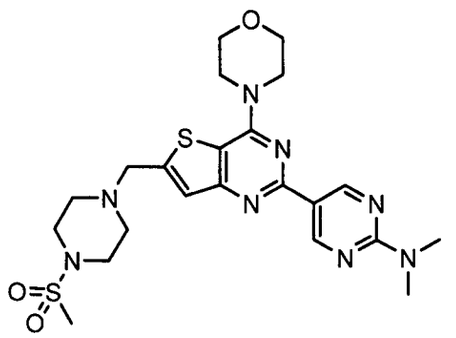
225		2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)-metil)tieno[3,2-d]pirimidina
226		(5-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-furan-2-il)metanol
227		2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidina
228		4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)-2-(4-N-metilpiridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina
229		(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)-metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)tiofen-2-il)metanol

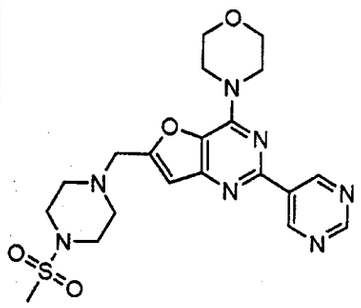
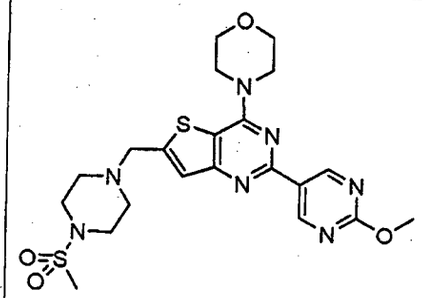
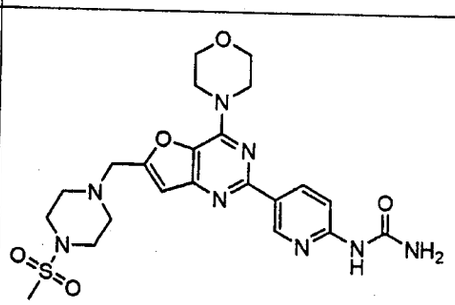
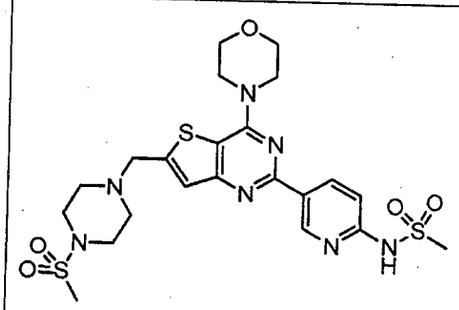
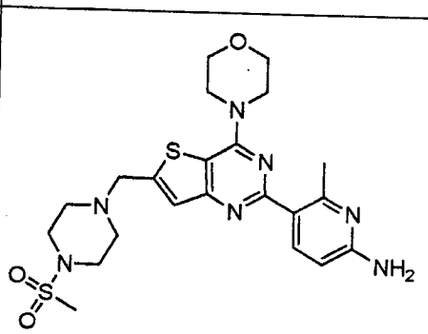


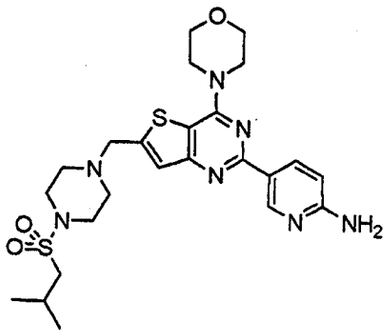
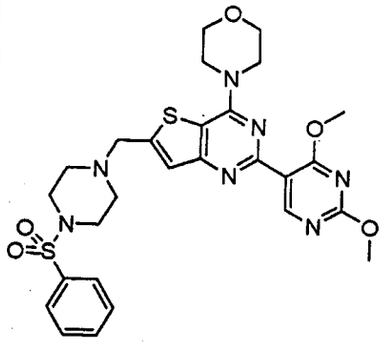
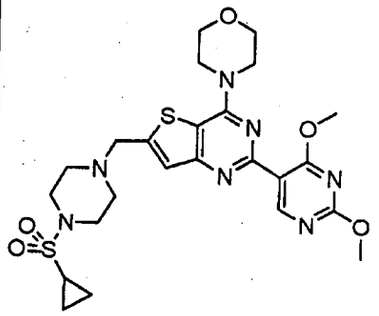
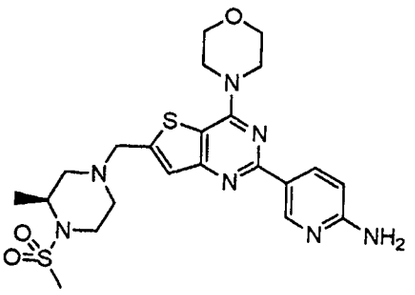
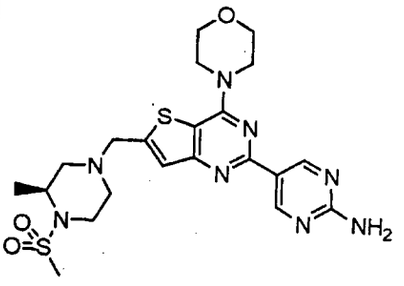
230		2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[2,3-d]pirimidina
231		2-(furan-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina
232		(5-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-piridin-3-il)metanol
233		N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)-metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida
234		5-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-amina

235		(5-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piridin-3-il)metanol
236		5-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
237		2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-furo[3,2-d]pirimidina
238		5-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbaldehído
239		2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-furo[3,2-d]pirimidina

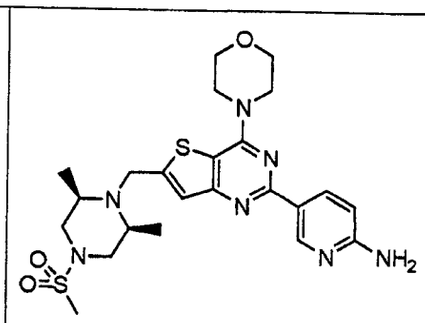
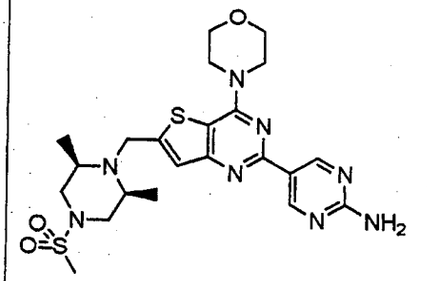
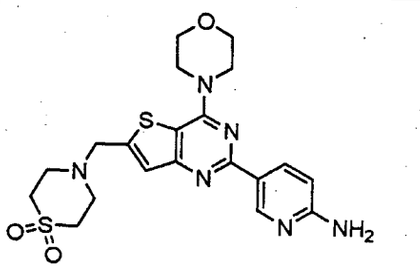
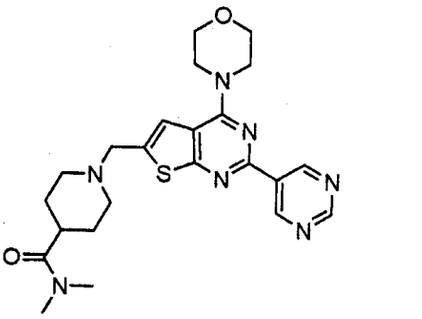
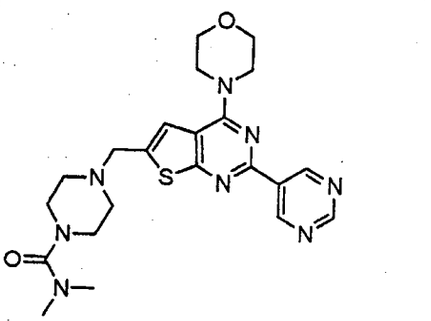
98

240		5-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-amina
241		5-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piridina-3-carbaldehído
242		
243		2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidina
244		N,N-dimetil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

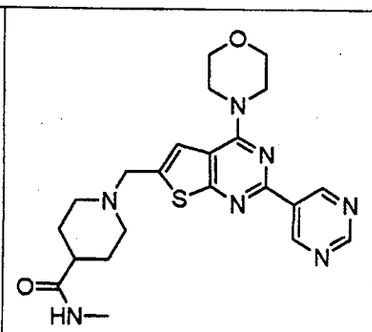
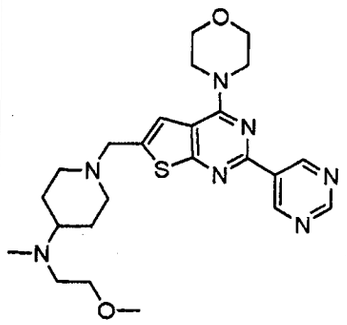
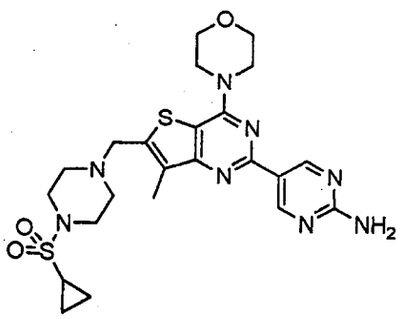
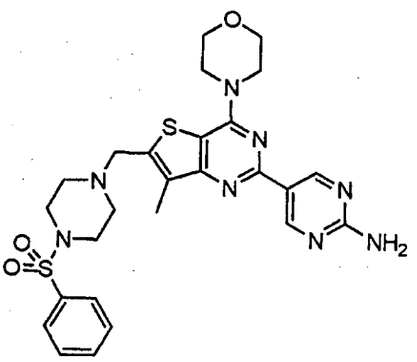
245		4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-2-(pirimidin-5-il)furo[3,2-d]pirimidina
246		2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidina
247		1-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)urea
257		5-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-metilsulfonilamina
258		6-metil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)piridin-2-amina

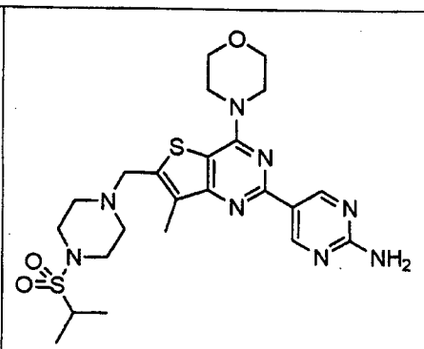
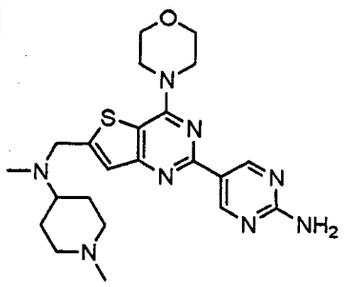
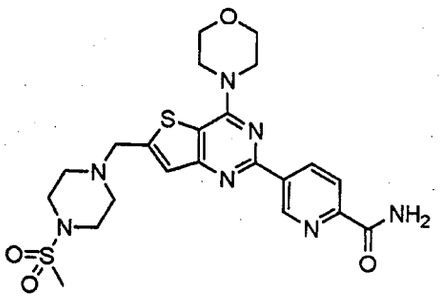
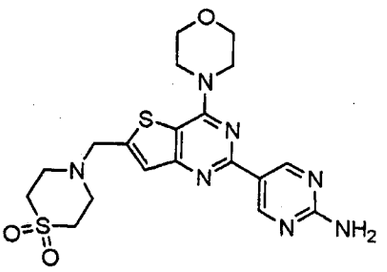
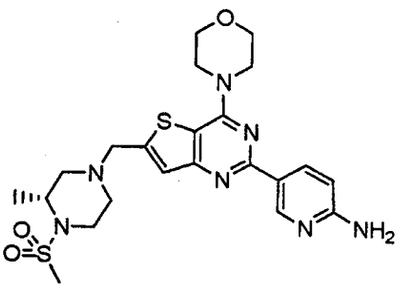
259		5-(4-morfolino-6-((4-N-isobutilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)piridin-2-amina
260		2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-fenil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidina
261		2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina
262		5-(6-(((S)-3-metil-(4-N-metil-sulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
263		5-(6-(((S)-3-metil-(4-N-metil-sulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina



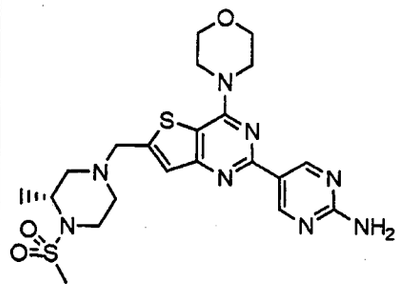
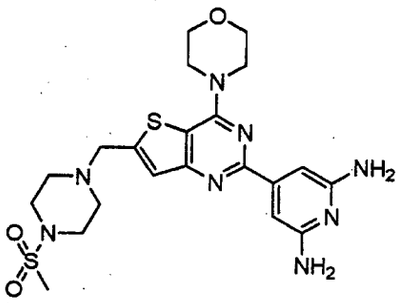
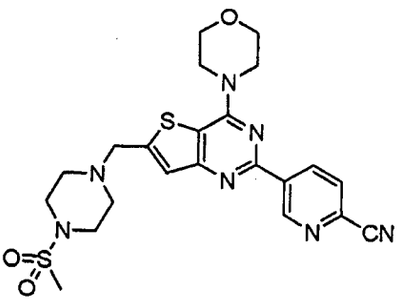
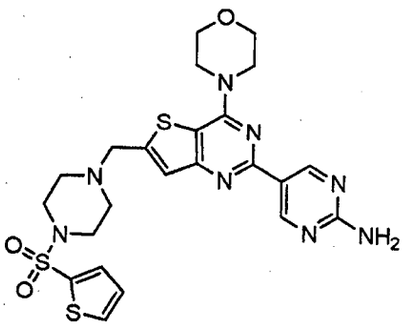
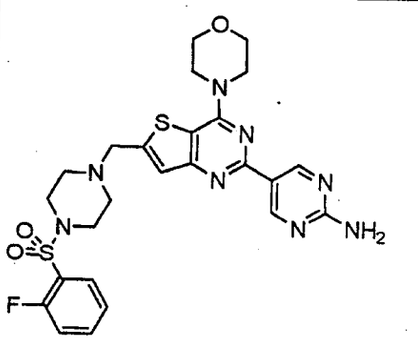
264		5-(6-(((2R,6S)-2,6-dimetil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
265		5-(6-(((2R,6S)-2,6-dimetil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina
266		5-(4-morfolino-6-((1-*O*,*O*-S-tiomorfolin-4-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
267		N,N-dimetil-1-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperidina-4-carboxamida
268		N,N-dimetil-4-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazina-1-carboxamida

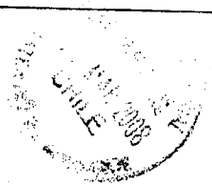
CHILE
15 MAR 2008

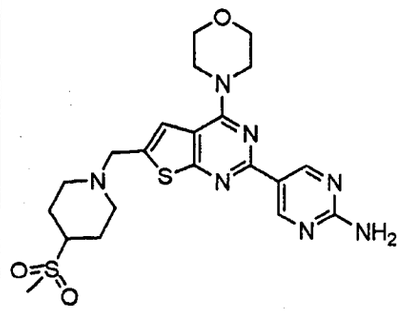
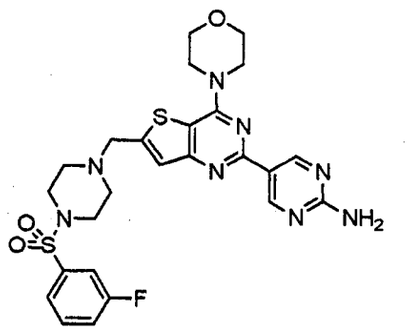
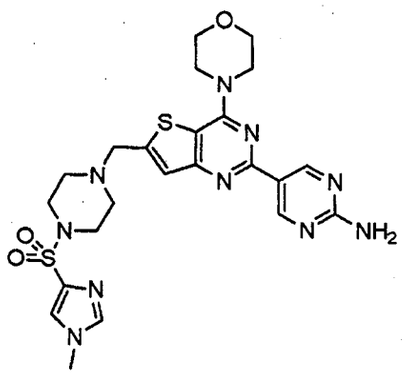
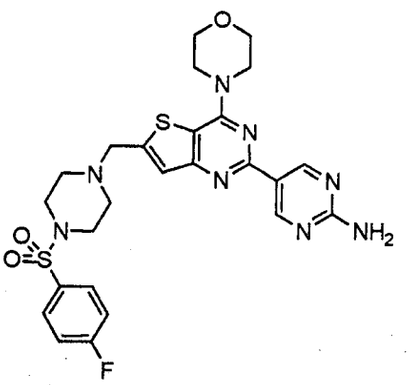
269		N-metil-1-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperidina-4-carboxamida
270		N-(2-metoxietil)-N-metil-1-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina
271		5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina
272		5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-fenilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

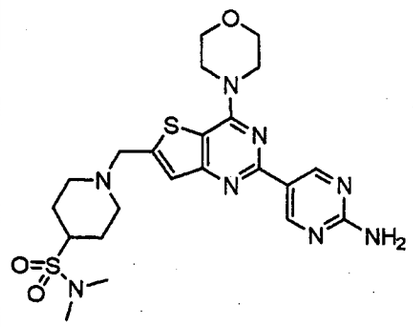
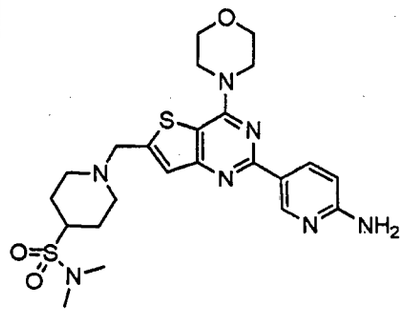
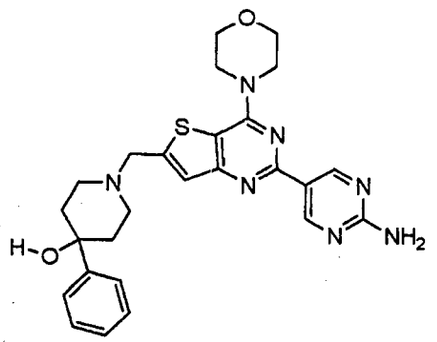
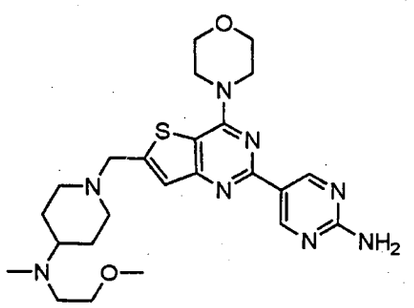
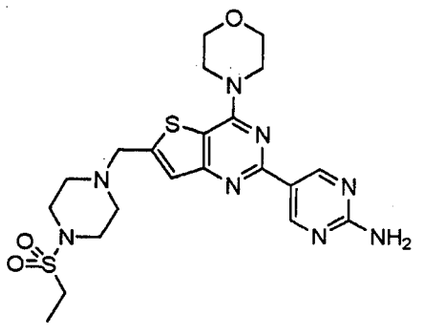
273		5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-isopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
274		N,1-dimetil-N-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]-2-amino-pirimidin-6-il)metil)-piperidin-4-amina
275		5-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida
276		5-(4-morfolino-6-((1-*O*,*O*-S-tiomorfolin-4-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina
277		5-(6-(((R)-3-metil-(4-N-metil-sulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina

MAR 2006

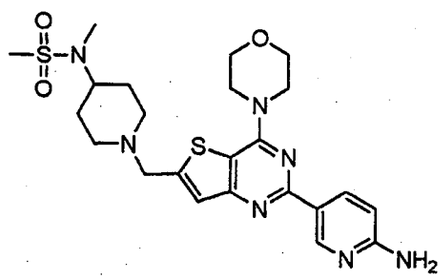
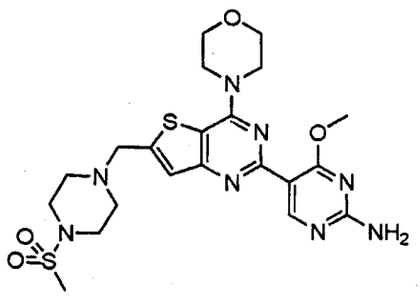
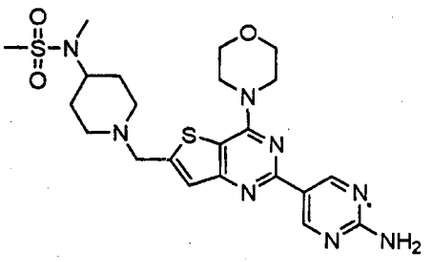
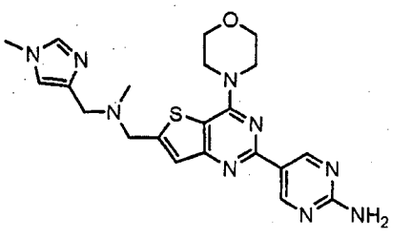
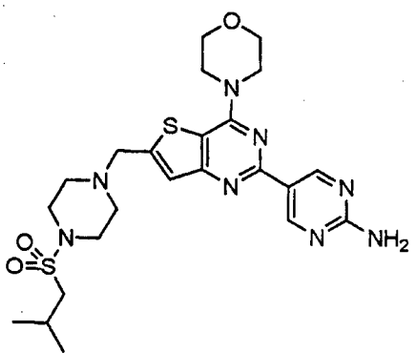
278		5-(6-(((R)-3-metil-(4-N-metil-sulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina
279		4-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piridina-2,6-diamina
280		5-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2-carbonitrilo
281		5-(4-morfolino-6-((4-N-(tiofen-2-il)sulfonil)-piperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina
282		5-(4-morfolino-6-((4-N-2-fluorofenilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

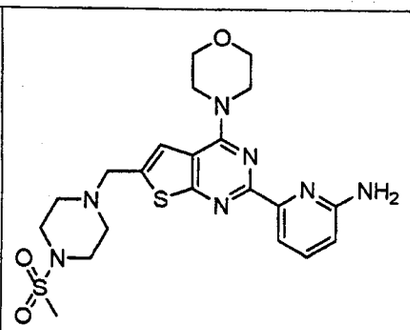
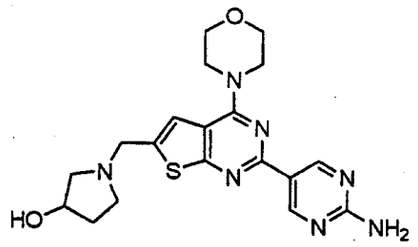
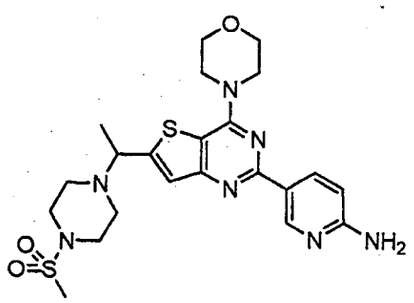
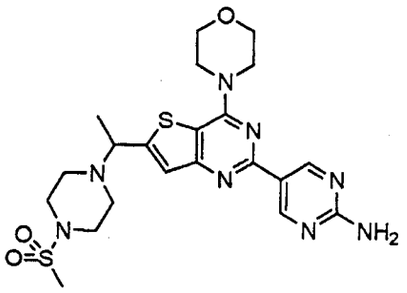
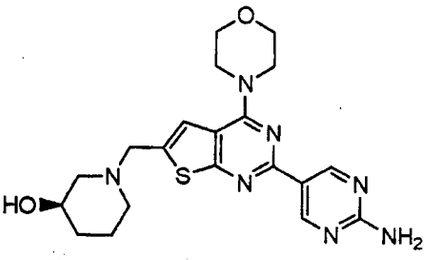


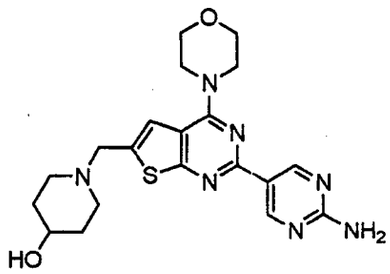
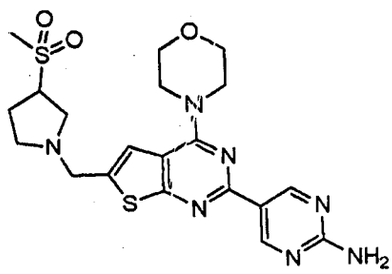
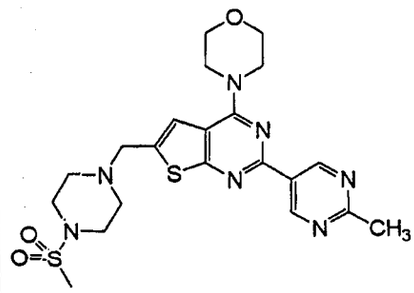
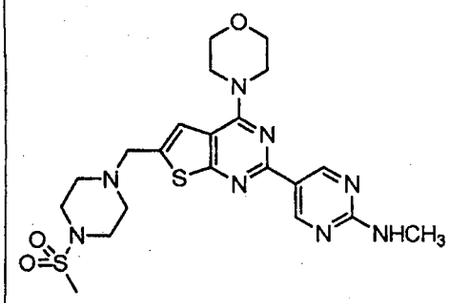
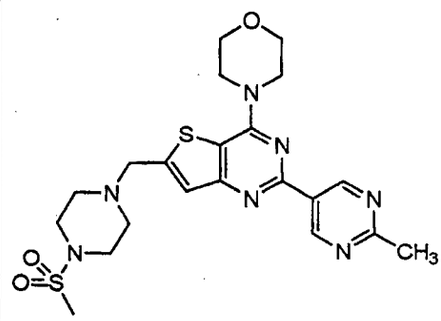
283		5-(6-((4-(metilsulfonil)-piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
284		5-(4-morfolino-6-((4-N-3-fluorofenilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
285		5-(4-morfolino-6-((4-N-(1-metilimidazol-4-il)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
286		5-(4-morfolino-6-((4-N-4-fluorofenilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

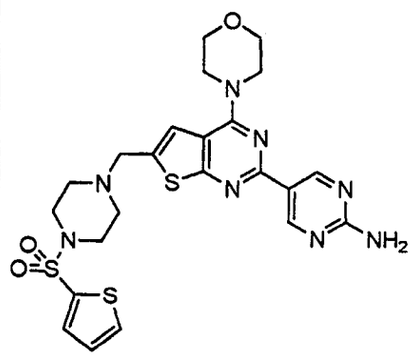
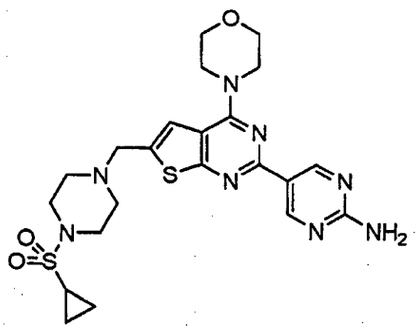
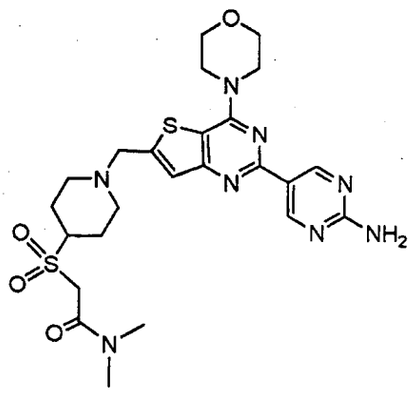
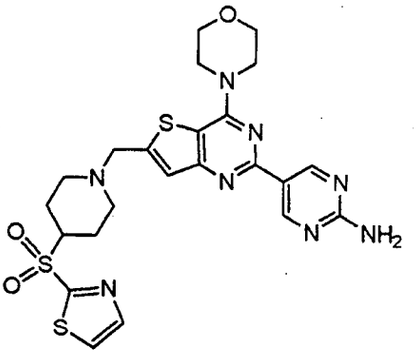
287		5-(4-morfolino-6-((4-(dimetil-aminosulfonil)piperidin-1-il)-metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
288		5-(4-morfolino-6-((4-(dimetil-aminosulfonil)piperidin-1-il)-metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
289		1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-4-fenil-piperidin-4-ol
290		5-(6-((4-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)piperidin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
291		5-(4-morfolino-6-((4-N-etil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina

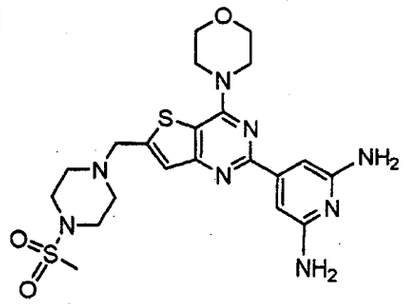
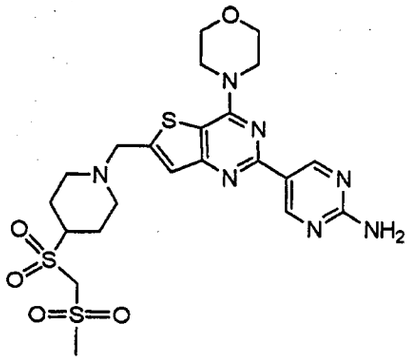
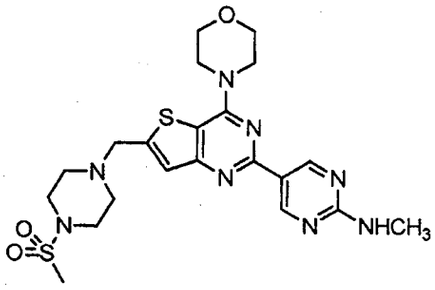
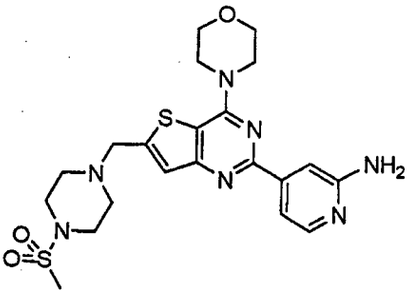
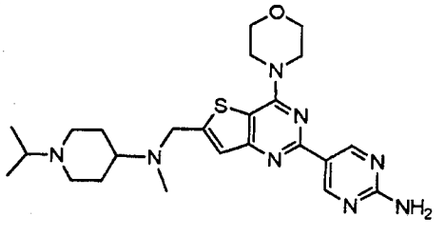


292		5-(6-((4-(N-metil,N-metil-sulfonilamino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
293		4-metoxi-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
294		5-(6-((4-(N-metil,N-metil-sulfonilamino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina
295		5-(6-((metil((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
296		5-(4-morfolino-6-((4-N-isobutirilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

297		6-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
298		1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidin-6-il)metil)-pirrolidin-3-ol
299		5-(4-morfolino-6-(1-(4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)etil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
300		5-(4-morfolino-6-(1-(4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)etil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
301		(R)-1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-piperidin-3-ol

302		1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperidin-4-ol
303		5-(6-((3-(metilsulfonil)-pirrolidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
304		2-(2-metilpirimidin-5-il)-morfolino-6-(4-N-metil-sulfonil(piperazin-1-il)-metil)tieno[2,3-d]pirimidina
305		2-(2-metilaminopirimidin-5-il)-morfolino-6-(4-N-metil-sulfonil(piperazin-1-il)-metil)tieno[2,3-d]pirimidina
306		2-(2-metilpirimidin-5-il)-4-morfolino-6-(4-N-metil-sulfonil(piperazin-1-il)-metil)tieno[3,2-d]pirimidina

307		5-(4-morfolino-6-(4-N-(tiofen-2-il)sulfonil(piperazin-1-il)-metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
308		5-(4-morfolino-6-((4-N-ciclo-propilsulfonilpiperazin-1-il)-metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
309		2-(1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperidin-4-ilsulfonil)-N,N-dimetilacetamida
310		5-(4-morfolino-6-((4-(tiazol-2-ilsulfonil)piperidin-1-il)-metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

311		4-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2,6-diamina
312		5-(6-((4-((metilsulfonil)-metilsulfonil)piperidin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
313		2-(2-metilaminopirimidin-5-il)-morfolino-6-(4-N-metil-sulfonil(piperazin-1-il)-metil)tieno[3,2-d]pirimidina
314		4-(4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-amina
315		N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-N-metil-(N-1-isopropil)piperidin-4-amina

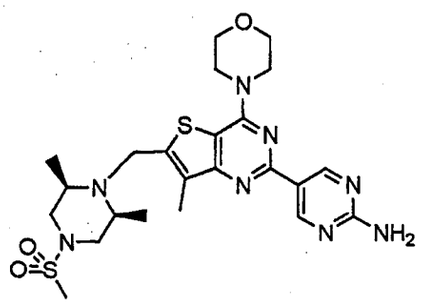
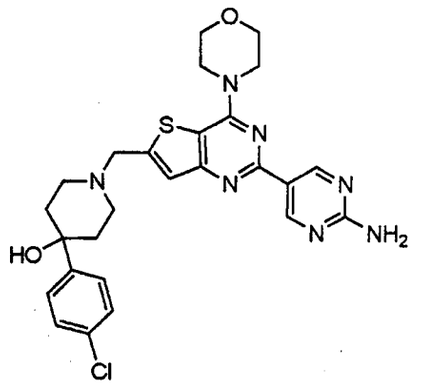
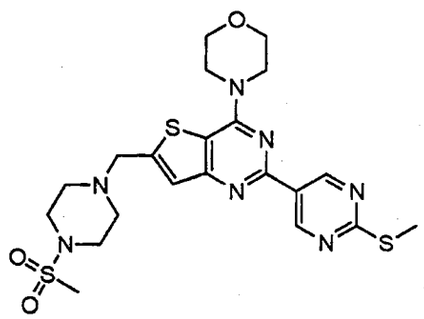
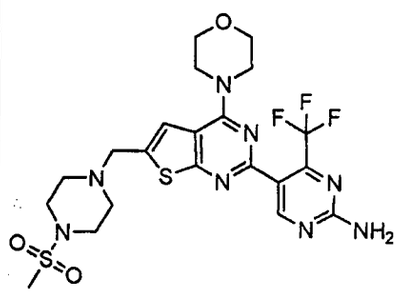
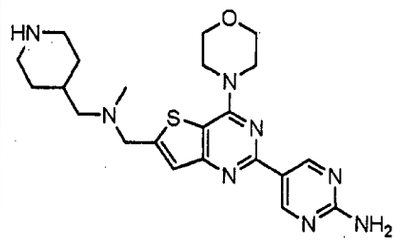
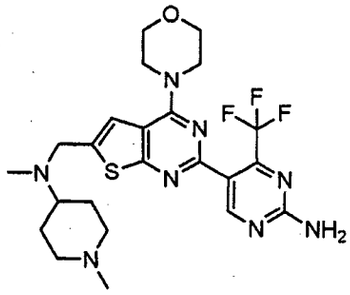
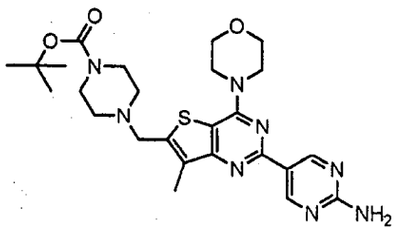
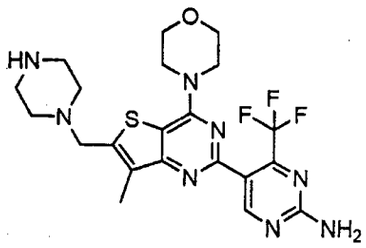
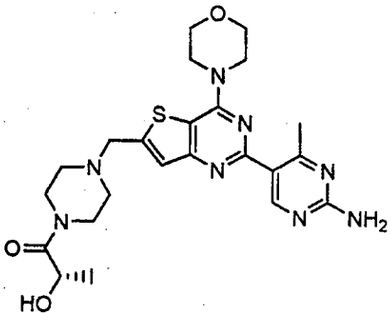
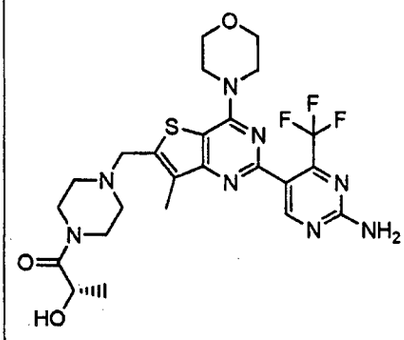
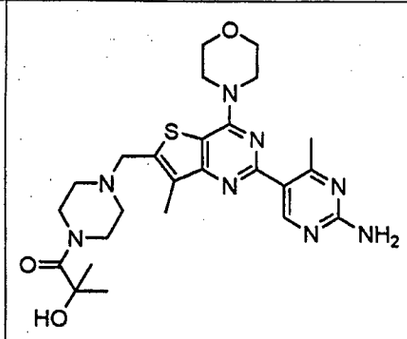
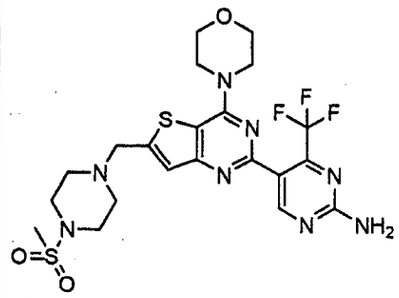
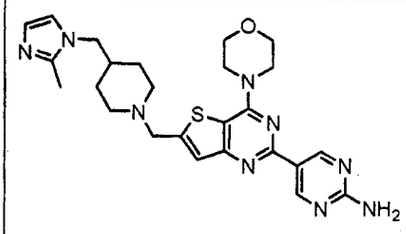
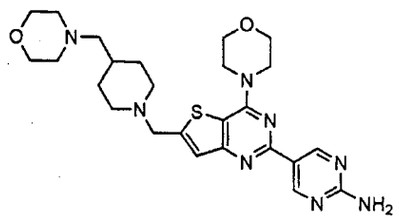
316		5-(7-metil-6-(((2R,6S)-2,6-dimetil-(4-N-metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
317		1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-4-(4-clorofenil)piperidin-4-ol
318		2-(2-(metiltio)pirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidina

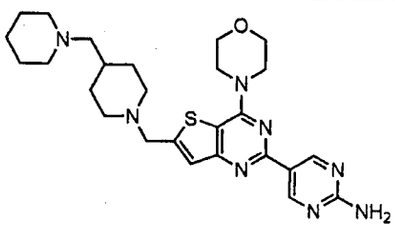
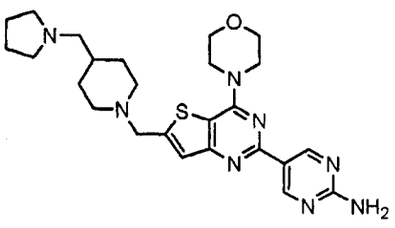
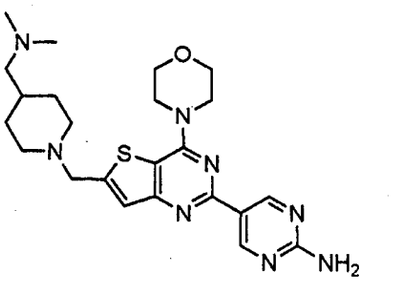
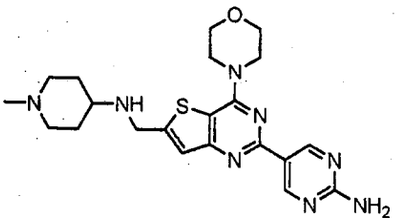
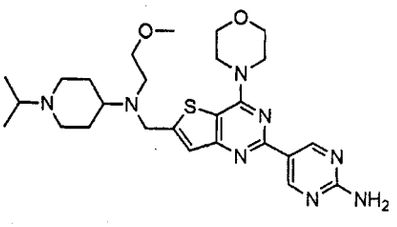
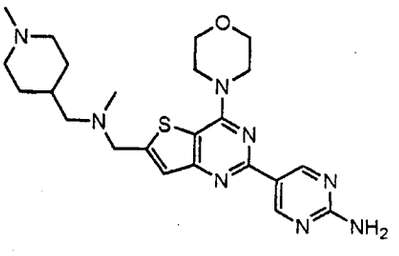
Tabla 2

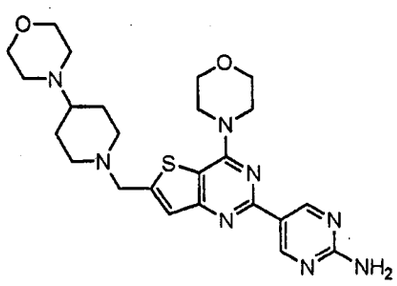
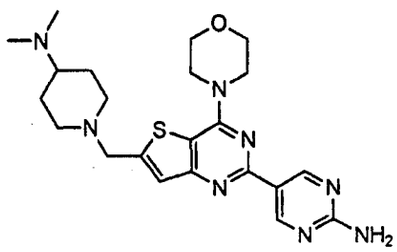
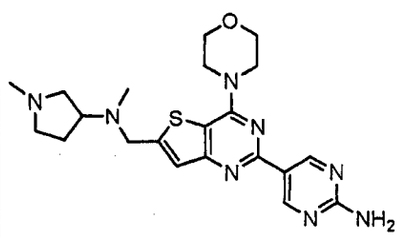
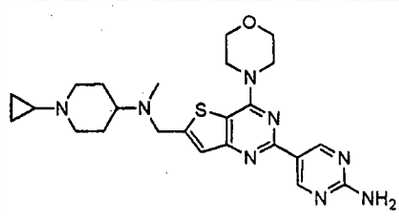
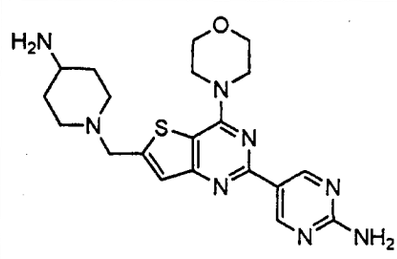
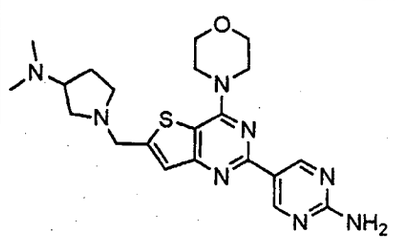
Comp	Estructura	Nombre
319		5-(6-((4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidin-2-il)-4-(trifluoro-metil)pirimidin-2-amina

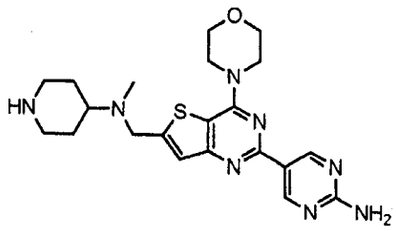
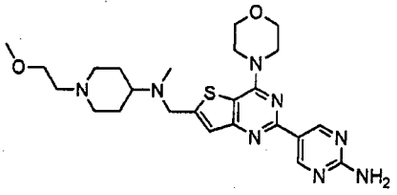
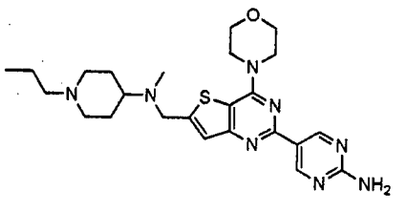
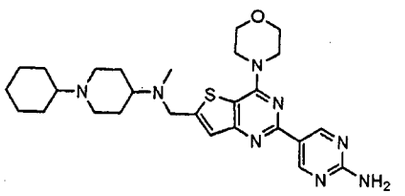
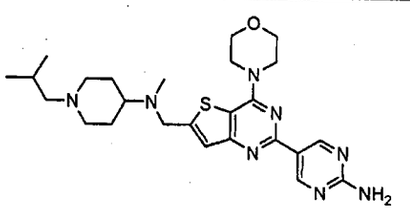
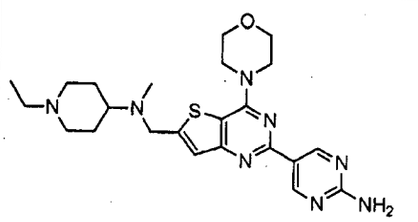
320		5-(6-((metil(piperidin-4-ilmetil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
321		5-(6-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)-4-morfolino-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina
322		4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazina-1-carboxilato de ter-butilo
323		5-(7-metil-4-morfolino-6-(piperazin-1-ilmetil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina
324		(S)-1-(4-((2-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona

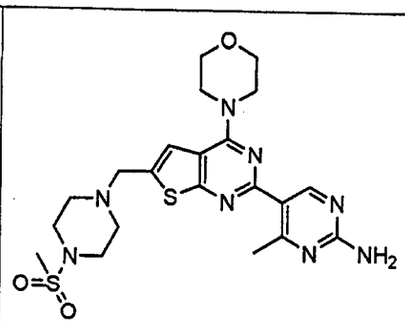
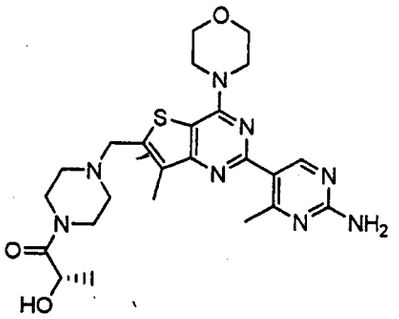
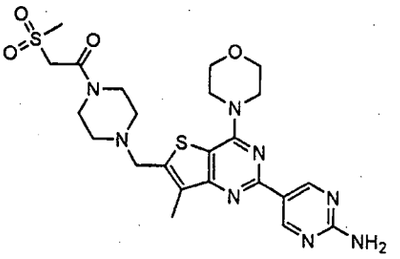
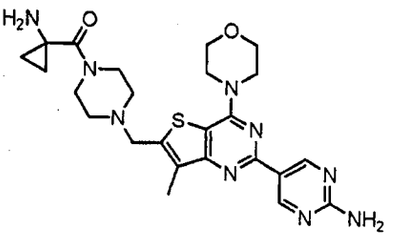
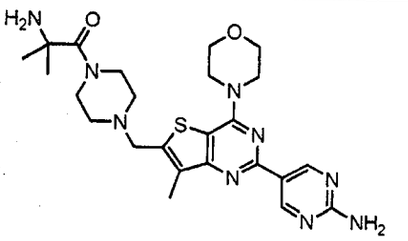
325		(S)-1-(4-((2-(2-amino-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona
326		1-(4-((2-(2-amino-4-metil-pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona
327		5-(6-((4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)-4-(trifluoro-metil)pirimidin-2-amina
328		5-(6-((4-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina
329		5-(4-morfolino-6-((4-(morfolinometil)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina



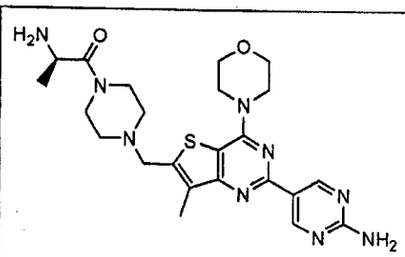
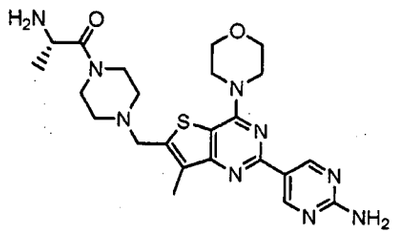
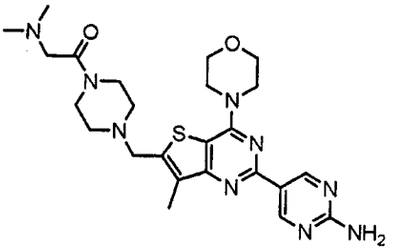
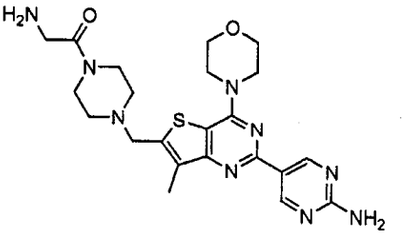
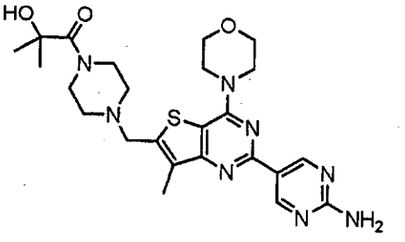
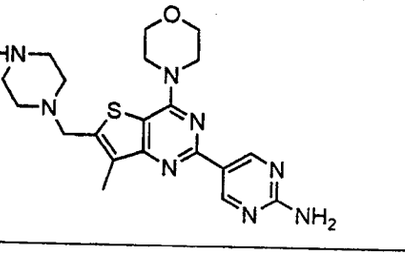
330		5-(4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-ilmetil)-piperidin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina
331		5-(4-morfolino-6-((4-(pirrolidin-1-ilmetil)-piperidin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
332		5-(6-((4-((dimetilamino)-metil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
333		5-(6-((1-metilpiperidin-4-ilamino)metil)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
334		5-(6-(((1-isopropilpiperidin-4-il)(2-metoxietil)amino)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
335		5-(6-((metil((1-metil-piperidin-4-il)metil)amino)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

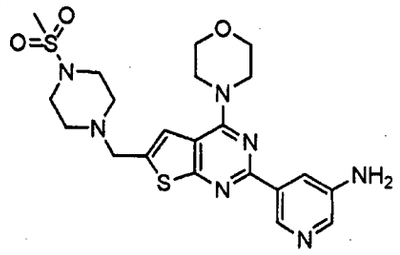
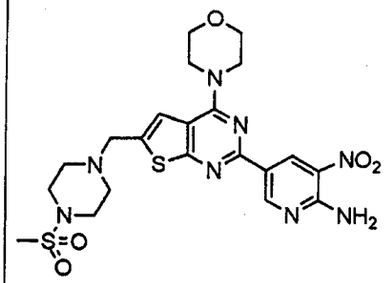
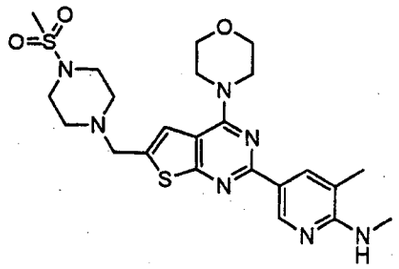
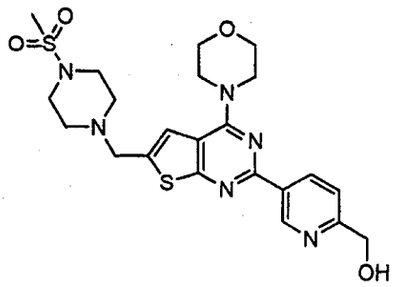
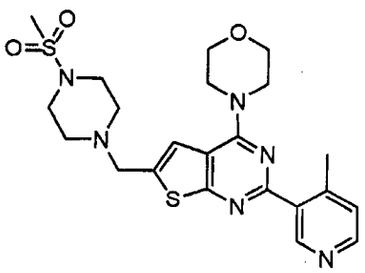
336		5-(4-morfolino-6-((4-morfolinopiperidin-1-il)-metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
337		5-(6-((4-(dimetilamino)-piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
338		5-(6-((metil(1-metil-pirrolidin-3-il)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
339		5-(6-(((1-ciclopropil-piperidin-4-il)(metil)amino)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
340		5-(6-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina
341		5-(6-((3-(dimetilamino)-pirrolidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

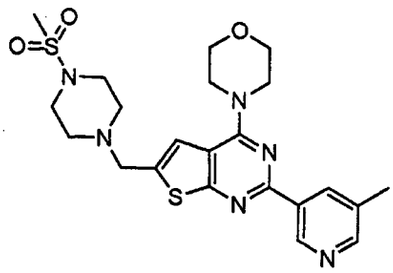
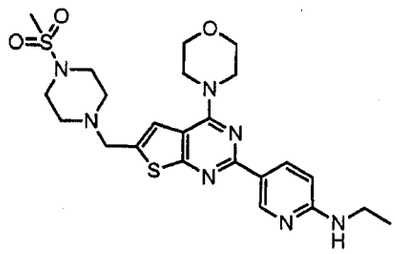
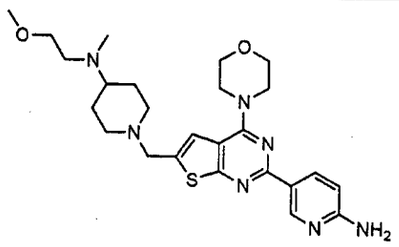
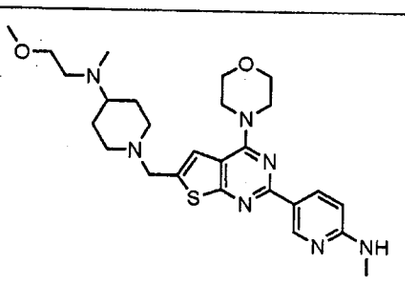
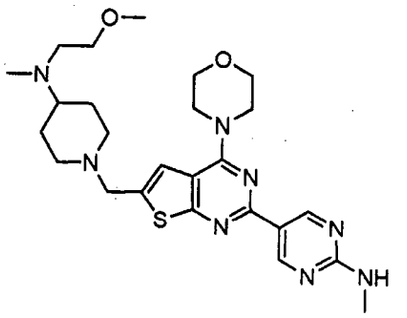
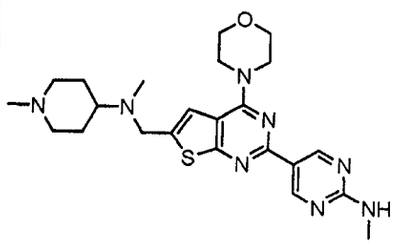
342		5-(6-((metil(piperidin-4-il)-amino)metil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina
343		5-(6-(((1-(2-metoxietil)-piperidin-4-il)(metil)amino)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
344		5-(6-((metil(1-propil-piperidin-4-il)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
345		5-(6-(((1-ciclohexilpiperidin-4-il)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
346		5-(6-(((1-isobutilpiperidin-4-il)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
347		5-(6-(((1-etilpiperidin-4-il)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

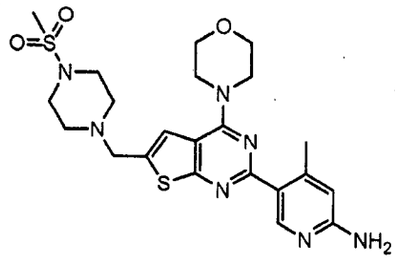
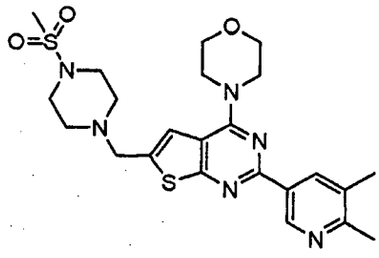
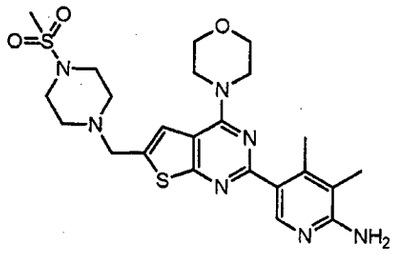
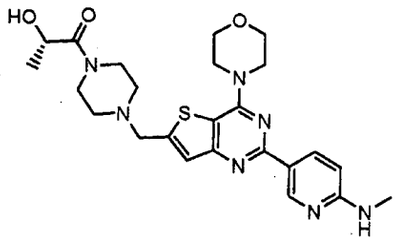
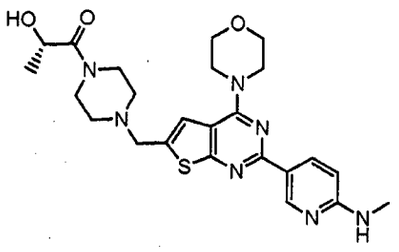
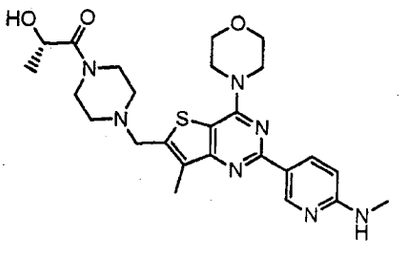
348		4-metil-5-(6-((4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina
349		(S)-1-(4-((2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona
350		1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-(metil-sulfonil)etanona
351		(1-aminociclopropil)(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)metanona
352		2-amino-1-(4-((2-(2-amino-pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona



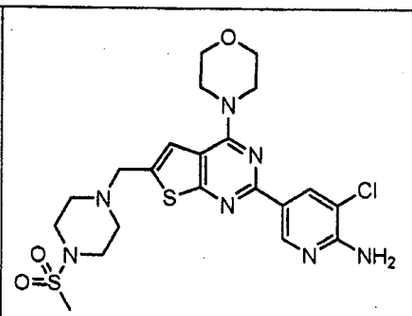
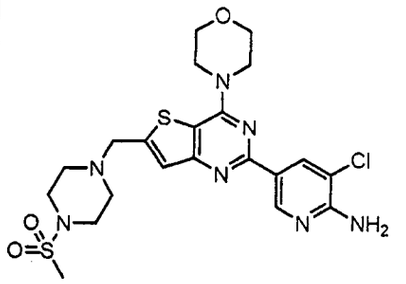
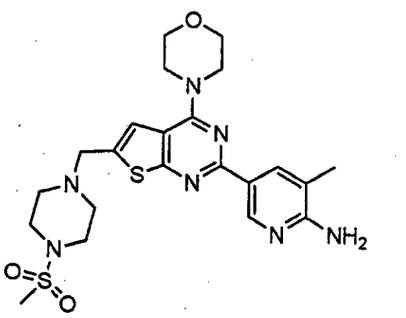
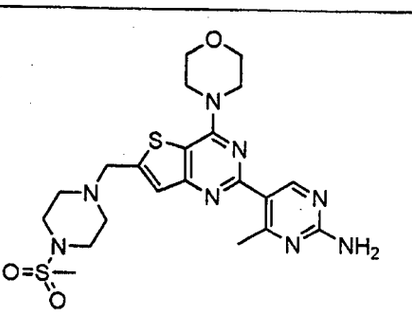
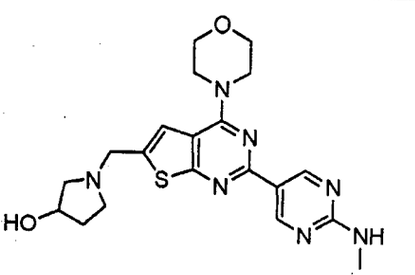
353		(R)-2-amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)propan-1-ona
354		(S)-2-amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)propan-1-ona
355		1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-(dimetil-amino)etanona
356		2-amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)etanona
357		1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona
358		5-(7-metil-4-morfolino-6-(piperazin-1-ilmetil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina

359		5-(6-((4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-3-amina
360		5-(6-((4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidin-2-il)-3-nitropiridin-2-amina
361		N,3-dimetil-5-(6-((4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
362		(5-(6-((4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanol
363		4-(2-(4-metilpiridin-3-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]-pirimidin-4-il)morfolina

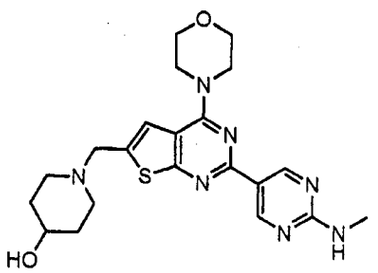
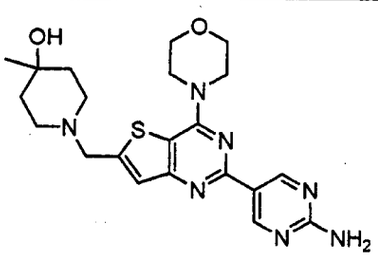
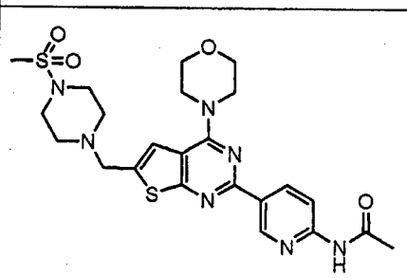
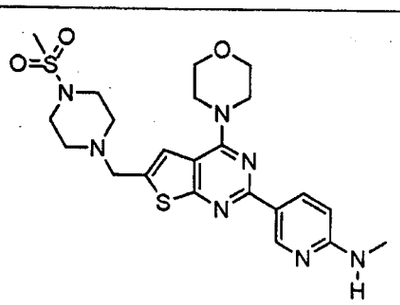
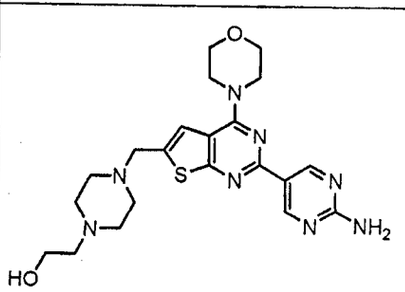
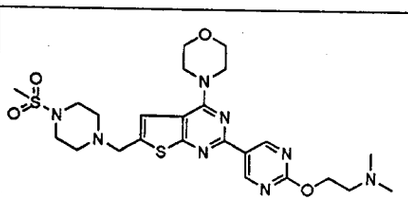
364		4-(2-(5-metilpiridin-3-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]-pirimidin-4-il)morfolina
365		N-etil-5-(6-((4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
366		5-(6-((4-((2-metoxietil)-(metil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
367		5-(6-((4-((2-metoxietil)-(metil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)-N-metilpiridin-2-amina
368		5-(6-((4-((2-metoxietil)-(metil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)-N-metilpirimidin-2-amina
369		N-metil-5-(6-((metil(1-metil-piperidin-4-il)amino)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

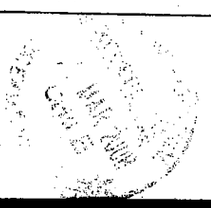
370		4-metil-5-(6-((4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
371		4-(2-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-6-((4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)tieno-[2,3-d]pirimidin-4-il)-morfolina
372		3,4-dimetil-5-(6-((4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
373		(S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(6-(metilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)propan-1-ona
374		(S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(6-(metilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)propan-1-ona
375		(S)-2-hidroxi-1-(4-((7-metil-2-(6-(metilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)propan-1-ona

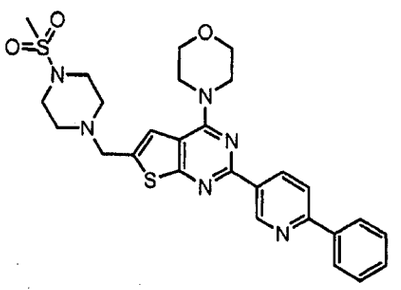
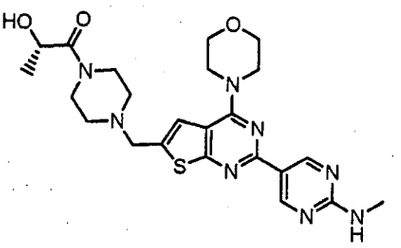
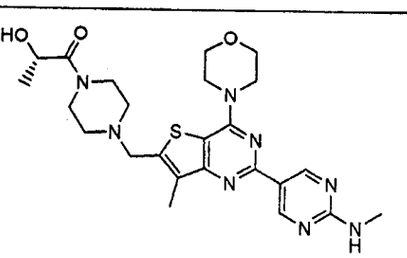
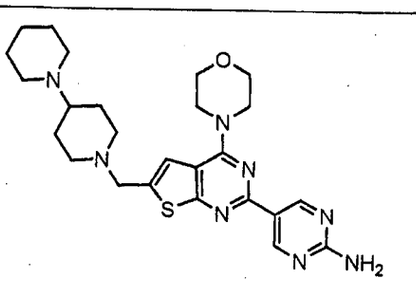
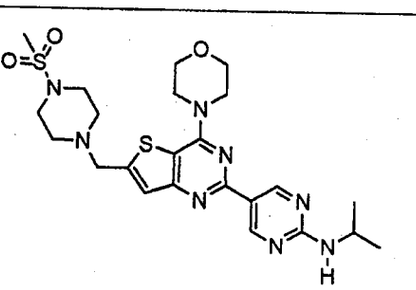
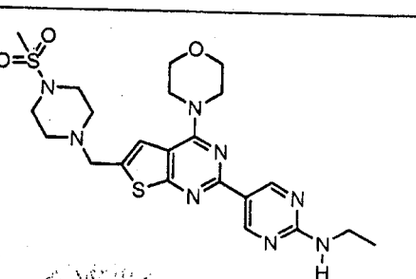


376		3-cloro-5-(6-((4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
377		3-cloro-5-(6-((4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
378		3-metil-5-(6-((4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
379		4-metil-5-(6-((4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
380		1-((2-(2-(metilamino)-pirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)pirrolidin-3-ol

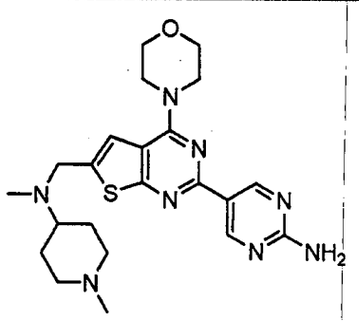
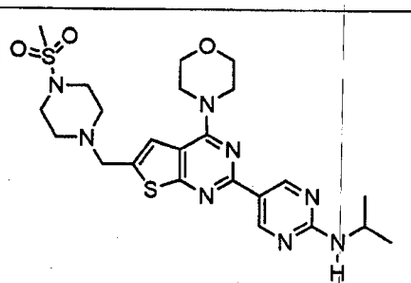
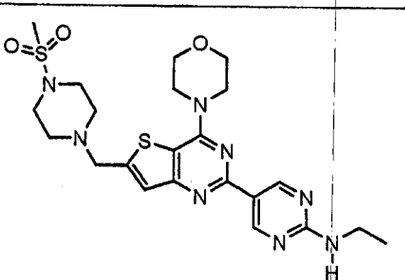
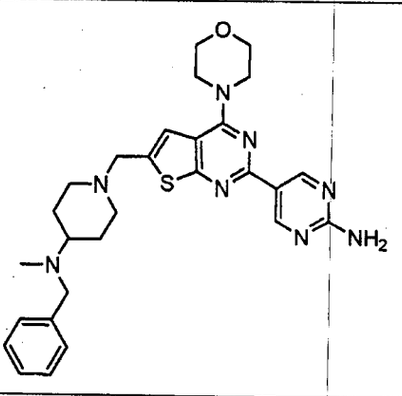
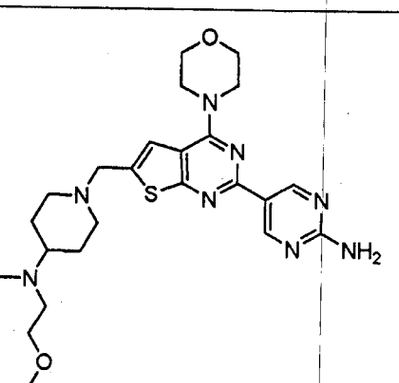


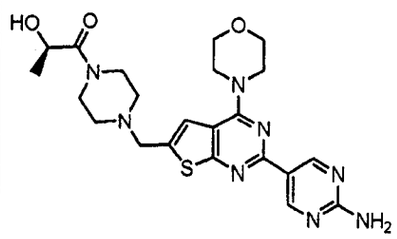
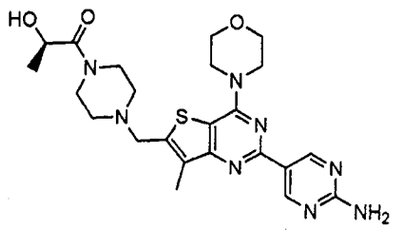
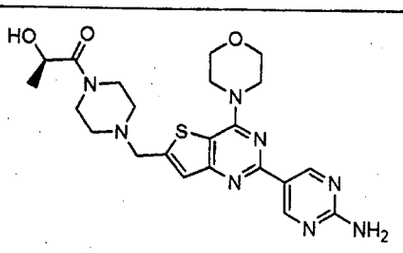
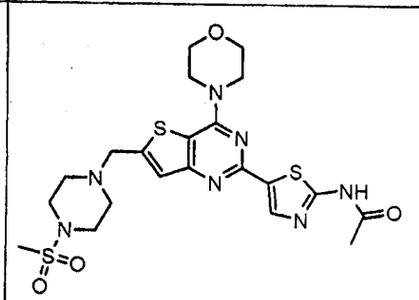
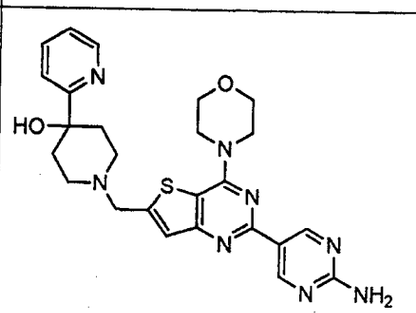
381		1-((2-(2-(metilamino)-pirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-metil)piperidin-4-ol
382		1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-4-metilpiperidin-4-ol
383		N-(5-(6-((4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida
384		N-metil-5-(6-((4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina
385		2-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)etanol
386		N,N-dimetil-2-(5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-iloxi)etanamina



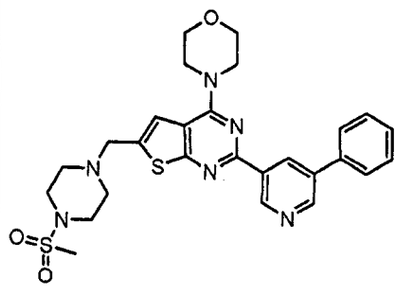
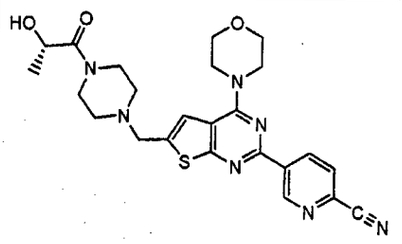
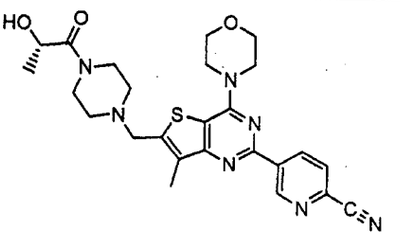
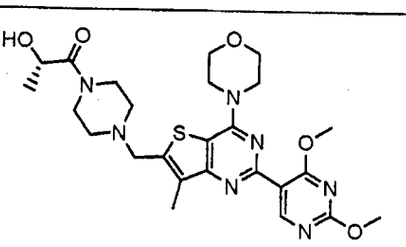
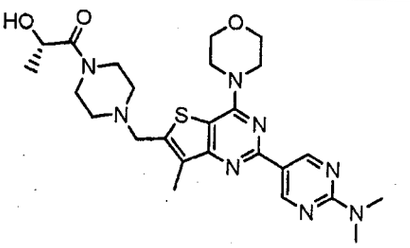
387		4-(6-((4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)-2-(6-fenilpiridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina
388		(S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)propan-1-ona
389		(S)-2-hidroxi-1-(4-((7-metil-2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)propan-1-ona
390		5-(6-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
391		N-isopropil-5-(6-((4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
392		N-etil-5-(6-((4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

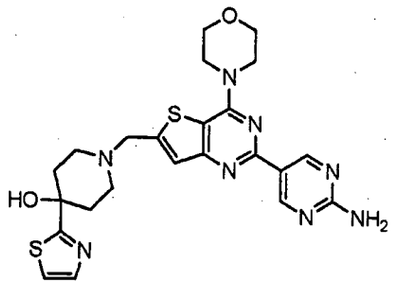
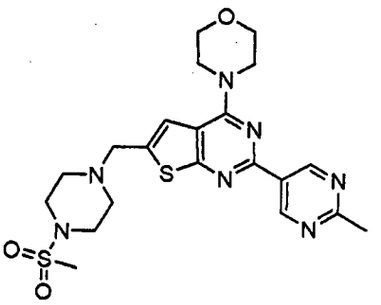
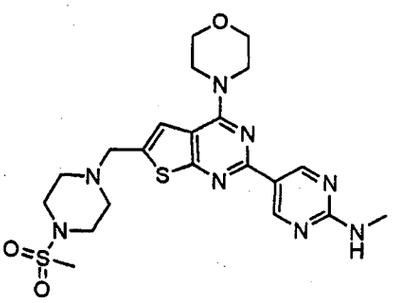
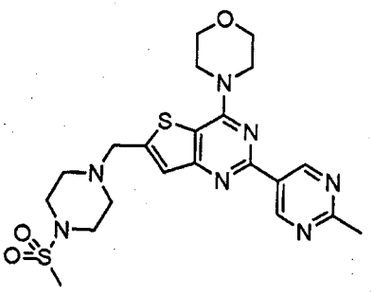
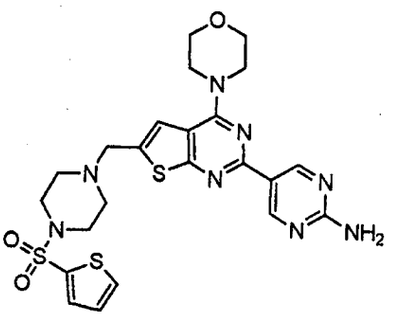
[redacted]

393		5-(6-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
394		N-isopropil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
395		N-etil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
396		5-(6-((4-(bencil(metil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
397		5-(6-((4-((2-metoxietil)(metil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

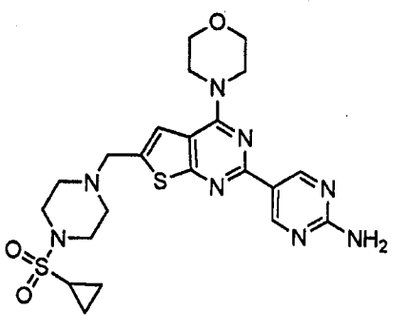
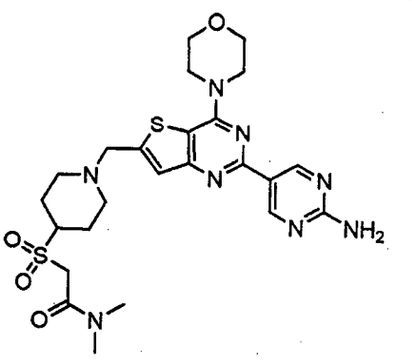
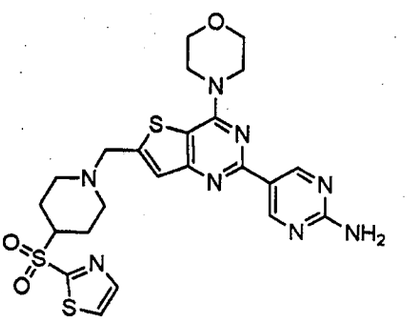
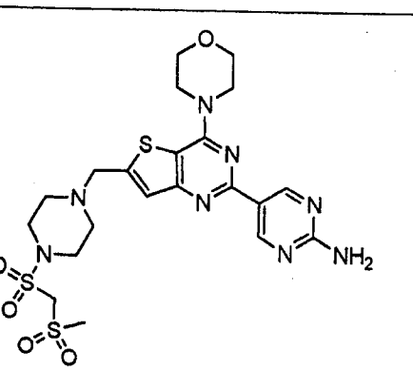
398		(R)-1-(4-((2-(2-amino-pirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona
399		(R)-1-(4-((2-(2-amino-pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona
400		(R)-1-(4-((2-(2-amino-pirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona
401		N-(5-(6-((4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)tiazol-2-il)acetamida
402		1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperidin-4-ol

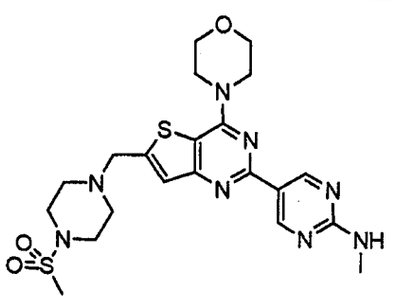
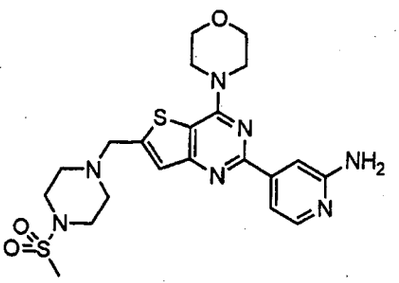
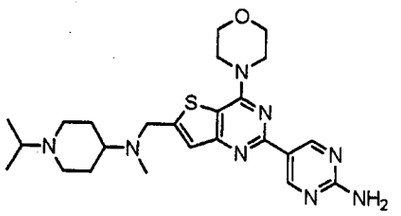
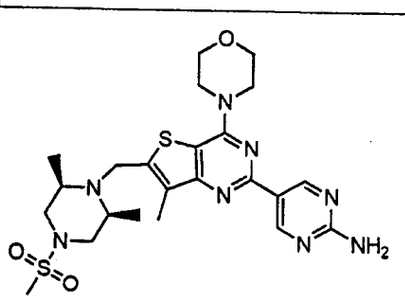
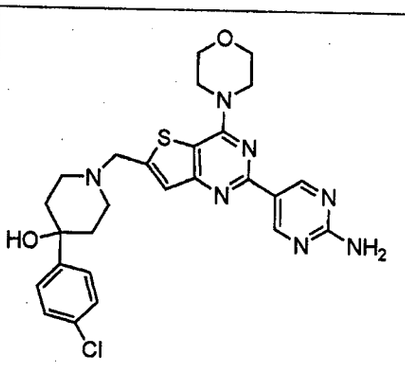
DEPTO. PROPIEDAD INTELECTUAL
DEPOSITO DE PATENTES
10 MAR 2005
CHILE

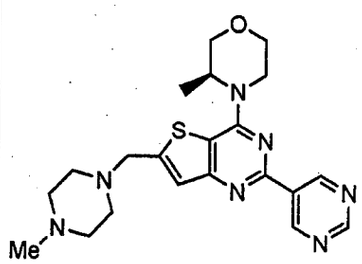
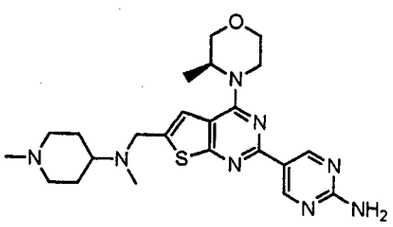
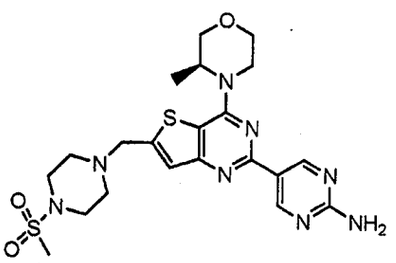
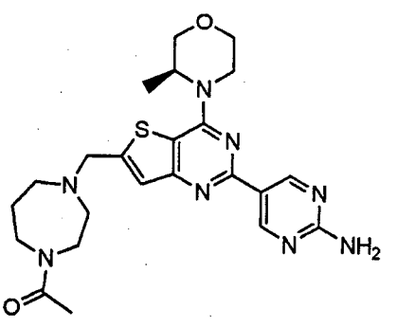
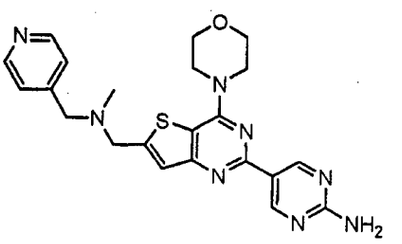
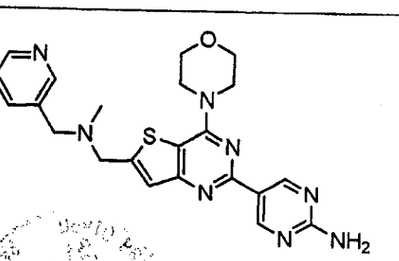
403		4-(6-((4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)-2-(5-fenilpiridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina
404		(S)-5-(6-((4-(2-hidroxi-propanoil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-picolinonitrilo
405		(S)-5-(6-((4-(2-hidroxi-propanoil)piperazin-1-il)metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)picolinonitrilo
406		(S)-1-(4-((2-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona
407		(S)-1-(4-((2-(2-(dimetil-amino)pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona

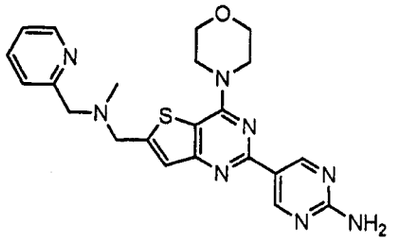
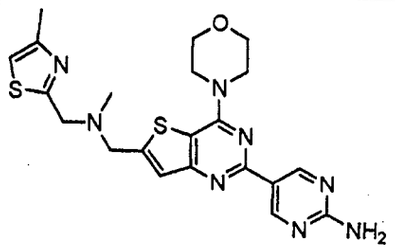
408		1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-4-(tiazol-2-il)piperidin-4-ol
409		4-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-6-((4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)tieno-[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina
410		N-metil-5-(6-((4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
411		4-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-6-((4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina
412		5-(4-morfolino-6-((4-(tiofen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina



413		5-(6-((4-(ciclopropil-sulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina
414		2-(1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperidin-4-ilsulfonil)-N,N-dimetilacetamida
415		5-(4-morfolino-6-((4-(tiazol-2-ilsulfonil)piperidin-1-il)-metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
416		5-(6-((4-(metilsulfonil-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

417		N-metil-5-(6-((4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina
418		4-(6-((4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)piridin-2-amina
419		5-(6-(((1-isopropilpiperidin-4-il)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
420		5-(6-(((2R,6S)-2,6-dimetil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-7-metil-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina
421		1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)-4-(4-clorofenil)piperidin-4-ol

422		(S)-3-metil-4-(6-((4-metil-piperazin-1-il)metil)-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina
423		(S)-5-(6-((metil(1-metil-piperidin-4-il)amino)metil)-4-(3-metilmorfolino)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
424		(S)-5-(4-(3-metilmorfolino)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
425		(S)-1-(4-((2-(2-amino-pirimidin-5-il)-4-(3-metil-morfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)etanona
426		5-(6-((metil(piridin-4-il-metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
427		5-(6-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

428		5-(6-((metil(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina
429		5-(6-((metil((4-metiltiazol-2-il)metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina

ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA Ia-d

Los compuestos de la invención pueden ser administrados por cualquier vía apropiada para la condición que será tratada. Las vías adecuadas incluyen oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para un tratamiento inmunosupresor local, los compuestos pueden ser administrados por administración intralesión, que incluye perfundir o contactar de otra manera el injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se podrá apreciar que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la condición del sujeto receptor. Cuando el compuesto es administrado por vía oral, puede ser formulado como una píldora, cápsula, tableta, etc. con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto es administrado por vía parenteral, puede ser formulado con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma inyectable de dosificación unitaria, como se detalla más abajo.

Una dosis para tratar a pacientes humanos puede estar

en el rango de alrededor de 10 mg a alrededor de 1.000 mg del compuesto de Fórmula Ia-d. Una dosis típica puede ser de alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg del compuesto. Una dosis puede ser administrada una vez al día (QID), dos veces al (BID) o más frecuentemente, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto particular. Además, factores de toxicidad pueden influir en la dosificación y el régimen de administración. Cuando es administrada por vía oral, la píldora, cápsula o tableta puede ser ingerida diariamente o en forma menos frecuente por un período de tiempo especificado. El régimen puede repetirse por un número de ciclos de terapia.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA Ia-d

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades, condiciones y/o trastornos incluyendo, pero no limitados a, aquéllos caracterizados por la sobre-expresión de lípido quinasas, por ejemplo PI3 quinasa. En consecuencia, otro aspecto de esta invención incluye métodos para tratar o prevenir enfermedades o condiciones que pueden ser tratadas o prevenidas inhibiendo las lípido quinasas, incluyendo PI3. En una modalidad, el método comprende administrar a un mamífero que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula Ia-d, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las enfermedades y condiciones que se pueden tratar de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, pero no están limitadas a, cáncer, accidente cerebrovascular, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedades virales, enfermedades

autoinmunes, ateroesclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos, inflamación, trastornos neurológicos, una enfermedad relacionada con hormonas, condiciones asociadas con trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos destructivos del hueso, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, condiciones asociadas con muerte celular, agregación de plaquetas inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (CML), enfermedad hepática, condiciones inmunes patológicas que involucran activación de células T, y trastornos del SNC en un paciente. En una modalidad, un paciente humano es tratado con un compuesto de Fórmula Ia-d y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, donde dicho compuesto de Fórmula Ia-d está presente en una cantidad para inhibir en forma detectable la actividad de PI3 quinasa.

Los cánceres que pueden ser tratados de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, cáncer de mama, ovario, cérvix, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroídeo, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma del hígado y de vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, de células peludas, de la cavidad bucal y de faringe (oral), de labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, linfoma de Hodgkin y leucemia.

Las enfermedades cardiovasculares que pueden ser tratadas de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen,

pero no están limitadas a, restenosis, cardiomegalia, ateroesclerosis, infarto al miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva.

Las enfermedades neurodegenerativas que pueden ser tratadas de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, pero no están limitadas a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington e isquemia cerebral, y enfermedades neurodegenerativas causadas por lesión traumática, neurotoxicidad por glutamato e hipoxia.

Las enfermedades inflamatorias que pueden ser tratadas de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, pero no están limitadas a, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, y reacciones de hipersensibilidad retardadas.

Otro aspecto de esta invención proporciona un compuesto de esta invención para el uso en el tratamiento de las enfermedades o condiciones descritas aquí en un mamífero, por ejemplo un ser humano, que sufre de esta enfermedad o condición. También se proporciona el uso de un compuesto de esta invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y condiciones descritas aquí en un animal de sangre caliente, tal como un mamífero por ejemplo un ser humano, que sufre de este trastorno.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Con el fin de usar un compuesto de esta invención para el tratamiento terapéutico (incluyendo tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo humanos, normalmente éste es formulado de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica. De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención en asociación con un

diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención con un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en el arte, e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, gelatina, aceites, solventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y propósitos para los cuales el compuesto de la presente invención está siendo aplicado. Los solventes generalmente se seleccionan en base a solventes reconocidos por los expertos en el arte como seguros (GRAS) para ser administrados a un mamífero. En general, los solventes seguros son solventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros solventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los solventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizadores, tensoactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsificantes, agentes de suspensión, preservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, agentes deslizantes, auxiliares del procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes de perfume, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos que proporcionan una presentación elegante del fármaco (o sea, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o ayudan en la fabricación del producto farmacéutico (o sea, el medicamento).

Las formulaciones pueden prepararse usando procedimientos convencionales de disolución y mezclado. Por ejemplo, la sustancia farmacológica a granel (o sea, un compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por

ejemplo, un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido)) se disuelve en un solvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos más arriba. El compuesto de la presente invención típicamente se formula en formas de dosificación farmacéuticas, para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para permitir el cumplimiento del paciente con el régimen prescrito.

La composición (o formulación) farmacéutica para aplicación puede ser envasada de una variedad de maneras, dependiendo del método usado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un contenedor que tiene depositada en su interior la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los contenedores adecuados son bien conocidos para los expertos en el arte e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y de vidrio), saquitos ("sachets"), ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El contenedor puede incluir también un ensamblaje inviolable, para impedir el acceso indiscreto a los contenidos del envase. Además, el contenedor tiene depositado sobre él una etiqueta que describe los contenidos del contenedor. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención pueden ser preparadas para diversas vías y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula Ia-d que tiene el grado de pureza deseado puede ser mezclado opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980), 16a. Edición, Osol, A. Ed.), en la forma de una formulación liofilizada, polvo molido o solución acuosa. La formulación puede efectuarse mezclando a temperatura ambiente, al pH apropiado y con el grado de pureza deseado, con

vehículos fisiológicamente aceptables, o sea vehículos que son no tóxicos para los sujetos receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, pero puede estar en el rango de alrededor de 3 a alrededor de 8. La formulación en un tampón de acetato a pH 5 es una modalidad adecuada.

El compuesto de esta invención para el uso aquí de preferencia es estéril. En particular, las formulaciones que serán usadas para administración *in vivo* deben ser estériles. Esta esterilización se efectúa fácilmente por filtración a través de membranas de filtración estériles.

El compuesto normalmente puede ser almacenado como una composición sólida, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención serán formuladas, dosificadas y administradas de una manera, o sea, en cantidades, concentraciones, calendarios, ciclos, vehículos y vías de administración, compatibles con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que está siendo tratado, el mamífero particular que está siendo tratado, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de entrega del agente, el método de administración, el calendario de administración y otros factores conocidos para los profesionales médicos. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto que será administrada estará indicada por estas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar o tratar el trastorno mediado por los factores de coagulación. Esta cantidad de preferencia es menor que la cantidad que es tóxica para el huésped, o que hace al huésped significativamente más susceptible a las hemorragias.

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

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizadores aceptables son no tóxicos para los sujetos receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; preservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquilparabenos tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de alrededor de 10 residuos); proteínas tales como albúmina sérica, gelatina o inmuno-globulinas; polímeros hidrofílicos tal como polivinil-pirrolidona; amino ácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tal como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones que forman sales tal como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensoactivos no iónicos tales como TWEEN®, PLURONICS® o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos también pueden estar encerrados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de

entrega de fármacos coloidales (por ejemplo liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Estas técnicas se divulgan en Remington's Pharmaceutical Sciences, 16a. Edición, Osol, A. Ed. (1980).

Pueden elaborarse preparaciones de liberación sostenida de los compuestos de Fórmula Ia-d. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen un compuesto de Fórmula Ia-d, cuyas matrices están en la forma de artículos conformados, por ejemplo películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato) o alcohol poli(vinílico)), polilácticos (patente norteamericana US N° 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, copolímeros de etileno-acetato de vinilo no degradables, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tal como LUPRON DEPOT® (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolide) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

Las formulaciones incluyen aquéllas adecuadas para las vías de administración detalladas aquí. Las formulaciones pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosificación unitaria, y pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia. Las técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Estos métodos incluyen la etapa de llevar a una asociación el ingrediente activo con el vehículo que comprende uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan llevando a una asociación uniforme e íntima, el

ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto.

Las formulaciones de un compuesto de Fórmula Ia-d adecuadas para la administración oral pueden prepararse como unidades separadas, tales como píldoras, cápsulas, cápsulas de tipo "cachet" o tabletas, cada una conteniendo una cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula Ia-d.

Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma que fluye libremente, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, preservante, agente tensoactivo o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden ser opcionalmente recubiertas o ranuradas, y opcionalmente son formuladas de manera de proporcionar la liberación lenta o controlada del ingrediente activo desde las mismas.

Tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos o polvos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo cápsulas de gelatina, jarabes o elíxires, pueden prepararse para uso oral. Las formulaciones de los compuestos de Fórmula Ia-d destinadas al uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservantes, con el fin de proporcionar una preparación con sabor agradable. Las tabletas que contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos adecuados para la fabricación de tabletas, son

aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y de desintegración, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser no recubiertas o pueden ser recubiertas por técnicas conocidas incluyendo microencapsulación, para retardar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material para liberación prolongada tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solos o con una cera.

Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones de preferencia se aplican como una crema o ungüento tópico que contiene el o los ingredientes activos en una cantidad por ejemplo de 0,075 a 20% p/p. Cuando son formulados en un ungüento, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de ungüento ya sea parafínica o miscible con agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden ser formulados en una crema con una base de crema de tipo aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir un alcohol polihídrico, o sea un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que aumenta la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de estos aumentadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos

relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida. A pesar de que la fase puede comprender solamente un emulsificante, deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsificante con una grasa o un aceite o con ambos, una grasa y un aceite. De preferencia, se incluye un emulsificante hidrofílico junto con un emulsificante lipofílico que actúa como estabilizador. También es preferible incluir ambos, un aceite y una grasa. Juntos, el (los) emulsificante(s) con o sin estabilizador(es) constituyen la llamada cera emulsificante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la llamada base de ungüento emulsificante, que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema. Los emulsificantes y los estabilizadores de emulsiones adecuados para el uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

Las suspensiones acuosas de los compuestos de Fórmula Ia-d contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Estos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido que existe naturalmente (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido

graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más preservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula Ia-d pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida, usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que han sido mencionados más arriba. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, aceites fijos estériles pueden emplearse convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tal como ácido oleico pueden usarse igualmente en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que puede ser combinada con el material de vehículo para producir una forma de dosificación individual, variará dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1.000 mg de material activo, combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que

puede variar entre alrededor de 5 y alrededor de 95% de la composición total (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse de manera de proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de alrededor de 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución, con el fin de que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de alrededor de 30 ml/hr.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del sujeto receptor destinado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo también incluyen gotas oculares donde el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo de preferencia está presente en estas formulaciones a una concentración de alrededor de 0,5 a 20% p/p, por ejemplo alrededor de 0,5 a 10% p/p, por ejemplo alrededor de 1,5% p/p.

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

Las formulaciones para administración rectal pueden ser presentadas como un supositorio, con una base adecuada que

comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el rango de 0,1 a 500 micrones (incluyendo tamaños de partícula en un rango entre 0,1 y 500 micrones en incrementos en micrones tal como 0,5, 1, 30 micrones, 35 micrones, etc.), y se administran por inhalación rápida a través del pasaje nasal o por inhalación a través de la boca para llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o polvo seco pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales, y pueden ser entregadas con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de los trastornos que se describen más abajo.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden ser presentadas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray que contienen, además del ingrediente activo, vehículos conocidos en el arte como apropiados.

Las formulaciones pueden ser envasadas en contenedores de dosis unitaria o multi-dosis, por ejemplo ampollas y frascos sellados, y pueden ser almacenadas en un estado secado por congelación (liofilizado) requiriendo sólo de la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquéllas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se ha indicado aquí, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como el definido más arriba, junto con un vehículo veterinario para el mismo. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos, que por lo demás son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden ser administradas por vía parenteral, oral o por cualquier otra vía deseada.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de Fórmula Ia-d pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito aquí, tal como un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo cáncer). En ciertas modalidades, un compuesto de Fórmula Ia-d se combina en una formulación de combinación farmacéutica, o régimen de dosificación como terapia de combinación, con un segundo compuesto que tiene propiedades anti-hiperproliferativas o que es útil para tratar un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo cáncer). El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación de preferencia tiene actividades complementarias con el compuesto de Fórmula Ia-d, de manera tal que no se afecten adversamente uno con el otro. Estos compuestos están presentes adecuadamente en combinación en cantidades que son eficaces para el propósito que se pretende. En una modalidad, una composición de esta invención comprende un compuesto de Fórmula Ia-d, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente quimioterapéutico como los descritos aquí.

La terapia de combinación puede ser administrada como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando es administrada secuencialmente, la combinación puede ser administrada en dos o más administraciones. La administración combinada incluye coadministración, usando formulaciones separadas o una formulación farmacéutica única, y administración consecutiva en cualquier orden, donde preferentemente hay un período de tiempo en que ambos (o todos) los agentes activos ejercen sus actividades biológicas simultáneamente.

Las dosificaciones adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados mencionados más arriba son aquéllas usadas actualmente, y pueden ser disminuidas debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y otros agentes o tratamientos quimioterapéuticos.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y puede demostrar ser "sinérgica", o sea, el efecto logrado cuando los ingredientes activos se usan juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan de usar los compuestos por separado. Un efecto sinérgico puede lograrse cuando los ingredientes activos son: (1) coformulados y administrados o entregados simultáneamente en una formulación de dosificación unitaria combinada; (2) entregados por alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando son entregados en una terapia de alternancia, puede lograrse un efecto sinérgico cuando los compuestos son administrados o entregados secuencialmente, por ejemplo por diferentes inyecciones en jeringas separadas, en píldoras o cápsulas separadas o en infusiones separadas. En general, durante la terapia de alternancia, una dosificación eficaz de cada ingrediente activo es administrada secuencialmente, o sea seriadamente, en tanto que en la terapia de combinación, dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos son

administradas juntas.

En una modalidad particular de terapia anticáncer, un compuesto de Fórmula Ia-d, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser combinado con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales o anticuerpos tales como los descritos aquí, y también combinado con terapia quirúrgica y radioterapia. Así, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de Fórmula Ia-d, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos un otro método de tratamiento para el cáncer. Las cantidades del o de los compuestos de Fórmula Ia-d y el o los otros agentes quimioterapéuticos, y los tiempos relativos de administración, serán seleccionados de manera de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

METABOLITOS DE LOS COMPUESTOS DE LAS FÓRMULAS Ia-d

También caen dentro del alcance de esta invención los productos metabólicos *in vivo* de las Fórmulas Ia-d descritas aquí. Estos productos pueden resultar por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto administrado. En consecuencia, la invención incluye metabolitos de los compuestos de las Fórmulas Ia-d, incluyendo compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero, por un período de tiempo suficiente para proporcionar un producto metabólico del mismo.

Los productos metabolitos se identifican típicamente preparando un isótopo radiomarcado (por ejemplo, con ^{14}C o ^{3}H) de

un compuesto de la invención, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor que alrededor de 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, cobayo, mono o al hombre, dejando un tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (típicamente de alrededor de 30 segundos a 30 horas), y aislando sus productos de conversión a partir de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos son aislados fácilmente ya que están marcados (otros son aislados mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopes que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de manera convencional, por ejemplo por análisis MS, LC/MS o NMR. En general el análisis de los metabolitos se efectúa de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales, bien conocidos para los expertos en el arte. Los productos metabolitos, siempre que no se encuentren de otra manera *in vivo*, son útiles en ensayos diagnósticos para dosificación terapéutica de los compuestos de la invención.

PROFÁRMACOS DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA Ia-d

Además de los compuestos de fórmula Ia-d, la invención también incluye profármacos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. Los profármacos incluyen compuestos donde un residuo de amino ácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de amino ácidos, está unida covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxi o ácido carboxílico libre de un compuesto de la presente invención. Los residuos de amino ácidos incluyen, pero no están limitados a, los 20 amino ácidos que existen naturalmente denominados comúnmente por símbolos de tres letras, y también incluyen fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, gamma-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-

carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, metilalanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, metionina sulfona y ter-butilglicina.

Tipos adicionales de profármacos también están incluidos. Por ejemplo, un grupo carboxilo libre de un compuesto de Fórmula Ia-d puede ser derivatizado como una amida o éster alquílico. Como otro ejemplo, los compuestos de esta invención que comprenden grupos hidroxi libres pueden ser derivatizados como profármacos, convirtiendo el grupo hidroxi en un grupo tal como, pero no limitado a, éster de fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato o fosforiloximetiloxicarbonilo, como se describe en Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19:115. Los profármacos carbamatos de los grupos hidroxi y amino también están incluidos, al igual que los profármacos carbonatos, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de los grupos hidroxi. También está incluida la derivatización de grupos hidroxi como (aciloxi)metil y (aciloxi)etil éteres, donde el grupo acilo puede ser un éster alquílico opcionalmente sustituido con grupos incluyendo, pero no limitados a, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de amino ácido como se describió más arriba. Los profármacos de este tipo se describen en J. Med. Chem. (1996), 39:10. Los ejemplos más específicos incluyen el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como (C_1-C_6)alcanoiloximetilo, 1-((C_1-C_6)alcanoiloxi)etilo, 1-metil-1-((C_1-C_6)alcanoiloxi)etilo, (C_1-C_6)alcoxicarboniloximetilo, N-(C_1-C_6)alcoxicarbonilamino-metilo, succinoílo, (C_1-C_6)alcanoílo, α-amino(C_1-C_4)alcanoílo, arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, donde cada grupo α-aminoacilo es independientemente seleccionado entre los

L-amino ácidos que existen naturalmente, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O-(C_1-C_6)alquilo)_2$ o glicosilo (el radical resultante de la remoción de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

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

Artículos de fabricación

En otra modalidad de la invención, se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos más arriba. En una modalidad, el kit comprende un contenedor que comprende un compuesto de Fórmula Ia-d, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit puede comprender además una etiqueta o inserto del envase, sobre o asociado con el contenedor. El término "inserto del envase" se usa para referirse a instrucciones habitualmente incluidas en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información acerca de las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias referentes al uso de estos productos terapéuticos. Los contenedores adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, frascos, jeringas, envases de

burbuja ("blister packs"), etc. El contenedor puede estar formado de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El contenedor puede contener un compuesto de Fórmula Ia-d o una formulación del mismo que sea eficaz para tratar la condición, y puede tener un orificio de acceso estéril (por ejemplo, el contenedor puede ser una bolsa para solución intravenosa o un frasco que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un agente activo en la composición es un compuesto de Fórmula Ia-d. La etiqueta o inserto del envase indica que la composición se usa para tratar la condición de elección, tal como el cáncer. Además, la etiqueta o inserto del envase puede indicar que el paciente que será tratado es uno que tiene un trastorno tal como un trastorno hiperproliferativo, neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o una enfermedad o evento neurotraumático. En una modalidad, la etiqueta o inserto del envase indica que la composición que comprende un compuesto de Fórmula Ia-d puede ser usada para tratar un trastorno que resulta del crecimiento celular anormal. La etiqueta o inserto del envase también puede indicar que la composición puede ser usada para tratar otros trastornos. Alternativa o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo contenedor que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua para inyección bacteriostática (BWFI, su sigla en inglés), suero fisiológico tamponado con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

El kit puede comprender además indicaciones para la administración del compuesto de Fórmula Ia-d y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de

Fórmula Ia-d y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además indicaciones para la administración simultánea, secuencial o separada de las composiciones farmacéuticas primera y segunda a un paciente que las necesita.

En otra modalidad, los kits son adecuados para la entrega de formas orales sólidas de un compuesto de Fórmula Ia-d, tales como tabletas o cápsulas. Este kit de preferencia incluye un número de dosis unitarias. Estos kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosis orientadas en el orden de su uso destinado. Un ejemplo de este kit es un envase de burbuja ("blister pack"). Los envases de burbuja son bien conocidos en la industria de los envases y son usados extensamente para envasar formas farmacéuticas en dosis unitarias. Si se desea, puede proporcionarse un ayudante de memoria, por ejemplo en la forma de números, letras u otras marcas o con un inserto con calendario, que indica los días en el esquema de tratamiento en los cuales las dosis pueden ser administradas.

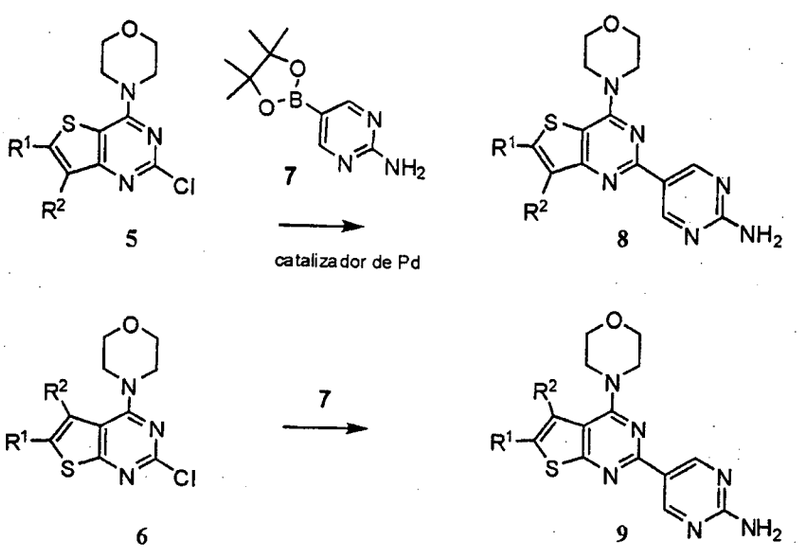
De acuerdo con una modalidad, un kit puede comprender (a) un primer contenedor con un compuesto de Fórmula Ia-d contenido en su interior; y opcionalmente (b) un segundo contenedor con una segunda formulación farmacéutica contenida en su interior, donde la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad anti-hiperproliferativa. Alternativa o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer contenedor que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua para inyección bacteriostática (BWFI), suero fisiológico tamponado con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

En ciertas otras modalidades en que el kit comprende un

compuesto de Fórmula Ia-d y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un contenedor para contener las composiciones separadas, tal como una botella dividida o un envase de lámina metálica dividido, sin embargo las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un contenedor único no dividido. Típicamente, el kit comprende indicaciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados preferentemente son administrados en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), son administrados a intervalos de dosificación diferentes, o cuando la titulación de los componentes individuales de la combinación es deseada por el médico tratante.

PROCEDIMIENTOS GENERALES DE PREPARACIÓN

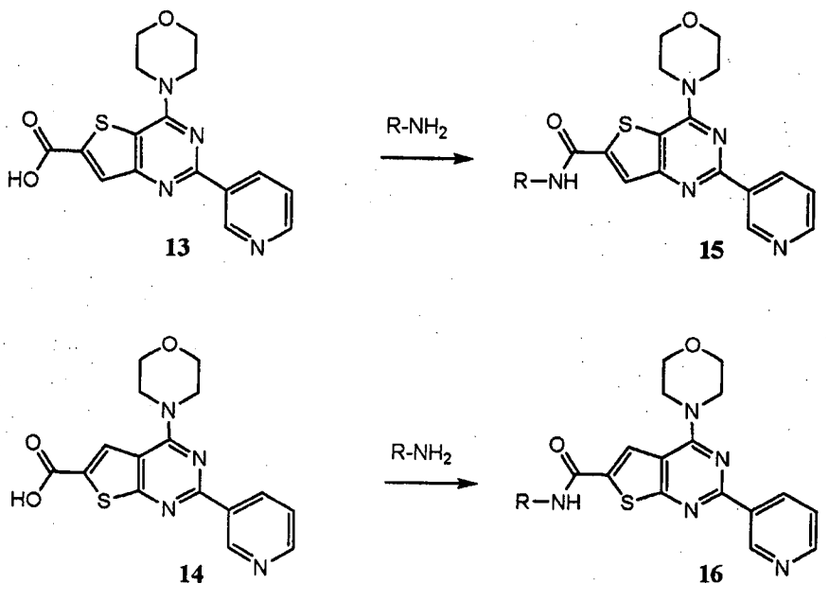
Procedimiento General A Acoplamiento de Suzuki:



La reacción de acoplamiento de tipo Suzuki es útil para unir un heteroarilo monocíclico en la posición 2 del anillo

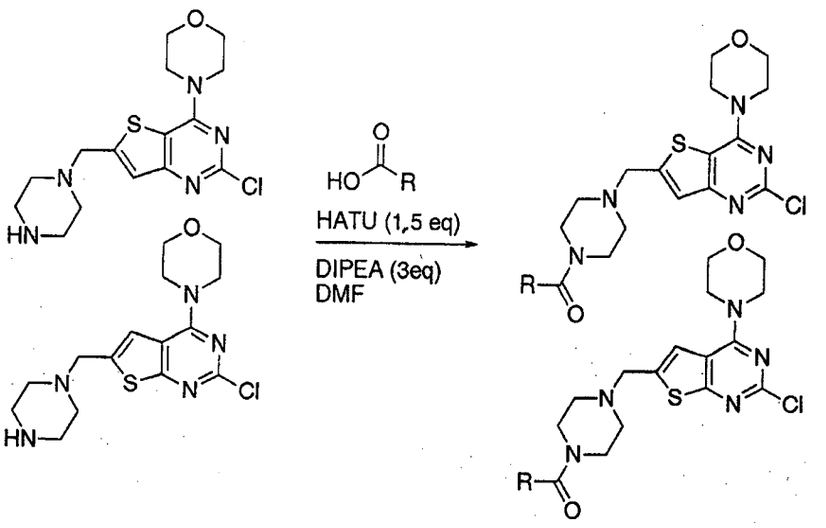
pirimidina (véase Esquema 4). Generalmente, la 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina sustituida **5** o la 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina sustituida **6** puede ser combinada con 1,5 equivalente de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina **7**, y disuelta en 3 equivalentes de carbonato de sodio o de potasio como una solución 1 molar en agua y un volumen igual de acetonitrilo. Se agrega una cantidad catalítica, o más, de un reactivo de paladio con valencia baja, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). Una variedad de ácidos borónicos o ésteres borónicos pueden usarse en lugar del éster pinacol borónico indicado. También alternativamente, el nitrógeno de la pirimidin-2-amina puede ser protegido, por ejemplo, con un grupo tetrahidropiranilo. En algunos casos, se usó acetato de potasio en lugar de carbonato de sodio para ajustar el pH de la capa acuosa. Enseguida la reacción fue calentada, por ejemplo a alrededor de 100-150°C, bajo presión en un reactor de microondas Biotage Optimizer (Biotage, Inc.) por 10 a 30 minutos. Los contenidos son extraídos con acetato de etilo u otro solvente orgánico. Después de la evaporación de la capa orgánica, el producto **8** ó **9** puede ser purificado en sílice o por HPLC de fase inversa.

Procedimiento General B-1 Acoplamiento de amida:



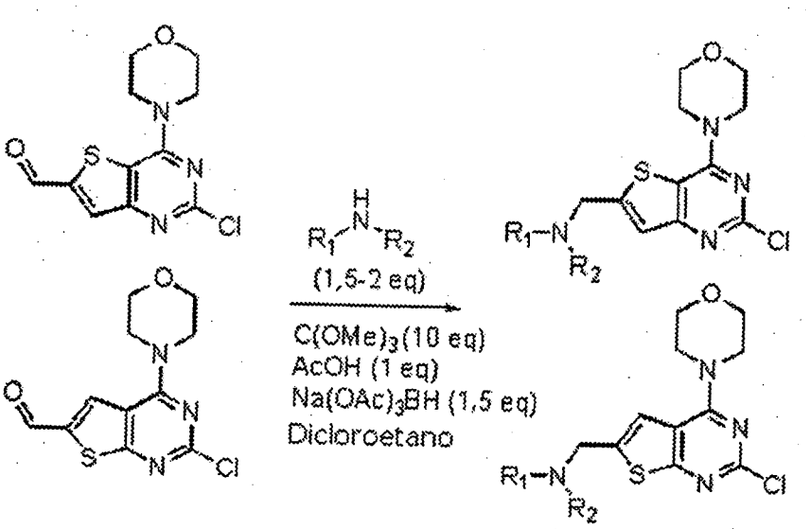
Ácido 4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]-pirimidina-6-carboxílico **13** o ácido 4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico **14** es tratado con 1,5 eq de HATU, 3 eq de una alquilamina ($R-NH_2$) y 3 eq de DIPEA en DMF hasta una concentración aproximadamente 0,1 M. La reacción se agita hasta que se completa y se extrae con acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato una vez. La capa orgánica es secada, filtrada y concentrada para proporcionar el intermediario crudo. Este intermediario se purifica por HPLC de fase inversa para dar el producto **15** ó **16**.

Procedimiento General B-2 Acoplamiento de amida:

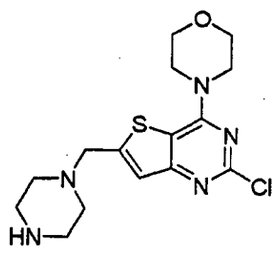


2-Cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina o 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)-tieno[2,3-d]pirimidina es tratada con 1,5 eq de HATU, 3 eq de ácido carboxílico (RCO_2H) y 3 eq de DIPEA en DMF hasta una concentración aproximadamente 0,1 M. La reacción se agita hasta que se completa y se extrae con acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato una vez. La capa orgánica es secada, filtrada y concentrada para proporcionar el intermediario crudo.

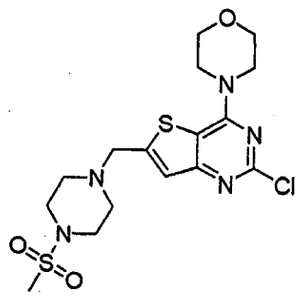
Procedimiento General B-3 Aminación reductora:



2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** o 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído fue disuelto hasta una concentración 0,2 M en dicloroetano. A esta solución se agregaron 1,5 a 2,0 equivalentes de una amina (R^1R^2NH), 10 equivalentes de ortoformiato de trimetilo y 1 equivalente de ácido acético. La mezcla se dejó agitando por 2-6 horas antes de agregar 1,5 equivalente de triacetoxiborohidruro de sodio. Después de 12 a 16 horas de agitación, la reacción fue vertida en bicarbonato de sodio saturado y extraída varias veces con acetato de etilo. Este intermediario fue ya sea purificado en sílica gel o usado crudo en la reacción siguiente.

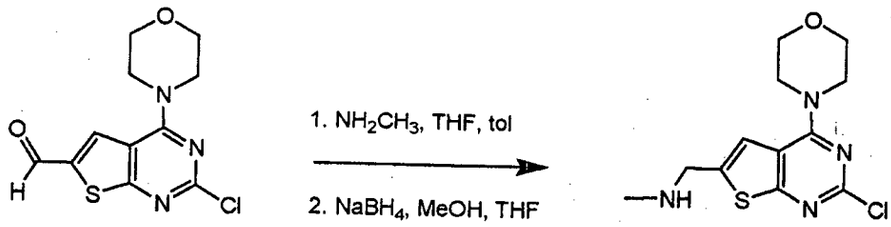


Por ejemplo, una mezcla de 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (3,5 g), 1-BOC-piperazina (2,76 g) y ortoformiato de trimetilo (4,05 ml) fue agitada en 1,2-dicloroetano (300 ml) por 1 hora a temperatura ambiente. A esto se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (3,92 g) y la mezcla de reacción fue agitada por 24 horas a temperatura ambiente. Enseguida la mezcla fue extinguida con solución salina, extraída con diclorometano y secada ($MgSO_4$), y el solvente fue removido al vacío. El residuo fue purificado usando cromatografía flash para proporcionar ter-butil éster del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-carboxílico (3,4 g). El tratamiento con HCl en diclorometano/metanol proporcionó 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-il-metiltieno[3,2-d]pirimidina.



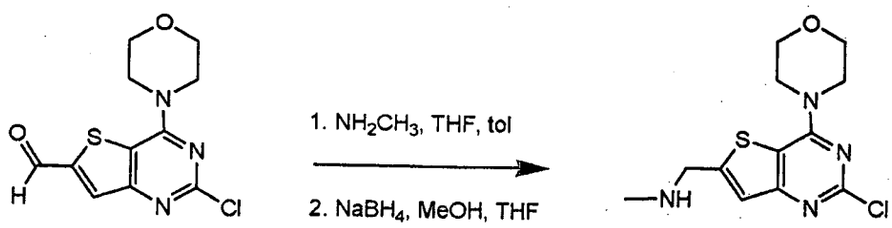
Por ejemplo, N-BOC-piperazina y cloruro de metanosulfonilo se hicieron reaccionar juntos en diclorometano y trietilamina, para proporcionar ter-butil éster del ácido 4-metanosulfonilpiperazina-1-carboxílico. La escisión del grupo protector BOC usando HCl (2M) en diclorometano proporcionó 1-metanosulfonilpiperazina, sal de HCl. Una mezcla de 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (1,00 g), 1-metanosulfonilpiperazina (750 mg) y ortoformiato de trimetilo (3,80 ml) fue agitada en 1,2-dicloroetano (30 ml) por 6 horas a temperatura ambiente. A esto se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (900 mg) y la mezcla de reacción fue agitada por 24 horas a temperatura ambiente. Enseguida la mezcla fue extinguida con solución salina, extraída con diclorometano y secada ($MgSO_4$), y el solvente fue removido al vacío. El residuo fue triturado con acetato de etilo caliente para proporcionar 2-cloro-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidina como un sólido blanco (1,01 g).

<u>Procedimiento General B-4</u> Aminación reductora:



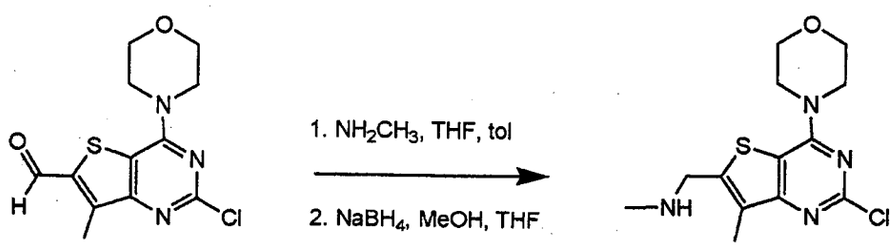
A 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído (2,0 g) en 50 ml de tolueno y 50 ml de THF, se

agregaron 20 ml de metilamina al 40% en H_2O. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente bajo N_2 por 24 horas. Los solventes fueron removidos al vacío y el residuo fue disuelto en 50 ml de MeOH y 50 ml de THF, y se agregó $NaBH_4$ en porciones. Esta mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente bajo N_2 por 24 horas, y la reacción completa fue confirmada por LCMS. Los solventes fueron removidos al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía flash (EtOAc/EtOH), para dar 1,12 g de (2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-N-metil-metanamina (53% de rendimiento). MS (Q1) 300 (M+).



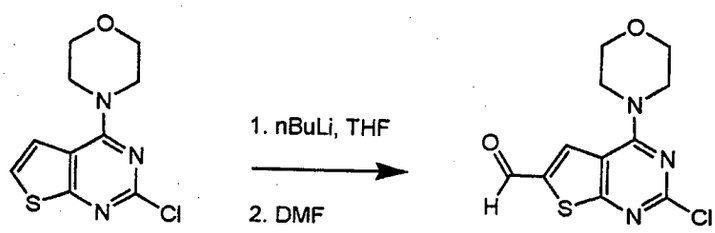
10

2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (2,0 g) fue disuelto en 50 ml de tolueno y 50 ml de THF, seguido por la adición de 20 ml de metilamina al 40% en H_2O. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente bajo N_2 por 24 horas. Los solventes fueron removidos al vacío y el residuo fue disuelto en 50 ml de MeOH y 50 ml de THF, y se agregó $NaBH_4$ en porciones. Esta mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente bajo N_2 por 24 horas, y la reacción completa fue confirmada por LCMS. Los solventes fueron removidos al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía flash (EtOAc/EtOH), para dar 1,12 g de (2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina (53% de rendimiento). MS (Q1) 300 (M+).



2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído fue disuelto en 20 ml de tolueno y 20 ml de THF, seguido por la adición de 15 ml de metilamina al 40% en H_2O, y la reacción fue agitada por 24 horas. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío y el residuo fue disuelto en 30 ml de MeOH y 30 ml de THF, seguido por la adición de $NaBH_4$. La reacción fue agitada a temperatura ambiente por al menos 24 horas, y la formación del producto fue confirmada por LCMS. Los solventes fueron removidos al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía flash, para dar 2,53 g de (2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-N-metilmetanamina (70% de rendimiento). MS (Q1) 314 (M)+.

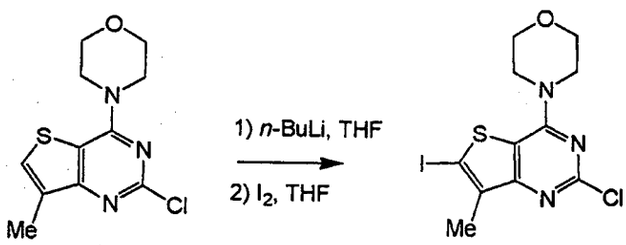
<u>Procedimiento general D-2</u> Síntesis de aldehído



A una suspensión de 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina (1,75 g, 6,85 mmoles) en THF seco (40 ml) a -78°C, se agregó una solución 2,5 M de n-butil litio (nBuLi) en hexano (3,3 ml, 1,2 eq). Después de agitar por 1 hora, se agregó DMF seca (796 µl, 1,5 eq). La mezcla de reacción fue agitada por una hora a -78°C y luego entibiada lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas más a temperatura ambiente, la

mezcla de reacción fue vertida sobre hielo/agua, dando un precipitado amarillo. Éste fue recolectado por filtración y secado al aire, para proporcionar 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído (1,50 g) MS (Q1) 284 (M+).

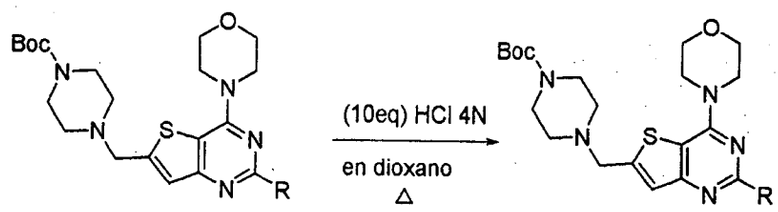
Procedimiento general D-3 2-Yodo síntesis



A una solución de 2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (3,0 g, 11,1 mmoles; preparada de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, pero comenzando con etil éster del ácido 3-amino-4-metiltiofeno-2-carboxílico) en THF (60 ml) a -78°C, se agregó *n*-BuLi (8,9 ml, 2,5 M en Et_2O). La lechada resultante fue entibiada hasta -40°C y agitada por 50 minutos. Enseguida, la mezcla de reacción fue enfriada a -78°C y se agregó una solución de I_2 (5,6 g, 22,2 mmoles) en THF (30 ml). La solución fue entibiada hasta temperatura ambiente y agitada por 5 horas. La reacción fue extinguida por adición de agua. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2. Los orgánicos combinados fueron lavados con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado, secados sobre Na_2SO_4, filtrados y concentrados al vacío, para proporcionar 2-cloro-6-yodo-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidina (3,8 g, 84% de rendimiento).

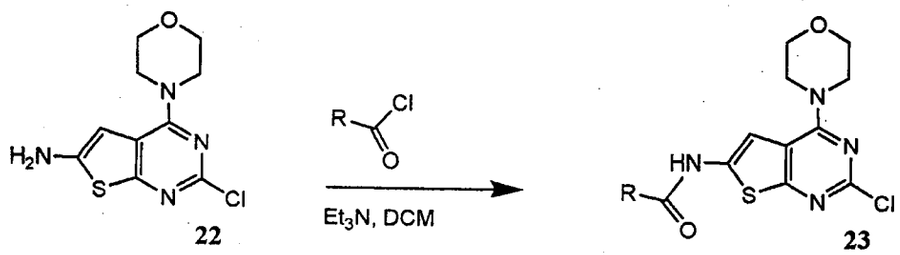
Procedimiento General E Remoción del grupo t-butoxi-carbonilo (BOC)





Diez o más equivalentes de HCl 4N en dioxano, con o sin diclorometano como cosolvente, son agregados al material de partida (el esquema general se muestra más arriba, pero también se usan estructuras similares). Ocasionalmente, se requiere calentamiento hasta 40°C por varias horas para remover el grupo Boc. La reacción se concentra a sequedad y puede usarse cruda en reacciones subsiguientes.

Procedimiento General G Reacción de acoplamiento de amida

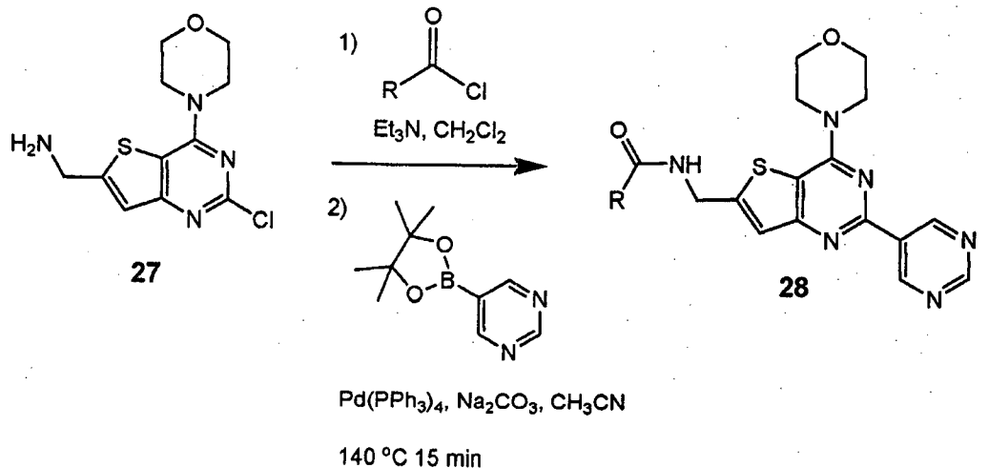


22 23

2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-amina **22** (1 eq), un cloruro de ácido (1,5~2 eq) y trietilamina (2 eq) en diclorometano fueron agitados. La reacción fue monitoreada por LC/MS hasta que se completó. La mezcla fue evaporada para dar la amida **23** cruda, que fue usada directamente para la reacción de la etapa siguiente sin purificación.

Procedimiento General K Acilación de 6-aminoalquilo y acoplamiento de Suzuki en 2.





A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanamina **27** (50 mg, 0,2 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se agregó Et_3N (84 µl, 0,6 mmol) y el cloruro de ácido apropiado o sal de HCl del mismo (0,3 mmol). La reacción fue agitada por 18-48 horas a temperatura ambiente antes de ser extinguida con agua. La capa acuosa fue extraída con EtOAc. Los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 y concentrados al vacío. El producto 2-clorado crudo fue acoplado con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina y el catalizador tetrakis(trifenilfosfina)paladio, de acuerdo con el Procedimiento General A, para dar el compuesto **28** que fue purificado por HPLC de fase inversa.

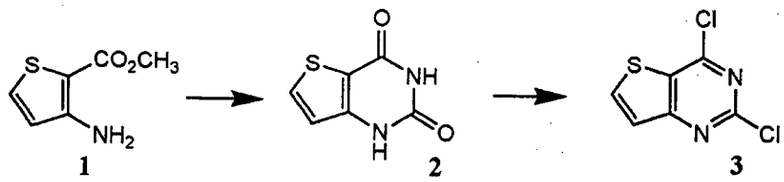
EJEMPLOS

Las reacciones químicas en los Ejemplos descritos pueden ser fácilmente adaptadas para preparar un número de otros inhibidores de PI3K de la invención, y se considera que los métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención están dentro del ámbito de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede efectuarse exitosamente mediante modificaciones evidentes para los expertos en el arte, por ejemplo protegiendo apropiadamente los grupos interferentes, utilizando otros

reactivos adecuados conocidos en el arte distintos de los descritos, y/o haciendo modificaciones rutinarias en las condiciones de reacción. Alternativamente, otras reacciones divulgadas aquí o conocidas en el arte serán reconocidas como que tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

En los Ejemplos que se describen más abajo, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se dan en grados Celsius. Los reactivos fueron comprados a proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y fueron usados sin mayor purificación a menos que se indique otra cosa. Las reacciones divulgadas más abajo generalmente se efectuaron bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se señale otra cosa) en solventes anhidros, y los matraces de reacción típicamente fueron equipados con tabiques de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringa. El material de vidrio fue secado al horno y/o secado con calor. La cromatografía en columna se efectuó en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) con una columna de sílica gel o en un cartucho de sílice SEP PAK® (Waters). Los espectros de ^1H NMR fueron registrados en un instrumento Varian que operaba a 400 MHz. Los espectros de ^1H NMR fueron obtenidos en soluciones de $CDCl_3$, d_6-DMSO, CH_3OD o d_6-acetona, todos deuterados, (informados en ppm), usando cloroformo como el estándar de referencia (7,25 ppm). Cuando se informan multiplicidades de pics, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ensanchado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se informan en Hertz (Hz).

Ejemplo 1 2,4-Diclorotieno[3,2-d]pirimidina **3**

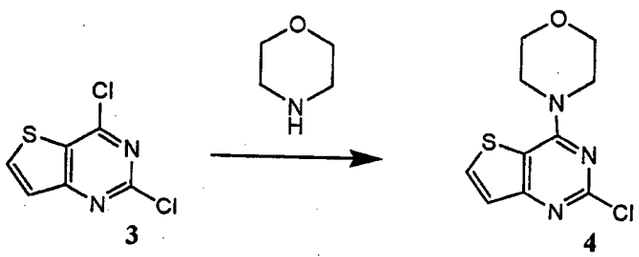


1 2 3

Una mezcla de 3-amino-2-tiofenocarboxilato de metilo **1** (13,48 g, 85,85 mmoles) y urea (29,75 g, 5 eq) fue calentada a 190°C por 2 horas. La mezcla de reacción caliente fue vertida sobre solución de hidróxido de sodio, y cualquier material insoluble fue removido por filtración. Enseguida, la mezcla fue acidificada (HCl, 2N) para proporcionar 1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona **2** como un precipitado blanco, que fue recolectado por filtración y secado al aire (9,49 g, 66%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) 6,90 (1H, d, J=5,2Hz), 8,10 (1H, d, J=5,2Hz), 11,60-11,10 (2H, br s).

Una mezcla de 1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona **2** (9,49 g, 56,49 mmoles) y oxicloruro de fósforo (150 ml) fue calentada a reflujo por 6 horas. Enseguida, la mezcla de reacción fue enfriada y vertida sobre hielo/agua con agitación vigorosa para dar un precipitado. Después, la mezcla fue filtrada para proporcionar 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina **3** como un sólido blanco (8,68 g, 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,56 (1H, d, J=5,5Hz), 8,13 (1H, d, J=5,5Hz).

Ejemplo 2 2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina **4**

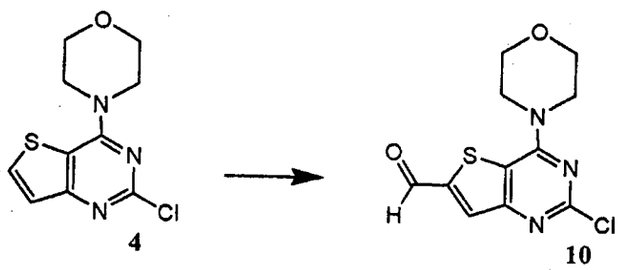


3 4

Una mezcla de 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina **3**, (8,68 g, 42,34 mmoles), morfolina (8,11 ml, 2,2 eq) y MeOH (150

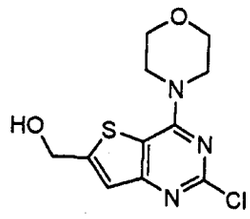
ml) fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora. Enseguida, la mezcla de reacción fue filtrada y lavada con agua y MeOH, para proporcionar 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina **4** como un sólido blanco (11,04 g, 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) 3,74 (4H, t, J=4,9Hz), 3,90 (4H, t, J=4,9Hz), 7,40 (1H, d, J=5,6Hz), 8,30 (1H, d, J=5,6Hz).

Ejemplo 3 2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10**



A una suspensión de 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina **4** (1,75 g, 6,85 mmoles) en THF seco (40 ml) a -78°C, se agregó una solución 2,5 M de n-butil litio (nBuLi) en hexano (3,3 ml, 1,2 eq). Después de agitar por 1 hora, se agregó DMF seca (796 µl, 1,5 eq). La mezcla de reacción fue agitada por una hora a -78°C y enseguida entibiada lentamente hasta temperatura ambiente. Después de dos horas más a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo/agua para dar un precipitado amarillo. Éste fue recolectado por filtración y secado al aire para proporcionar 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (1,50 g, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) 3,76 (4H, t, J=4,9), 3,95 (4H, t, J=4,9), 8,28 (1H, s), 10,20 (1H, s).

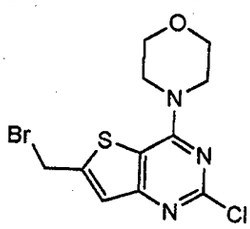
Ejemplo 4 (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metanol **29**



29

Una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidina-6-carbaldehído **10** (Ejemplo 3, Procedimiento General B-3, 1,0 g, 3,5 mmoles) en MeOH (30 ml) a 0°C, fue tratada con $NaBH_4$ (0,1 g, 3,5 mmoles). La solución se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó por 15 minutos. La mezcla de reacción fue extinguida con una mezcla de una solución saturada de bicarbonato de sodio y agua (1:1, v/v). La solución acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas al vacío. El material crudo **29** no requirió mayor purificación (0,9 g, 90%). MS (Q1) 286 (M)+.

Ejemplo 5 6-(Bromometil)-2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidina **30**

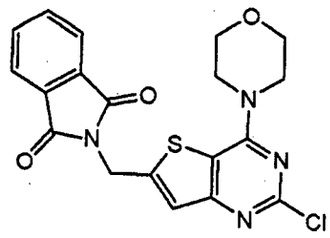


30

A una solución de (2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metanol **29** (100 mg, 0,4 mmol) en benceno (3,0 ml) a 0°C, se agregó PBr_3 (30 µl, 0,4 mmol). La reacción fue calentada a reflujo por 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción fue extinguida por adición de agua. La capa acuosa fue extraída con EtOAc. Los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 y concentrados al vacío. El producto crudo **30** no requirió mayor purificación (115 mg, 94%). MS (Q1) 350 (M)+.

Ejemplo 6 2-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-

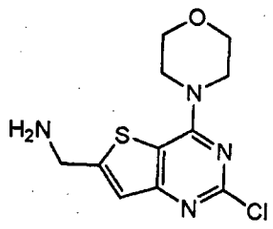
il)metil)isoindolina-1,3-diona **31**



31

A una solución de 6-(bromometil)-2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina **30** (0,3 g, 0,9 mmol) en DMF (10 ml), se agregó K_2CO_3 (0,2 g, 1,3 mmol) y ftalimida (0,1 g, 0,9 mmol). La solución resultante fue agitada por 20 horas a temperatura ambiente. La reacción fue concentrada al vacío y diluida con agua (10 ml). La mezcla heterógenea fue filtrada para proporcionar 2-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metil)isoindolina-1,3-diona **31** (0,3 g, 75%). MS (Q1) 415 (M)+.

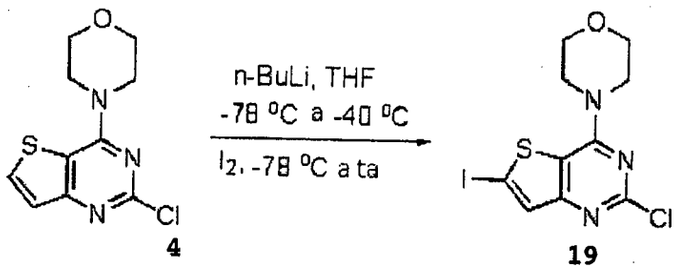
Ejemplo 7 (2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metanamina **27**



27

A una solución de 2-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)isoindolina-1,3-diona **31** (100 mg, 0,24 mmol) en MeOH (7 ml), se agregó $H_2NNH_2.H_2O$ (24 µl, 0,48 mmol). La reacción fue calentada a reflujo por 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción fue extinguida con agua (10 ml) y extraída con EtOAc. Los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 y concentrados al vacío para proporcionar (2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanamina **27** (0,05 g, 73%). MS (Q1) 285 (M)+.

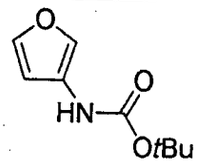
Ejemplo 8 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina **19**



4 **19**

Siguiendo los procedimientos de la patente norteamericana US 6.492.383, una solución 2,5 M de n-butil litio (9,4 ml, 22,48 mmoles) en hexano fue agregada a una mezcla de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina **4** (3,0 g, 11,74 mmoles) en 60 ml de THF a -78°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta -40°C y se agitó por 30 minutos. Una solución de yodo (6,0 g, 23,48 mmoles) en 10 ml de THF fue agregada gota a gota. Después de completada la adición, la mezcla de reacción fue llevada a temperatura ambiente y agitada por 2 horas. La mezcla fue extinguida diluyendo con diclorometano y extrayendo con H_2O (2 x 100 ml). La capa orgánica fue lavada con $Na_2S_2O_3$ (2 x 100 ml) y H_2O (2 x 100 ml), secada sobre $MgSO_4$, filtrada y evaporada para proporcionar 2-cloro-6-yodo-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidina **19** (3,4 g, 75%).

Ejemplo 9 Furan-3-ilcarbamato de ter-butilo **32**

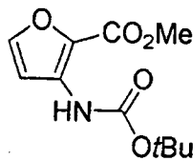


32

Ácido 3-furoico (5,60 g, 1,0 eq) fue disuelto en ter-butanol (200 ml) y tratado con trietilamina (10 ml, 1,4 eq) y difenilfosforil azida (12 ml, 1,1 eq). La mezcla fue calentada a reflujo por 18 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, después concentrada a 50 ml y vertida en $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla fue agitada a 0°C por 2 horas. El sólido fue recolectado por filtración y secado con alto vacío. La mezcla de reacción cruda fue purificada por cromatografía

flash para proporcionar furan-3-ilcarbamato de ter-butilo **32** (6,95 g, 76%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) d 7,71 (bs, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,27 (bs, 1H), 6,20 (bs, 1H), 1,50 (s, 9H) ; MS (Q1) 184 $(M)^+$.

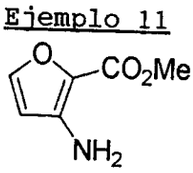
Ejemplo 10 2-(Metoxicarbonil)furan-3-ilcarbamato de ter-butilo **33**



33

A una solución de furan-3-ilcarbamato de ter-butilo **32** (1,7 g, 1,0 eq) en THF (50 ml) a -30°C, se agregó TMEDA (1,75 ml, 1,3 eq) seguido por una solución 1,6 M de n-butil litio (8,4 ml, 2,25 eq, 1,6 M en hexanos). La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta 0°C y se agitó por 1 hora, antes de ser enfriada nuevamente hasta -30°C. Rápidamente se agregó carbonato de dimetilo (2,4 ml, 3,0 eq), antes de dejar entibiar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción fue extinguida con HCl 2M, seguido por la adición de NaCl acuoso saturado. La mezcla fue extraída con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na_2SO_4 y concentrados. La mezcla de reacción cruda fue purificada por cromatografía flash para proporcionar 2-(metoxicarbonil)furan-3-ilcarbamato de ter-butilo **33** (1,14 g, 51%): MS (Q1) 242 $(M)^+$.

Ejemplo 11 3-Aminofurano-2-carboxilato de metilo **34**

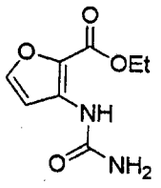


34

2-(Metoxicarbonil)furan-3-ilcarbamato de ter-butilo **33** (1,14 g, 1,0 eq) fue disuelto en diclorometano (8 ml) y tratado con ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla de reacción fue

agitada a temperatura ambiente por 3 horas y después fue concentrada. El residuo fue disuelto en diclorometano y lavado con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) y concentrada. La mezcla fue extraída con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na_2SO_4 y concentrados. La mezcla de reacción cruda fue purificada por cromatografía flash para proporcionar 3-aminofurano-2-carboxilato de metilo **34** (574 mg, 86%): MS (Q1) 142 $(M)^+$.

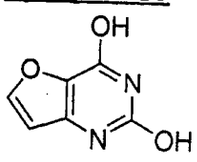
Ejemplo 12 3-Ureidofurano-2-carboxilato de etilo **35**



35

A una solución de 3-aminofurano-2-carboxilato de metilo **34** (100 mg, 1,0 eq) en diclorometano (3 ml) a -78°C, se agregó gota a gota isocianato de clorosulfonilo (0,09 ml, 1,4 eq). La reacción fue entibiada lentamente hasta temperatura ambiente y agitada por 40 minutos. La reacción fue concentrada. Al residuo se agregó HCl 6N (3,5 ml) y la mezcla fue calentada a 100°C por 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y fue neutralizada con $NaHCO_3$ acuoso saturado. El sólido fue recolectado por filtración para proporcionar 3-ureidofurano-2-carboxilato de etilo **35** (120 mg, 92%) como un sólido de color beige, que fue usado en la reacción siguiente sin mayor purificación.

Ejemplo 13 Furo[3,2-d]pirimidina-2,4-diol **36**

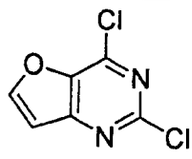


36

3-Ureidofurano-2-carboxilato de etilo **35** (120 mg, 1,0 eq) fue suspendido en metanol (6 ml) y tratado con NaOH 1,5 M (1,5 ml). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 90

minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y fue acidificada con HCl 6N hasta pH 3. La mezcla fue concentrada. Se agregó metanol al residuo y el sólido fue filtrado y secado a 95°C con alto vacío por 24 horas, para proporcionar furo[3,2-d]pirimidina-2,4-diol **36** (90 mg, 91%) que fue usado en la reacción siguiente sin mayor purificación.

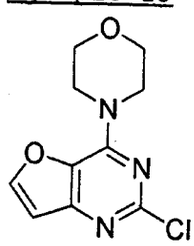
Ejemplo 14 2,4-Diclorofuro[3,2-d]pirimidina **37**



37

Furo[3,2-d]pirimidina-2,4-diol **36** (39 mg, 1,0 eq) fue disuelto en $POCl_3$ (1,8 ml). La mezcla fue enfriada a -40°C y se agregó lentamente *N,N*-diisopropiletilamina (0,45 ml). Enseguida, la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 48 horas y después enfriada hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue vertida en hielo/agua. La mezcla fue extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con $NaHCO_3$ acuoso saturado, secadas (Na_2SO_4) y concentradas, para proporcionar 2,4-diclorofuro[3,2-d]pirimidina **37** (23 mg, 48%) que fue usada en la reacción siguiente sin mayor purificación.

Ejemplo 15 2-Cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina **38**

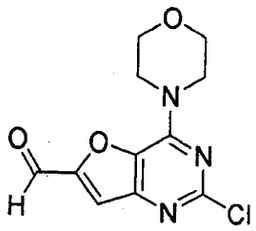


38

2,4-Diclorofuro[3,2-d]pirimidina **37** (23 mg, 1,0 eq) fue suspendida en metanol (1,7 ml) y tratada con morfolina (0,09 ml, 4,0 eq). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas, antes de ser extinguida con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla fue extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y concentradas para

proporcionar 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina **38** (14 mg, 48%), que fue usada en la reacción siguiente sin mayor purificación.

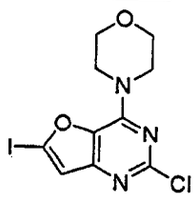
Ejemplo 16 2-Cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **39**



39

A una solución de 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina **38** (40 mg, 1,0 eq) disuelta en THF (1,7 ml) a -78°C, se agregó una solución 1,6 M de n-butil litio (0,14 ml, 1,3 eq, 1,6 M en hexanos). La mezcla de reacción fue agitada a -78°C por 30 minutos. Se agregó DMF (0,05 ml, 4,0 eq) y la mezcla de reacción se dejó entibiar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó por 90 minutos. La mezcla de reacción fue extinguida con agua y extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y concentradas. La mezcla de reacción cruda fue purificada por cromatografía flash para proporcionar 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **39** (22 mg, 50%): ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,92 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,12 (m, 4H), 3,86 (dd, 4H) ; MS (Q1) 268 $(M)^+$.

Ejemplo 17 2-Cloro-6-yodo-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina **45**



45

A una solución de 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]-pirimidina **38** (50 mg, 1,0 eq) disuelta en THF (2,1 ml) a -78°C, se agregó una solución 1,6 M de n-butil litio (0,17 ml, 1,3 eq, 1,6 M en hexanos). La mezcla de reacción fue agitada a -78°C por

30 minutos. Se agregó una solución de yodo (159 mg, 3,0 eq) en THF (0,6 ml), y la mezcla de reacción se dejó entibiar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó por 45 minutos. La mezcla de reacción fue extinguida con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado y extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y concentradas. La mezcla de reacción cruda fue purificada por cromatografía flash para proporcionar 2-cloro-6-yodo-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina **45** (63 mg, 83%): MS (Q1) 366 $(M)^+$.

Ejemplo 18 1-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metil-sulfonil)etanona **101**

2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (4,17 g) fue convertido mediante el Procedimiento General B-3 para proporcionar 5,67 g de 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo. 4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (1 g) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General A, para dar 1,02 g de 4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo. Enseguida, este intermediario fue convertido en la sal de HCl de 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General D.

Después, la sal de HCl de 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (100 mg) se hizo reaccionar con ácido metanosulfonilacético mediante el Procedimiento General B, para generar 56 mg del compuesto **101**. MS (Q1) 533,2 (M)+.

Ejemplo 19 1-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-

[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona **102**

La sal de HCl de 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (100 mg) se hizo reaccionar con ácido 2-hidroxiisobutírico mediante el Procedimiento General B, para generar 40,6 mg del compuesto **102**. MS (Q1) 499,3 (M)+.

Ejemplo 20 2-Amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona **103**

La sal de HCl de 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (100 mg) se hizo reaccionar con ácido Boc-2-aminoisobutírico mediante el Procedimiento General B, seguido por la remoción del Boc con TFA para generar 28,8 mg del compuesto **103** después de la purificación. MS (Q1) 498,3 (M)+.

Ejemplo 21 (S)-2-Amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona **104**

La sal de HCl de 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (100 mg) se hizo reaccionar con Boc-alanina mediante el Procedimiento General B, seguido por la remoción del Boc con TFA para generar 30,9 mg del compuesto **104** después de la purificación. MS (Q1) 484,3 (M)+.

Ejemplo 22 1-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)-etanona **105**

La sal de HCl de 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (100 mg) se hizo reaccionar con N,N-dimetilglicina mediante el Procedimiento General B, para generar 38,3 mg del compuesto **105**. MS (Q1) 498,3

(M)+.

Ejemplo 23 2-Amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanona **106**

La sal de HCl de 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (100 mg) se hizo reaccionar con Boc-glicina mediante el Procedimiento General B, seguido por la remoción del Boc con TFA, para generar 44 mg del compuesto **106** después de la purificación. MS (Q1) 470,2 (M)+.

Ejemplo 24 5-(4-Morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **107**

2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 y 4-piperidinopiperidina se hicieron reaccionar, usando el Procedimiento General B-3, para dar 1'-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-[1,4']bipiperidinilo, que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **107**. NMR ($CDCl_3$): 1,46 (m, 2H, CH2), 1,61-1,68 (m, 6H, 6 x CH), 1,82-1,85 (m, 2H, 2 x CH), 2,09-2,14 (m, 2H, CH2), 2,30 (m, H, CH), 2,54 (m, 4H, 4 x CH), 3,04-3,07 (m, 2H, 2 x CH), 3,81 (s, 2H, CH2), 3,89-3,91 (m, 4H, 2 x CH2), 4,04-4,06 (m, 4H, 2 x CH2), 4,64 (sbr, 2H, NH2), 6,58 (d, H, ArH, J = 8,59Hz), 7,26 (s, H, ArH), 8,47 (dd, H, ArH, J = 8,58Hz, 2,25Hz), 9,16 (d, H, ArH, J = 1,86Hz). MS: (ESI+): MH+ = 494,32.

Ejemplo 25 1-((2-(2,4-Dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida **108**

A una solución con agitación de ácido BOC-isonipecótico (400 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml), se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (560 mg). La mezcla de reacción fue agitada

durante la noche y después se agregó metilamina clorhidrato (280 mg) y trietilamina (0,48 ml). Después de 5 horas la mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con agua y secada ($MgSO_4$), y el solvente fue removido al vacío. El tratamiento con HCl proporcionó metilamida del ácido piperidina-4-carboxílico, que fue aislada como la sal clorhidrato.

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 y metilamida del ácido piperidina-4-carboxílico, usando el Procedimiento General B-3, proporcionó metilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidina-4-carboxílico.

Metilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno-[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidina-4-carboxílico se hizo reaccionar con 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **108**. NMR ($CDCl_3$): 1,84-1,89 (m, 4H, 2 x CH2), 2,10-2,18 (m, 3H, CH2 + CH), 2,84 (d, 3H, CH3, J = 4,8Hz), 3,03-3,06 (m, 2H, CH2), 3,83 (s, 2H, CH2), 3,88-3,90 (m, 4H, 2 x CH2), 4,02-4,05 (m, 4H, 2 x CH2), 4,08 (s, 3H, CH3), 4,11 (s, 3H, CH3), 5,47 (sbr, H, NH), 7,30 (s, H, ArH), 8,93 (s, H, ArH). MS: (ESI+): MH+ = 514,27.

Ejemplo 26 4-((2-(2,4-Dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida **109**

A una solución de 1-BOC-piperazina (867 mg) en tetrahidrofurano seco (8 ml), se agregó trietilamina (0,97 ml) seguida por cloruro de dimetilcarbamoílo (0,51 ml). Después de agitar por 24 horas, la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano, lavada con solución salina y secada ($MgSO_4$), y el solvente fue removido al vacío para proporcionar ter-butil éster del ácido 4-dimetilcarbamoilpiperazina-1-carboxílico (940 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol

proporcionó dimetilamida del ácido piperazina-1-carboxílico.

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 y dimetilamida del ácido piperazina-1-carboxílico usando el Procedimiento General Z, proporcionó dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-carboxílico.

Dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-carboxílico se hizo reaccionar con 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **109**. NMR ($CDCl_3$): 2,48-2,51 (m, 4H, 2 x CH2), 2,76 (s, 6H, 2 x CH3), 3,21-3,24 (m, 4H, 2 x CH2), 3,77-3,80 (m, 4H, 2 x CH2), 3,93-3,96 (m, 4H, 2 x CH2), 3,99 (s, 3H, CH3), 4,01 (s, 3H, CH3), 7,25 (s, H, ArH), 8,83 (s, H, ArH). MS: (ESI+): MH+ = 529,35.

Ejemplo 27 N-(2-Metoxietil)-4-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil-piperazina-1-carboxamida **110**

A N-BOC-piperazina (500 mg) en diclorometano (5 ml) y trietilamina (0,41 ml), se agregó cloroformiato de 4-nitrofenilo (541 mg). Después de 1 hora la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano, lavada con solución salina y secada ($MgSO_4$), y el solvente fue removido al vacío para proporcionar ter-butil éster 4-nitrofenil éster del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico (940 mg).

A ter-butil éster 4-nitrofenil éster del ácido piperazina-1,4-dicarboxílico (500 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se agregó N-(2-metoxietil)metilamina (254 mg), y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción fue reducida al vacío y purificada usando cromatografía flash, para proporcionar ter-butil éster del ácido 4-[(2-metoxietil)metilcarbamoil]piperazina-1-carboxílico (304 mg). El

tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol proporcionó (2-metoxietil)metilamida del ácido piperazina-1-carboxílico, que fue aislada como la sal clorhidrato.

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 y (2-metoxietil)-metilamida del ácido piperazina-1-carboxílico usando el Procedimiento General B-3, proporcionó (2-metoxietil)metilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)piperazina-1-carboxílico.

(2-Metoxietil)metilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-carboxílico se hizo reaccionar con 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **110**. NMR ($CDCl_3$): 2,48-2,50 (m, 4H, 2 x CH2), 2,83 (s, 3H, CH3), 3,21-3,23 (m, 4H, 2 x CH2), 3,26 (s, 3H, CH3), 3,29-3,32 (m, 2H, CH2), 3,45-3,48 (m, 2H, CH2), 3,76-3,80 (m, 6H, 3 x CH2), 3,93-3,95 (m, 4H, 2 x CH2), 3,99 (s, 3H, CH3), 4,02 (s, 3H, CH3), 7,19 (s, H, ArH), 8,85 (s, H, ArH). MS: (ESI+): MH+ = 573,35.

Ejemplo 28 5-(4-Morfolino-6-((4-N-dimetilaminosulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **111**

Dimetilamida del ácido piperazina-1-sulfónico se hizo reaccionar con el compuesto **10** en el Procedimiento General B-3. La purificación en sílice proporcionó dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-sulfónico.

Dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-sulfónico se hizo reaccionar con 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en el Procedimiento General A. La purificación en

sílice proporcionó el compuesto **111**. NMR ($CDCl_3$): 2,50-2,54 (4 H, m, CH_2), 2,74 (6 H, s, Me), 3,21-3,24 (4 H, m, CH_2), 3,75 (2 H, s, CH_2), 3,78-3,82 (4 H, m, CH_2), 3,95-3,98 (4 H, m, CH_2), 4,58 (2 H, br s, NH_2), 6,50 (1 H, d, J 8,6, Ar), 7,17 (1 H, s, Ar), 8,38 (1 H, dd, J 8,6 y 1,8, Ar) y 9,12 (1 H, d, J 1,8, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 519,34.

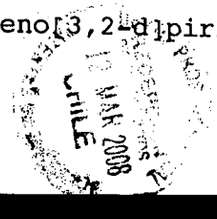
Ejemplo 29 5-(4-Morfolino-6-((4-N-dimetilaminosulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **112**

Dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-sulfónico (Ejemplo 28) se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **112**. NMR ($CDCl_3$): 2,51-2,55 (4 H, m CH_2), 2,75 (6 H, s, Me), 3,22-3,25 (4 H, m, CH_2), 3,77 (2 H, s, CH_2), 3,78-3,82 (4 H, m, CH_2), 3,94-3,97 (4 H, m, CH_2), 5,14 (2 H, br s, NH_2), 7,20 (1 H, s, Ar) y 9,20 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 520,34.

Ejemplo 30 2-(2,4-Dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-dimetilaminosulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **113**

Dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-sulfónico (Ejemplo 28) se hizo reaccionar con ácido 2,4-dimetoxipirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **113**. NMR ($CDCl_3$): 2,50-2,53 (4 H, m, CH_2), 2,75 (6 H, s, Me), 3,21-3,24 (4 H, m, CH_2), 3,68-3,71 (6 H, m, CH_2), 3,94-3,98 (4 H, m, CH_2), 4,01 (3 H, s, Me), 4,04 (3 H, s, Me), 7,20 (1 H, s, Ar) y 8,87 (1 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 565,44.

Ejemplo 31 5-(4-Morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **114**



1'-(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-[1,4']bipiperidinilo (Ejemplo 24) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il-amina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **114**. NMR ($CDCl_3$): 1,50 (m, 2H, CH2), 1,58-1,70 (m, 6H, 3 x CH2), 1,80 (m, 2H, CH2), 2,12 (m, 2H, CH2), 2,30 (m, H, CH), 2,53 (m, 4H, 2 x CH2), 3,05 (m, 2H, CH2), 3,82 (s, 2H, CH2), 3,89-3,91 (m, 4H, 2 x CH2), 4,03-4,06 (m, 4H, 2 x CH2), 5,23 (sbr, 2H, NH2), 7,26 (s, H, ArH), 9,30 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI+): MH+ = 495,49.

Ejemplo 32 1-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida **115**

Metilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidina-4-carboxílico (Ejemplo 25) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **115**. NMR ($CDCl_3$): 1,85-1,89 (m, 4H, 2 x CH2), 2,08-2,18 (m, 3H, CH2 + CH), 2,84 (d, 3H, CH3, J = 4,8Hz), 3,04 (m, 2H, CH2), 3,83 (s, 2H, CH2), 3,90-3,92 (m, 4H, 2 x CH2), 4,04-4,06 (m, 4H, 2 x CH2), 5,22 (s, 2H, NH2), 5,45 (sbr, H, NH), 7,26 (s, H, ArH), 9,30 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI+): MH+ = 469,27.

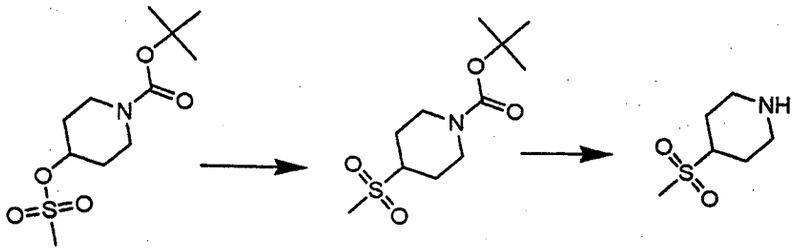
Ejemplo 33 5-(4-Morfolino-6-((4-N-isopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **116**

Una mezcla de 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetiltieno[3,2-d]pirimidina del Procedimiento General B-3 (500 mg), cloruro de isopropilsulfonilo (0,26 ml) y trietilamina (0,57 ml) en diclorometano (5 ml), fue agitada a temperatura ambiente. Después de agitar por 24 horas, el tratamiento estándar proporcionó 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]tieno[3,2-d]pirimidina.

2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(propano-2-sulfonil)-

piperazin-1-ilmetil]tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico usando el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **116**. (400 MHz, CDCl3): 1,28 (6H, d (J=6,85), CH3), 2,54-2,56 (4H, m, CH2), 3,12 (1H, m, CH), 3,34-3,37 (4H, m, CH2), 3,79 (2H, s, CH2), 3,80-3,82 (4H, m, CH2), 3,94-3,97 (4H, m, CH2), 5,13 (2H, b, NH2), 7,21 (1H, s, ar), 9,21 (2H, s, ar). (M+H)+ 519,27.

Ejemplo 34 2-(2,4-Dimetoxipirimidin-5-il)-7-metil-6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina **117**



Una mezcla de ter-butil éster del ácido 4-metanosulfoniloxipiperidina-1-carboxílico (1.015 g) y tiometóxido de sodio (635 mg) fue calentada a 80°C en dimetilformamida (10 ml). Después de 4 horas, la mezcla de reacción fue diluida con agua, extraída con acetato de etilo, secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada al vacío, y luego purificada por cromatografía flash para dar ter-butil éster del ácido 4-metilsulfanilpiperidina-1-carboxílico (600 mg). A una solución de ter-butil éster del ácido 4-metilsulfanilpiperidina-1-carboxílico (600 mg) en cloroformo (15 ml), se agregó mCPBA (1,46 g). Después de agitar por 2 días, la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano, lavada con solución de bicarbonato de sodio y secada ($MgSO_4$), y el solvente fue removido al vacío para proporcionar ter-butil éster del ácido 4-metanosulfonilpiperidina-1-carboxílico (505 mg) como un sólido blanco. El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol proporcionó 4-(metilsulfonil)piperidina,

que fue aislada como la sal clorhidrato.

4-Metanosulfonilpiperidina sal de HCl se hizo reaccionar con 2-cloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-metiltieno-[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído siguiendo el Procedimiento General B-3, para dar 2-cloro-6-(4-metanosulfonilpiperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina.

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (descrita más abajo) se hizo reaccionar con ácido 2,4-dimetoxipirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la trituración con éter dieron el compuesto **117**. NMR (CDCl3): 1,87-1,94 (2H, m), 2,5-2,09 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,77-2,80 (1H, m), 3,10-3,13 (2H, br d), 3,74 (2H, s), 3,80-3,83 (4H, m), 3,94-3,97 (4H, m), 4,08 (3H, s), 4,11 (3H, s), 9,03 (1H, s). MS (ESI+): MH+ 549,44.

Ejemplo 35 5-(7-Metil-6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **118**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 34) se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopiridina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la trituración con éter dieron el compuesto **118**. NMR ($CDCl_3$): 1,87-1,94 (2H, m), 2,5-2,09 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,77-2,80 (1H, m), 3,10-3,13 (2H, br d), 3,74 (2H, s), 3,80-3,83 (4H, m), 3,94-3,97 (4H, m), 4,60 (2H, br), 6,58 (1H, d, J=8,5), 8,53 (1H, d, J=8,5), 9,22 (1H, s). MS (ESI+): MH+ 503,33.

Ejemplo 36 5-(7-Metil-6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **119**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 34) se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-

borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la trituración con éter dieron el compuesto **119.** NMR (CDCl3): 1,87-1,94 (2H, m), 2,5-2,09 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,77-2,80 (1H, m), 3,10-3,13 (2H, br d), 3,74 (2H, s), 3,80-3,83 (4H, m), 3,94-3,97 (4H, m), 5,12 (2H, br), 9,25 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 504,32.

Ejemplo 37 5-(4-Morfolino-6-((4-N-fenilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **120**

Una mezcla de 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-il-metiltieno[3,2-d]pirimidina del Procedimiento General B-3 (500 mg), cloruro de bencenosulfonilo (0,30 ml) y trietilamina (0,57 ml) en diclorometano (5 ml), fue agitada a temperatura ambiente. Después de agitar por 24 horas, el tratamiento estándar proporcionó 6-(4-bencenosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina.

6-(4-Bencenosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico usando el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **120.** (400 MHz, CDCl3): 2,56-2,58 (4H, m, CH2), 3,04 (4H, m, CH2), 3,74 (2H, s, CH2), 3,76-3,79 (4H, m, CH2), 3,90-3,92 (4H, m, CH2), 7,18 (1H, s, ar), 7,47-7,51 (1H, d (J=7,36), ar), 7,55 (1H, d (J=7,36), ar), 7,71 (2H, d (J=7,07), ar), 9,19 (2H, s, ar). (M+H)+ 553,29.

Ejemplo 38 5-(4-Morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **121**

6-(4-Bencenosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, siguiendo el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopiridina-5-borónico usando el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **121.** (400 MHz, CDCl3): 2,65-2,67 (4H, m, CH2), 3,13 (4H, m, CH2), 3,82 (2H, s,

CH2), 3,85-3,88 (4H, m, CH2), 3,99-4,02 (4H, m, CH2), 4,63 (2H, b, NH2), 6,57 (1H, dd (J=8,62,0,62), ar), 7,27 (1H, s, ar), 7,58-7,60 (2H, m, ar), 7,63-7,67 (1H, m, ar), 7,80 (2H, d (J=7,07), ar), 8,46 (1H, dd (J=8,59-2,26), ar), 9,16 (1H, d (J=1,66), ar). (M+H)+ 552,34.

Ejemplo 39 5-(4-Morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **122**

Una mezcla de 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetiltieno[3,2-d]pirimidina siguiendo el Procedimiento General B-3 (500 mg), cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,24 ml) y trietilamina (0,57 ml) en diclorometano (5 ml), fue agitada a temperatura ambiente. Después de agitar por 24 horas, el tratamiento estándar proporcionó 2-cloro-6-(4-ciclopropano-sulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]-pirimidina.

2-Cloro-6-(4-ciclopropanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico usando el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **122**. (400 MHz, CDCl3): 0,92-0,94 (2H, m, CH2), 1,11-1,12 (2H, m, CH2), 2,21 (1H, m, CH), 2,58-2,61 (4H, m, CH2), 3,29-3,32 (4H, m, CH2), 3,80-3,82 (6H, m, CH2), 3,94-3,97 (4H, m, CH2), 5,13 (2H, b, NH2), 7,23 (1H, s, ar), 9,21 (2H, s, ar). (M+H)+ 517,35.

Ejemplo 40 5-(4-Morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **123**

2-Cloro-6-(4-ciclopropanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 39) siguiendo el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopiridina-5-borónico usando el Procedimiento

General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **123.** (400 MHz, CDCl3): 0,91-0,94 (2H, m, CH2), 1,10-1,12 (2H, m, CH2), 2,20 (1H, m, CH), 2,58-2,60 (4H, m, CH2), 3,29-3,31 (4H, m, CH2), 3,79-3,82 (6H, m, CH2), 3,94-3,97 (4H, m, CH2), 4,55 (1H, b, NH2), 6,47 (1H, d (J=0,62), ar), 7,22 (1H, s, ar), 8,38 (1H, dd (J=8,89,2,27), ar), 9,08 (1H, dd (J=2,20, 0,49), ar). (M+H)+ 516,37.

Ejemplo 41 1-((2-(6-Aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida **124**

Metilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno-[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidina-4-carboxílico, preparada siguiendo el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **124.** NMR ($CDCl_3$): 1,85-1,87 (m, 4H, 2 x CH2), 2,10-2,18 (m, 3H, CH2 + CH), 2,85 (d, 3H, CH3, J = 4,8Hz), 3,03-3,06 (m, 2H, CH2), 3,82 (s, 2H, CH2), 3,89-3,92 (m, 4H, 2 x CH2), 4,04-4,06 (m, 4H, 2 x CH2), 4,63 (sbr, 2H, NH2), 5,46 (sbr, H, NH), 6,58 (d, H, ArH, J = 8,59Hz), 7,26 (s, H, ArH), 8,48 (dd, H, ArH, J = 2,2Hz, 8,58Hz), 9,17 (d, H, ArH, J = 2,03Hz). MS: (ESI+): MH+ = 468,37.

Ejemplo 42 1-((2-(2,4-Dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida **125**

A una solución con agitación de ácido BOC-isonipecótico (400 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml), se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (560 mg). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche y después se le agregó dimetilamina clorhidrato (280 mg) y trietilamina (0,48 ml). Después de 5 horas, la mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con agua y secada ($MgSO_4$), y el solvente fue removido al vacío para proporcionar ter-butil éster del ácido 4-dimetilcarbamoil-

piperidina-1-carboxílico. La remoción del grupo BOC con HCl proporcionó dimetilamida del ácido piperidina-4-carboxílico, que fue aislada como la sal clorhidrato.

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (Ejemplo 3) y dimetilamida del ácido piperidina-4-carboxílico usando el Procedimiento General B-3, proporcionó dimetilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidina-4-carboxílico.

Dimetilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidina-4-carboxílico se hizo reaccionar con 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **125**. NMR ($CDCl_3$): 1,74 (m, 2H, CH2), 2,02 (m, 2H, CH2), 2,17 (m, 2H, CH2), 2,55 (m, H, CH), 2,97 (s, 3H, CH3), 3,04-3,07 (m+s, 5H, CH2 + CH3), 3,84 (s, 2H, CH2), 3,88-3,90 (m, 4H, 2 x CH2), 4,03-4,05 (m, 4H, 2 x CH2), 4,08 (s, 3H, CH3), 4,11 (s, 3H, CH3), 7,30 (s, H, ArH), 8,93 (s, H, ArH). MS: (ESI+): MH+ = 528,45.

Ejemplo 43 4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida **126**

La reacción entre 2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído y dimetilamida del ácido piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 26) usando el Procedimiento General B-3, proporcionó dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-carboxílico.

Dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-carboxílico se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **126**. NMR

($CDCl_3$): 2,44 (s, 3H, CH3), 2,56-2,60 (m, 4H, 2 x CH2), 2,85 (s, 6H, 2 x CH3), 3,31-3,33 (m, 4H, 2 x CH2), 3,83 (s, 2H, CH2), 3,88-3,91 (m, 4H, 2 x CH2), 4,03-4,05 (m, 4H, 2 x CH2), 5,22 (sbr, 2H, NH2), 9,35 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI+): MH+ = 498,32.

Ejemplo 44 1-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida **127**

Dimetilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidina-4-carboxílico (Ejemplo 43) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **127**. NMR ($CDCl_3$): 1,85-1,88 (m, 2H, CH2), 2,07-2,18 (m, 2H, CH2), 2,30-2,35 (m, 2H, CH2), 2,66-2,72 (m, H, CH), 3,11 (s, 3H, CH3), 3,19-3,21 (m+s, 5H, CH2 + CH3), 3,98 (s, 2H, CH2), 4,04-4,06 (m, 4H, 2 x CH2), 4,18-4,21 (m, 4H, 2 x CH2), 5,36 (sbr, 2H, NH2), 7,40 (s, H, ArH), 9,44 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI+): MH+ = 483,33.

Ejemplo 45 4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida **128**

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído (Procedimiento General D-2) y dimetilamida del ácido piperazina-1-carboxílico usando el Procedimiento General B-3, proporcionó dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico.

Dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-carboxílico se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **128**. NMR

($CDCl_3$): 2,55 (m, 4H, 2 x CH2), 2,84 (s, 6H, 2 x CH3), 3,32 (m, 4H, 2 x CH2), 3,79 (s, 2H, CH2), 3,89-3,91 (m, 4H, 2 x CH2), 3,95-3,97 (m, 4H, 2 x CH2), 5,24 (sbr, 2H, NH2), 7,14 (s, H, ArH), 9,30 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI+): MH+ = 484,31.

Ejemplo 46 5-(6-((4-(Metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **129**

Una mezcla de ter-butil éster del ácido 4-metanosulfoniloxipiperidina-1-carboxílico (1.015 g) y tiometóxido de sodio (635 mg) fue calentada a 80°C en dimetilformamida (10 ml). Después de 4 horas, la mezcla de reacción fue diluida con agua, extraída con acetato de etilo, secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada al vacío, y luego purificada por cromatografía flash para dar ter-butil éster del ácido 4-metilsulfanilpiperidina-1-carboxílico (600 mg). A una solución de ter-butil éster del ácido 4-metilsulfanilpiperidina-1-carboxílico (600 mg) en cloroformo (15 ml), se agregó mCPBA (1,46 g). Después de agitar por 2 días, la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano, lavada con solución de bicarbonato de sodio y secada ($MgSO_4$), y el solvente fue removido al vacío para proporcionar ter-butil éster del ácido 4-metanosulfonilpiperidina-1-carboxílico (505 mg) como un sólido blanco. El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol proporcionó 4-metanosulfonilpiperidina, que fue aislada como la sal clorhidrato.

4-Metanosulfonilpiperidina sal clorhidrato se hizo reaccionar con 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** siguiendo el Procedimiento General B-3. La purificación en sílice proporcionó 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina.

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó

el compuesto **129**. NMR (MeOD): 1,72-1,90 (2 H, m), 2,05-2,10 (2 H, M), 2,60 (3 H, s, Me), 2,85-2,88 (1 H, m), 3,08-3,14 (2 H, m), 3,30-3,33 (2 H, m), 3,80 (2 H, s, CH_2), 3,83-3,87 (4 H, m, CH_2), 3,94-3,98 (4 H, m, CH_2), 6,53 (1 H, d, J 8,5, Ar), 7,19 (1 H, s, Ar), 8,32 (1 H, dd, J 8,5 y 1,8, Ar) y 8,92 (1 H, d, J 1,8, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 489,27.

Ejemplo 47 5-(6-((4-(Metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **130**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada siguiendo el Ejemplo 46, se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **130**. NMR (DMSO): 1,61-1,68 (2 H, m), 2,01-2,08 (2 H, m), 2,12-2,18 (2 H, m), 2,94 (3 H, s, Me), 3,02-3,11 (3 H, m), 3,76-3,80 (4 H, m, CH_2), 3,89 (2 H, s, CH_2), 3,96-3,99 (4 H, m, CH_2), 7,02 (2 H, s, NH_2), 7,32 (1 H, s, Ar) y 9,10 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 490,34.

Ejemplo 48 2-(2,4-Dimetoxipirimidin-5-il)-6-((4-(metil-sulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina **131**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada siguiendo el Ejemplo 46, se hizo reaccionar con ácido 2,4-dimetoxipirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **131**. NMR (CDCl3): 1,96-2,04 (2 H, m), 2,18-2,26 (4 H, m), 2,84-2,91 (1 H, m), 2,86 (3 H, s, Me), 3,12-3,20 (2 H, m), 3,82 (2 H, s, CH_2), 3,84-3,90 (4 H, m, CH_2), 3,98-4,02 (4 H, m, CH_2), 4,04 (3 H, s, Me), 4,08 (3 H, s, Me), 7,32 (1 H, s, Ar) y 8,94 (1 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 535,39.

Ejemplo 49 2-(6-Metilpiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **132**

1'-(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-[1,4']bipiperidinilo (Ejemplo 24) se hizo reaccionar con 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **132**. NMR ($CDCl_3$): 1,62 (m, 10H, 5 x CH2), 1,70 (m, 2H, CH2), 2,13 (t, 2H, CH2, J = 11,07Hz), 2,36 (m, H, CH), 2,58 (m, 2H, CH2), 2,66 (s, 3H, CH3), 3,06 (d, 2H, CH2, J = 11,5Hz), 3,83 (s, 2H, CH2), 3,90-3,92 (m, 4H, 2 x CH2), 4,06-4,08 (m, 4H, 2 x CH2), 7,25 (d, H, ArH, J = 8,1Hz), 7,31 (s, H, ArH), 8,58 (dd, H, ArH, J = 2,14Hz, 8,09Hz), 9,52 (d, H, ArH, J = 1,9Hz). MS: (ESI+): MH+ = 493,45.

Ejemplo 50 1-((2-(6-Aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida **133**

Dimetilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidina-4-carboxílico (Ejemplo 45) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **133**. NMR ($CDCl_3$): 1,70-1,73 (m, 2H, CH2), 1,91-2,01 (m, 2H, CH2), 2,14-2,20 (m, 2H, CH2), 2,52-2,54 (m, H, CH), 2,97 (s, 3H, CH3), 3,05-3,07 (m, 5H, CH3 + CH2), 3,84 (s, 2H, CH2), 3,90-3,92 (m, 4H, 2 x CH2), 4,04-4,06 (m, 4H, 2 x CH2), 4,63 (sbr, 2H, NH2), 6,57 (d, H, ArH, J = 8,6Hz), 7,26 (s, H, ArH), 8,47 (dd, H, ArH, J = 2,27Hz, 8,59Hz), 9,16 (d, H, ArH, J = 1,74Hz). MS: (ESI+): MH+ = 482,36.

Ejemplo 51 2-(2,4-Dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **134**

1'-(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-[1,4']bipiperidinilo (Ejemplo 24) se hizo reaccionar con 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **134**. NMR ($CDCl_3$): 1,46 (m, 2H,

CH2), 1,60-1,69 (m, 6H, 3 x CH2), 1,83 (m, 2H, CH2), 2,12 (t, 2H, CH2, J = 10,91Hz), 2,28 (m, H, CH), 2,53 (m, 4H, 2 x CH2), 3,04 (d, 2H, CH2, J = 11Hz), 3,82 (s, 2H, CH2), 3,87-3,89 (m, 4H, 2 x CH2), 4,02-4,04 (m, 4H, 2 x CH2), 4,08 (s, 3H, CH3), 4,11 (s, 3H, CH3), 7,30 (s, H, ArH), 8,93 (s, H, ArH). MS: (ESI+): MH+ = 540,51.

Ejemplo 52 5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)tiazol-2-amina **135**

Una suspensión de 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3 (180 mg, 0,42 mmol), ter-butil éster del ácido (5-tributilestaniltiazol-2-il)-carbámico (306 mg, 0,625 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0,021 mmol) en DMA anhidra, fue calentada en un horno de microondas a 150°C por 10 minutos. La reacción cruda fue cargada en un cartucho SCX preacondicionado, lavando el cartucho con metanol y diclorometano antes de eluir con amoníaco 7N en metanol, para dar el material crudo. Éste fue purificado en sílice, usando metanol al 10% en acetato de etilo como eluyente, para dar el compuesto **135** como un sólido blanco (63 mg, 30%). NMR (DMSO, 400 MHz), 2,52-2,55 (4H, m), 2,88 (3H, s), 3,13-3,18 (4H, m), 3,74-3,85 (10H, m), 7,37 (2H, s), 7,47 (1H, s), 7,75 (1H, s). MS: (ESI+): MH+ = 496.

Ejemplo 53 5-(6-((4-(1-Metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **136**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (150 mg, 0,5 mmol) en 1,2-dicloro-etano (2,5 ml), se agregó 1-(N-metilpiperidin-4-ilmetil)-piperazina (150 mg, 0,7 mmol) y AcOH (30 µl, 0,5 mmol). Después de agitar por 10 minutos a temperatura ambiente, se agregó $Na(OAc)_3BH$ (130 mg, 0,6 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante la noche. La reacción fue extinguida por adición de

$NaHCO_3$ acuoso saturado y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 y los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4, filtrados y concentrados al vacío. La mezcla cruda resultante fue acoplada, siguiendo el Procedimiento General A, con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-amina, para proporcionar el compuesto **136** después de la purificación por HPLC de fase inversa (8 mg). MS (Q1) 510 (M)+.

Ejemplo 54 5-(6-((4-(2-Metoxietil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **137**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (150 mg, 0,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,5 ml), se agregó 1-(2-metoxietil)piperazina (110 µl, 0,7 mmol) y AcOH (30 µl, 0,5 mmol). Después de agitar por 10 minutos a temperatura ambiente, se agregó $Na(OAc)_3BH$ (130 mg, 0,6 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante la noche. La reacción fue extinguida por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 y los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4, filtrados y concentrados al vacío. La mezcla cruda resultante fue acoplada, usando el Procedimiento General A, con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina, para proporcionar el compuesto **137** después de la purificación por HPLC de fase inversa (43 mg). MS (Q1) 471 (M)+.

Ejemplo 55 5-(4-Morfolino-6-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **138**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (150 mg, 0,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,5 ml), se agregó 1-(2-pirimidil)piperazina (110 µl, 0,7 mmol) y AcOH (30 µl, 0,5 mmol). Después de agitar por 10 minutos a temperatura ambiente, se agregó $Na(OAc)_3BH$ (130 mg, 0,6 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante la noche. La reacción

fue extinguida por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 y los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4, filtrados y concentrados al vacío. La mezcla cruda resultante fue acoplada, usando el Procedimiento General A, con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina, para proporcionar el compuesto **138** después de la purificación por HPLC de fase inversa (5 mg). MS (Q1) 491 (M)+.

Ejemplo 56 6-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina **139**

2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (100 mg) se hizo reaccionar con N-metilpiperazina siguiendo el protocolo del Procedimiento General C. Enseguida, la mitad del material crudo fue usada con ácido piridina-3-borónico en el Procedimiento General A, para dar el compuesto **139** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 411 (M)+.

Ejemplo 57 4-Morfolino-2-(piridin-3-il)-6-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **140**

2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (100 mg) se hizo reaccionar con 2-(pirrolidin-1-il)piperidina siguiendo el protocolo del Procedimiento General C. Enseguida, la mitad del material crudo fue usada con ácido piridina-3-borónico en el Procedimiento General A, para dar 12 mg del compuesto **140** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 465 (M)+.

Ejemplo 58 6-((3-(Metilsulfonil)pirrolidin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina **141**

2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (100 mg) se hizo reaccionar con 3-(metanosulfonil)pirrolidina siguiendo el protocolo del Procedimiento General C. Enseguida, la mitad del material crudo

fue usada con ácido piridina-3-borónico en el Procedimiento General A, para dar 47 mg del compuesto **141** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 460 (M)+.

Ejemplo 59 1-((4-Morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ol **142**

2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (100 mg) se hizo reaccionar con 4-hidroxipiperidina siguiendo el protocolo del Procedimiento General C. Enseguida, la mitad del material crudo fue usada con ácido piridina-3-borónico en el Procedimiento General A, para dar 24 mg del compuesto **142** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 412 (M)+.

Ejemplo 60 2-(1-((4-Morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-il)etanol **143**

2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (100 mg) se hizo reaccionar con 2-(piperidin-4-il)etanol siguiendo el protocolo del Procedimiento General C. Enseguida, la mitad del material crudo fue usada con ácido piridina-3-borónico en el Procedimiento General A, para dar 42 mg del compuesto **143** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 440 (M)+.

Ejemplo 61 5-(6-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **144**

2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (100 mg) se hizo reaccionar con 100 mg de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído, que fue usado junto con N-metilpiperazina siguiendo el protocolo del Procedimiento General C. Enseguida, la mitad del material crudo fue usada en el Procedimiento General A, para dar 4 mg del compuesto **144** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 427 (M)+.

Ejemplo 62 5-(4-Morfolino-6-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-

il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **145**

2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (100 mg) se hizo reaccionar con 2-(pirrolidin-1-il)piperidina siguiendo el protocolo del Procedimiento General C. Enseguida, la mitad del material crudo fue usada en el Procedimiento General A, para dar 1 mg del compuesto **145** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 481 (M)+.

Ejemplo 63 5-(6-((3-(Metilsulfonil)pirrolidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **146**

2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (100 mg) se hizo reaccionar con 3-(metanosulfonil)pirrolidina siguiendo el protocolo del Procedimiento General C. Enseguida, la mitad del material crudo fue usada en el Procedimiento General A, para dar 32 mg del compuesto **146** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 476 (M)+.

Ejemplo 64 1-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ol **147**

2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (100 mg) se hizo reaccionar con 4-hidroxipiperidina siguiendo el protocolo del Procedimiento General C. Enseguida, la mitad del material crudo fue usada en el Procedimiento General A, para dar 9 mg del compuesto **147** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 428 (M)+.

Ejemplo 65 (R)-1-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-3-ol **148**

2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (50 mg) se hizo reaccionar con 3-(R)-hidroxipiperidina siguiendo el protocolo del Procedimiento General C. Después, el material crudo fue usado en el

Procedimiento General A, para dar 25 mg del compuesto **148** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 428 (M)+.

Ejemplo 66 2-(1-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-il)etanol **149**

2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (100 mg) se hizo reaccionar con 2-(piperidin-4-il)etanol siguiendo el protocolo del Procedimiento General C. Enseguida, la mitad del material crudo fue usada en el Procedimiento General A, para dar 25 mg del compuesto **149** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 456 (M)+.

Ejemplo 67 (R)-1-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)pirrolidin-3-ol **150**

2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (100 mg) se hizo reaccionar con 3-(S)-hidroxipirrolidina siguiendo el protocolo del Procedimiento General C. Enseguida, el material crudo fue usado en el Procedimiento General A, para dar 8 mg del compuesto **150** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 414 (M)+.

Ejemplo 68 2-(2,4-Dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina **151**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con ácido 2,4-dimetoxipirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **151**. NMR ($CDCl_3$): 2,62-2,69 (4 H, m), 2,80 (3 H, s, Me), 3,28-3,32 (4 H, m), 3,81 (2 H, s, CH_2), 3,87-3,92 (4 H, m, CH_2), 3,94-3,98 (4 H, m, CH_2), 4,08 (3 H, s, Me), 4,11 (3 H, s, Me), 7,17 (1 H, s, Ar) y 8,98 (1 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 536,20.

Ejemplo 69 4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)-metil)-2-(tiazol-5-il)tieno[3,2-d]pirimidina **152**

Una suspensión de 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-

piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3 (144 mg, 0,33 mmol), 5-tributilestananil-tiazol (187 mg, 0,5 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (19 mg, 0,017 mmol) en DMA anhidra, fue calentada en un horno de microondas a 150°C por 10 minutos. La reacción cruda fue cargada en un cartucho SCX preacondicionado, lavando el cartucho con metanol y diclorometano antes de eluir con amoníaco 7N en metanol, para dar el material crudo. Éste fue purificado en sílice, usando metanol al 5% en acetato de etilo como eluyente, para dar el compuesto **152** como un sólido blanquecino (80 mg, 50%). NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), 2,68-2,72 (4H, m), 2,83 (3H, s), 3,32-3,36 (4H, m), 3,88-3,93 (6H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 7,32 (1H, s), 8,67 (1H, m), 8,84 (1H, s). MS: (ESI+): MH+ = 481.

Ejemplo 70 5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)tiazol-2-amina **153**

Una suspensión de 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3 (201 mg, 0,465 mmol), ter-butil éster del ácido (5-tributilestanil-tiazol-2-il)-carbámico (341 mg, 0,7 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (27 mg, 0,023 mmol) en DMA anhidra, fue calentada en un horno de microondas a 150°C por 10 minutos. La extracción con acetato de etilo/agua y la purificación en sílice, usando metanol al 10% en acetato de etilo como eluyente, dieron el compuesto **153** como un sólido blanquecino (84 mg, 36%). NMR (MeOD), 2,68-2,72 (4H, m), 2,88 (3H, s), 3,26-3,31 (4H, m), 3,83-3,87 (4H, m), 3,95 (2H, s), 3,99-4,03 (4H, m), 4,65 (2H, br s), 7,25 (1H, s), 7,82 (1H, s). MS: (ESI+): MH+ 496.

Ejemplo 71 N-(2-Metoxietil)-N-metil-4-((2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxamida **154**

(2-Metoxietil)metilamida del ácido 4-(2-cloro-4-

morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 27) se hizo reaccionar con 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **154**. NMR ($CDCl_3$): 2,58-2,60 (m, 4H, 2 x CH2), 2,65 (s, 3H, CH3), 2,92 (s, 3H, CH3), 3,31-3,33 (m, 4H, 2 x CH2), 3,36 (s, 3H, CH3), 3,38-3,41 (m, 4H, 2 x CH2), 3,55-3,58 (m, 4H, 2 x CH2), 3,87 (s, 2H, CH2), 3,90-3,92 (m, 4H, 2 x CH2), 4,06-4,09 (m, 4H, 2 x CH2), 7,26 (d, H, ArH, J = 8,13Hz), 7,33 (s, H, ArH), 58,58 (dd, H, ArH, J = 8,07Hz), 9,52 (d, H, ArH, J = 1,86Hz). MS: (ESI+): MH+ 526,45.

Ejemplo 72 4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida **155**

(2-Metoxietil)metilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 27) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **155**. NMR ($CDCl_3$): 2,57-2,60 (m, 4H, 2 x CH2), 2,92 (s, 3H, CH3), 3,31-3,33 (m, 4H, 2 x CH2), 3,36 (s, 3H, CH3), 3,38-3,41 (m, 4H, 2 x CH2), 3,55-3,57 (m, 4H, 2 x CH2), 3,86 (s, 2H, CH2), 3,89-3,92 (m, 4H, 2 x CH2), 4,04-4,06 (m, 4H, 2 x CH2), 5,28 (sbr, 2H, NH2), 7,29 (s, H, ArH), 7,33 (s, H, ArH), 9,29 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI+): MH+ 528,44.

Ejemplo 73 4-((2-(6-Aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida **156**

(2-Metoxietil)metilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 27) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina en el

Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **156**. NMR ($CDCl_3$): 2,57-2,59 (m, 4H, 2 x CH2), 2,92 (s, 3H, CH3), 3,30-3,32 (m, 4H, 2 x CH2), 3,36 (s, 3H, CH3), 3,38-3,41 (m, 4H, 2 x CH2), 3,55-3,58 (m, 4H, 2 x CH2), 3,85 (s, 2H, CH2), 3,89-3,91 (m, 4H, 2 x CH2), 4,04-4,06 (m, 4H, 2 x CH2), 4,67 (sbr, 2H, NH2), 6,58 (d, H, ArH, J = 8,64Hz), 7,29 (s, H, ArH), 8,48 (dd, H, ArH, J = 2,2Hz, 8,6Hz), 9,17 (d, H, ArH, J = 2,02Hz). MS: (ESI+): MH+ 527,49.

Ejemplo 74 2-(4-((2-(6-Aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanol **157**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (1,3 g, 4,6 mmoles) en 1,2-dicloroetano (45 ml), se agregó 1-(2-hidroxietil)piperazina (0,8 ml, 6,4 mmoles) y AcOH (260 µl, 4,6 mmoles). Después de agitar por 10 minutos a temperatura ambiente, se agregó $Na(OAc)_3BH$ (1,2 g, 5,5 mmoles) y la mezcla resultante fue agitada durante la noche. La reacción fue extinguida por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 y los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4, filtrados y concentrados al vacío. Una porción (0,4 mmol) del intermediario crudo fue acoplado, usando el Procedimiento General A, con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, para proporcionar el compuesto **157** después de la purificación por HPLC de fase inversa (21 mg). MS (Q1) 456 (M)+.

Ejemplo 75 2-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanol **158**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidina-6-carbaldehído (1,3 g, 4,6 mmoles) en 1,2-dicloroetano (45 ml), se agregó 1-(2-hidroxietil)piperazina (0,8 ml, 6,4 mmoles) y AcOH (260 µl, 4,6 mmoles). Después de agitar por 10 minutos a temperatura ambiente, se agregó $Na(OAc)_3BH$ (1,2 g, 5,5 mmoles) y la mezcla resultante fue agitada durante la noche. La

reacción fue extinguida por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 y los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4, filtrados y concentrados al vacío. Una porción (0,4 mmol) del intermediario crudo fue acoplado, siguiendo el Procedimiento General A, con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina, para proporcionar el compuesto **158** después de la purificación por HPLC de fase inversa (15 mg). MS (Q1) 457 (M)+.

Ejemplo 76 5-(4-Morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **159**

2-Cloro-6-((4-Boc-piperazin-1-il)metil)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina (200 mg) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina **7** siguiendo el Procedimiento General A, seguido por la remoción del Boc con HCl 1N en dioxano, para generar el compuesto **159** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 413 (M)+.

Ejemplo 77 5-(4-Morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **160**

2-Cloro-6-((4-Boc-piperazin-1-il)metil)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina (200 mg) fue usada en el Procedimiento General A, seguido por la remoción del Boc con HCl 1N en dioxano, para generar 36 mg del compuesto **160** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 372 (M)+.

Ejemplo 78 5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **161**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **161**. NMR ($CDCl_3$): 2,53-2,55 (m, 4H, 2 x CH2), 2,68 (s,

3H, CH3), 3,14 (m, 4H, 2 x CH2), 3,64 (s, 2H, CH2), 3,70-3,73 (m, 4H, 2 x CH2), 3,77-3,79 (m, 4H, 2 x CH2), 5,00 (sbr, 2H, NH2), 6,83 (s, H, ArH), 8,39 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI+): MH+ = 491,23.

Ejemplo 79 2-(4-Metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **162**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con ácido 4-metoxi-3-piridinaborónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **162**. NMR ($CDCl_3$): 2,67-2,69 (m, 4H, 2 x CH2), 2,81 (s, 3H, CH3), 3,29-3,31 (m, 4H, 2 x CH2), 3,84-3,86 (m, 4H, 2 x CH2), 3,88 (s, 2H, CH2), 3,92 (s, 3H, CH3), 4,00-4,02 (m, 4H, 2 x CH2), 6,91 (d, H, ArH, J = 5,81Hz), 7,33 (s, H, ArH), 8,52 (d, H, ArH, J = 5,83Hz), 8,85 (s, H, ArH). MS: (ESI+): MH+ = 505,17.

Ejemplo 80 2-(4-((2-(6-Aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida **163**

Una mezcla de 1-BOC-piperazina (387 mg), 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,43 ml) y trietilamina (0,58 ml) en cloroformo fue agitada a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano, lavada con solución salina y secada ($MgSO_4$), y el solvente fue removido al vacío para proporcionar ter-butil éster del ácido 4-dimetilcarbamoilmetil-piperazina-1-carboxílico (558 mg). El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol proporcionó N,N-dimetil-2-piperazin-1-ilacetamida, que fue aislada como la sal clorhidrato.

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (Ejemplo 3) y N,N-dimetil-2-piperazin-1-ilacetamida, usando el Procedimiento General B-3,

proporcionó 2-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il]-N,N-dimetilacetamida.

2-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il]-N,N-dimetilacetamida se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **163.** NMR 400 MHz (CDCl3): 2,61 (8H,b,CH2), 2,94 (3H,s,CH3), 3,07 (3H,s,CH3), 3,19 (2H,s,CH2), 3,82 (2H,s,CH2), 3,87-3,89 (4H,m,CH2), 4,01-4,04 (4H,m,CH2), 4,60 (2H,s,CH2), 6,56 (1H,d(J=9,03),ar), 7,26 (1H,s,ar), 8,45 (1H,dd(J=8,45,2,29),ar), 9,15 (1H,d(J=1,78),ar). MH+ = 497,21.

Ejemplo 81 6-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidina **164**

2-Cloro-6-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con ácido pirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **164.** (400 MHz CDCl3): 2,31 (3H,s,CH3), 2,50 (4H,b,CH2), 2,61 (4H,b,CH2), 3,85 (2H,s,CH2), 3,88-3,91 (4H,m,CH2), 4,06-4,08 (4H,m,CH2), 7,33 (1H,s,ar), 9,27 (1H,s,ar), 9,67 (2H,s,ar). MH+ = 412,27.

Ejemplo 82 5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **165**

2-Cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[2,3-d]pirimidina (1 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (1,7 eq) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 eq) en solución acuosa 1M de KOAc (3 eq) y un volumen igual de acetonitrilo (3 eq), fueron calentados a 140°C en un reactor de microondas sellado por 12 minutos. Una vez completada, la mezcla de reacción fue concentrada y la mezcla cruda fue purificada por HPLC de fase inversa, para proporcionar 34 mg del compuesto **165.** MS (Q1) 476

$(M)^+$.

Ejemplo 83 4-((2-(6-Aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida **166**

Dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 45) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **166**. NMR ($CDCl_3$): 2,54-2,56 (m, 4H, 2 x CH2), 2,82 (s. 6H, 2 x CH3), 3,28-3,30 (m, 4H, 2 x CH2), 3,82 (s, 2H, CH2), 3,86-3,88 (m, 4H, 2 x CH2), 4,01-4,03 (m, 4H, 2 x CH2), 4,62 (sbr, 2H, NH2), 6,55 (d, H, ArH, J = 8,53Hz), 7,26 (s, H, ArH), 8,44 (dd, H, ArH, J = 8,64Hz, 2,2Hz), 9,13 (d, H, ArH, J = 1,9Hz). MS: (ESI+): MH+ 483,36.

Ejemplo 84 2-(6-Metilpiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina **167**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **167**. NMR ($CDCl_3$): 2,62 (s, 3H, CH3), 2,64-2,66 (m, 4H, 2x CH2), 2,79 (s, 3H, CH3), 3,27-3,29 (m, 4H, 2x CH2), 3,81 (s, 2H, CH2), 3,87-3,89 (m, 4H, 2x CH2), 3,95-3,97 (m, 4H, 2x CH2), 7,14 (s, H, ArH), 7,22 (d, H, ArH, J = 8,09Hz), 8,55 (dd, H, ArH, J = 8,01Hz, 2,18Hz), 9,49 (d, H, ArH, J = 1,87Hz). MS: (ESI+): MH+ = 489,29.

Ejemplo 85 N,1-Dimetil-N-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina **168**

1-Metil-4-(metilamino)piperidina se hizo reaccionar con 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído mediante el Procedimiento General B-3. La purificación en sílice

proporcionó (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-il-metil)metil(1-metilpiperidin-4-il)amina.

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-il-metil)metil(1-metilpiperidin-4-il)amina se hizo reaccionar con ácido pirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **168**. NMR (CDCl3): 1,59-1,81 (4 H, m), 1,96-2,03 (2 H, m), 2,25 (3 H, s, Me), 2,28 (3 H, s, Me), 2,44-2,52 (1 H, m), 2,90-2,95 (2 H, m), 3,80-3,88 (6 H, m, CH_2), 3,90-3,94 (4 H, m, CH_2), 7,10 (1 H, s, Ar), 9,16 (1 H, s, Ar) y 9,60 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ 440,22.

Ejemplo 86 6-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidina **169**

N-Metilpiperazina se hizo reaccionar con 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído mediante el Procedimiento General B-3. La purificación en sílice proporcionó 2-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina.

2-Cloro-6-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido pirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **169**. NMR ($CDCl_3$): 2,30 (3 H, s, Me), 2,48-2,64 (8 H, m, CH_2), 3,71 (2 H, s, CH_2), 3,88-3,93 (4 H, m, CH_2), 3,98-4,03 (4 H, m, CH_2), 7,15 (1 H, s, Ar), 9,21 (1 H, s, Ar) y 9,62 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ 412,33.

Ejemplo 87 5-(4-Morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbonitrilo **170**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 3-cianopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **170**. (400 MHz CDCl3): 2,68-2,71 (4H,m,CH2), 2,81 (3H,s,CH3),

3,30-3,32 (4H,m,CH2), 3,90-3,92 (6H,m,CH2), 4,06-4,08 (4H,m,CH2), 7,35 (1H,s,ar), 8,92 (1H,d(J=2,09),ar), 8,96-8,97 (1H,m,ar), 9,81 (1H,d(J=2,03),ar). MH+ 500,20.

Ejemplo 88 2-(4-((2-(6-Aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,2-dimetil-propanamida **171**

A una mezcla de diclorometano (10 ml), bicarbonato de sodio acuoso (2M, 10 ml) y carbonato de sodio acuoso (2M, 10 ml), se agregó metilamina clorhidrato (300 mg) a 0°C. A esto se agregó bromuro de 2-bromoisobutirilo (0,50 ml) con agitación vigorosa. Después de 2 horas de tratamiento estándar, se obtuvo 2-bromo-2,N-dimetilpropionamida (548 mg) como un sólido blanquecino.

Una mezcla de 2-bromo-2,N-dimetilpropionamida (312 mg), 1-BOC-piperazina (323 mg) y óxido de plata (800 mg) fue agitada en tolueno (5 ml) a reflujo. Después de 24 horas, la mezcla de reacción fue enfriada, filtrada a través de Celite, diluida con cloroformo, lavada con solución salina y secada ($MgSO_4$), y el solvente fue removido al vacío para proporcionar ter-butil éster del ácido 4-(1-metil-1-metilcarbamoiletil)piperazina-1-carboxílico (461 mg). La remoción del grupo BOC con HCl proporcionó N-metil-2-piperazin-1-ilisobutiramida, que fue aislada como la sal clorhidrato.

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (Ejemplo 3) y N-metil-2-piperazin-1-ilisobutiramida, usando el Procedimiento General B-3, proporcionó 2-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il]-N-metilisobutiramida.

2-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il]-N-metilisobutiramida se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **171**. (400 MHz CDCl3): 1,21 (6H,s,ar),

2,56 (8H,b,CH2), 2,80 (3H,d(J=5,03),CH3), 3,82 (2H,s,ar), 3,87-3,89 (4H,m,CH2), 4,01-4,04 (4H,m,CH2), 4,61 (1H,s,NH), 6,56 (1H,d(J=8,40),ar), 7,15 (1H,d,ar), 8,45-8,47 (1H,m,ar), 9,15 (1H,s,ar). MH+ 511,52.

Ejemplo 89 2-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida **172**

2-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il]-N,N-dimetilacetamida (Ejemplo 80) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **172.** (400 MHz CDCl3): 2,61 (8H,s,CH2), 2,94 (3H,s,CH3), 3,07 (3H,s,CH3), 3,19 (2H,s,CH2), 3,82 (2H,s,CH2), 3,87 (4H,m,CH2), 4,01 (4H,m,CH2), 5,19 (2H,s,NH), 7,26 (1H,s,ar), 9,28 (2H,s,ar). MH+ 498,37.

Ejemplo 90 2-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,2-dimetil-propanamida **173**

2-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il]-N-metilisobutiramida (Ejemplo 88) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **173.** NMR 400 MHz (CDCl3): 2,56 (6H,b,CH3), 2,80 (3H,d(J=4,93),CH3), 3,83 (2H,s,CH2), 3,88 (4H,m,CH2), 4,03 (4H,m,CH2), 5,19 (2H,s,NH), 7,26 (1H,s,ar), 9,28 (2H,s,ar). MH+ 512,37.

Ejemplo 91 N,N-Dimetil-2-(4-((2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-acetamida **174**

2-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il]-N,N-dimetilacetamida (Ejemplo 80) se hizo reaccionar con 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxa-

borolan-2-il)piridina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **174.** (400 MHz CDCl3): 2,54 (8H,m,CH2), 2,55 (3H,s,CH3), 2,87 (3H,s,CH3), 3,00 (3H,s,CH3), 3,12 (2H,s,CH2), 3,76 (2H,s,CH2), 3,81-3,83 (4H,m,CH2), 3,96-3,99 (4H,m,CH2), 7,16 (1H,m,ar), 7,23 (1H,s,ar), 8,48 (1h,dd(J=8,06,2,23),ar), 9,43 (1H,d(J=1,87),ar). MH+ 496,37.

Ejemplo 92 4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida **175**

Dimetilamida del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 45) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **175.** NMR ($CDCl_3$): 2,57-2,59 (m, 4H, 2 x CH2), 2,85 (s, 6H, 2 x CH3), 3,31-3,33 (m, 4H, 2 x CH2), 3,86 (s, 2H, CH2), 3,89-3,92 (m, 4H, 2 x CH2), 4,04-4,06 (m, 4H, 2 x CH2), 5,27 (sbr, 2H, NH2), 7,29 (s, H, ArH), 9,30 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI+): MH+ 484,35.

Ejemplo 93 2-(2-Isopropil-1H-imidazol-1-il)-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **176**

A 2-isopropilimidazol (28 mg) en N,N-dimetilformamida seca (1 ml), se agregó hidruro de sodio (10 mg, dispersión al 60% en aceite mineral). Después de 30 minutos, se agregó 2-cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, y la mezcla de reacción fue calentada en el horno de microondas por 45 minutos a 120°C. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con agua y secada ($MgSO_4$), el solvente fue removido al vacío y el residuo fue purificado usando cromatografía flash, para proporcionar el compuesto **176.** NMR (400 MHz CDCl3): 1,19 (1H,s,CH), 1,30 (6H,d(J=6,84), 2,61-2,63 (4H,m,CH2), 2,74

(3H,s,CH3), 3,23-3,25 (4H,m,CH2), 3,79-3,82 (6H,m,CH2), 3,92-3,94 (4H,m,CH2), 6,92 (1H,s,ar), 7,18 (1H,s,ar), 7,66 (1H,d(J=1,49),ar). MH+ 506,30.

Ejemplo 94 N,2-Dimetil-2-(4-((2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-propanamida **177**

2-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il]-N-metilisobutiramida (Ejemplo 88) se hizo reaccionar con 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **177**. NMR (400 MHz CDCl3): 1,27 (6H,s,CH3), 2,58 (8H,b,CH2), 2,65 (3H,s,CH3), 2,82 (3H,d(J=4,97),CH3), 3,86 (2H,s,CH2), 3,90-3,92 (4H,m,CH2), 4,06-4,09 (4H,m,CH2), 7,21 (1H,b,NH), 7,26 (1H,d(J=8,23),ar), 7,33 (1H,s,ar), 8,58 (1H,dd(J=8,07,2,17),ar), 9,53 (1H,d(J=1,80),ar). MH+ 510,24.

Ejemplo 95 1-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona **178**

1-(4-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona (60 mg) se hizo reaccionar con 34 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General A. El producto fue purificado por HPLC de fase inversa para proporcionar 6,9 mg del compuesto **178**. MS (Q1) 485,1 (M)+.

Ejemplo 96 1-(4-((2-(6-Aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona **179**

La sal de HCl de 2-cloro-7-metil-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (300 mg) se hizo reaccionar con ácido glicólico mediante el Procedimiento General B, para dar 306 mg de 1-(4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno-

[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona.

1-(4-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona (60 mg) se hizo reaccionar con 34 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento General A. El producto fue purificado por HPLC de fase inversa para proporcionar 23 mg del compuesto **179**. MS (Q1) 484,1 (M)+.

Ejemplo 97 1-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona **180**

2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído del Procedimiento General D-2 (720 mg) se hizo reaccionar con Boc-piperazina mediante el Procedimiento General B-4, para generar 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo. 4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (1,1 g) fue convertido mediante el Procedimiento General D, en la sal de HCl de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina. 2-Cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina (600 mg) se hizo reaccionar con ácido glicólico mediante el Procedimiento General B, para dar 1-(4-((2-cloro-4-morfolino-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxi-etanona. 1-(4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona (265 mg) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General A, para dar el compuesto **180**. MS (Q1) 471,2 (M)+.

Ejemplo 98 1-(4-((2-(6-Aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno-[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona **181**

1-(4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona (265 mg) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-

piridin-2-amina mediante el Procedimiento General A, para dar 16,5 mg del compuesto **181**. MS (Q1) 470,2 (M)+.

Ejemplo 99 (S)-1-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona **182**

2-Cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina (600 mg) se hizo reaccionar con ácido láctico mediante el Procedimiento General B, para dar (S)-1-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona.

(S)-1-(4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (265 mg) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General A, para dar 64 mg del compuesto **182**. MS (Q1) 485,2 (M)+.

Ejemplo 100 (S)-1-(4-((2-(6-Aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona **183**

(S)-1-(4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (265 mg) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina mediante el Procedimiento General A, para dar 113 mg del compuesto **183**. MS (Q1) 484,3 (M)+.

Ejemplo 101 N-(5-(6-((4-(2-Hidroxiacetil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)-acetamida **184**

1-(4-((2-(6-Aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanona (110 mg) se hizo reaccionar con 80 µl de anhídrido acético en 500 µl de piridina durante la noche a 40°C, para dar N-(5-(4-morfolino-6-((4-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)acetil)-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)-

acetamida. Este intermediario fue sometido al Procedimiento D, para remover el grupo protector THP y dar 6,3 mg del compuesto **184** después de la purificación. MS (Q1) 512,3 (M)+.

Ejemplo 102 1-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona **185**

4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo del Procedimiento General B-3 (800 mg), fue convertido en la sal de HCl de 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina mediante el Procedimiento General D.

2-Cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (630 mg) se hizo reaccionar con ácido glicólico mediante el Procedimiento General B, para dar 1-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona.

1-(4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona (730 mg) se hizo reaccionar con 17 mg de ácido para-toluenosulfónico y 245 µl de 3,4-dihidro-2H-pirano en acetato de etilo durante la noche, para proporcionar 1-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanona.

1-(4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanona (250 mg) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General A, para generar 1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanona.

1-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanona (75 mg) fue sometida al Procedimiento General D, para remover el grupo protector y dar 12,4 mg del compuesto **185**

después de la purificación. MS (Q1) 471,2 (M)+.

Ejemplo 103 1-(4-((2-(6-Aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona **186**

1-(4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanona preparada por el Procedimiento General B-3 (250 mg), se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina mediante el Procedimiento General A, para dar 1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanona.

1-(4-((2-(6-Aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanona (75 mg) fue sometida al Procedimiento D, para remover el grupo protector y dar 3,1 mg del compuesto **186** después de la purificación. MS (Q1) 470,2 (M)+.

Ejemplo 104 5-(4-Morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirazin-2-amina **187**

2-Cloro-6-((4-metanosulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (75 mg) se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 5-aminopirazina-2-borónico siguiendo el Procedimiento General A, para dar 20 mg del compuesto **187** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 491 (M)+.

Ejemplo 105 2-(5-(4-Morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilamino)etanol **188**

2-Cloro-6-((4-metanosulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) se hizo reaccionar con ácido 2-fluoropiridina-5-borónico, siguiendo el Procedimiento General A. La mitad del material crudo fue calentada en el horno de microondas con un exceso de hidroxilamina en DMF, para dar el compuesto **188** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 534 (M)+.

Ejemplo 106 5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-

il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ol **189**

2-Cloro-6-((4-metanosulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3 (100 mg), fue usada en el Procedimiento General A usando ácido 2-metoxipiridina-5-borónico como el ácido borónico. El material crudo resultante (60 mg) fue tratado con 1 ml de HBr al 48% en ácido acético y calentado a 125°C por 6 minutos en el horno de microondas. La 2-hidroxipiridina fue extraída con acetato de etilo y lavada con agua. Después de la evaporación de la capa orgánica, el material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para proporcionar 17 mg del compuesto **189**. NMR ($CDCl_3$): 2,67 (m, 4H, 2 x CH2), 2,80 (s, 3H, CH3), 3,30 (m, 4H, 2 x CH2), 3,87-3,89 (m, 6H, 3 x CH2), 3,98-4,00 (m, 4H, 2 x CH2), 6,65 (d, H, ArH, J = 10,27Hz), 7,25 (s, H, ArH) 8,50-8,53 (m, 2H, 2 x ArH), 11,6 (sbr, H, OH). MS: (ESI+): MH+ 491,22.

Ejemplo 107 5-(6-((1-Metilpiperidin-4-il-N-metilamino)metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **190**

N-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,1-dimetilpiperidin-4-amina del Ejemplo 115 (0,23 mmol) se hizo reaccionar usando el Procedimiento General A: Acoplamiento de Suzuki para dar el compuesto **190** (sal de TFA) con un 5% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 469 (M)+.

Ejemplo 108 5-(7-Metil-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **191**

2-Cloro-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina del Ejemplo 133 (2,24 mmoles) se hizo reaccionar usando el Procedimiento General A: Acoplamiento de Suzuki que fue trabajado filtrando el precipitado, disolviéndolo en HCl 1M, basificando la capa acuosa resultante

con $NaHCO_3$, extrayendo con EtOAc y DCM, secando sobre $MgSO_4$ y concentrando al vacío para dar el compuesto **191** con 88% de rendimiento (no es necesaria mayor purificación). MS (Q1) 505 (M)+.

Ejemplo 109 7-Metil-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidina **192**

2-Cloro-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina del Ejemplo 133 (0,24 mmol) se hizo reaccionar usando el Procedimiento General A: Acoplamiento de Suzuki para dar el compuesto **192** (sal de TFA) con 12% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 490 (M)+.

Ejemplo 110 (S)-1-((S)-4-((2-(6-Aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona **193**

2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (200 mg) fue usado de acuerdo con el Procedimiento General B-3 con (S)-4-N-tritil-2-metil-piperazina. Enseguida, el producto crudo se disolvió en 10 ml de metanol y se hizo reaccionar con 0,5 ml de HCl concentrado por varias horas, antes de basificar con NaOH y extraer con EtOAc. Después de la evaporación, la mezcla de reacción cruda que contenía 200 mg de 2-cloro-6-(((S)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido láctico mediante el Procedimiento General B-2. 120 mg de (S)-1-((S)-4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona se hizo reaccionar con 88 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento General A, para dar 19,6 mg del compuesto **193**. MS (Q1) 498,3 (M)+.

Ejemplo 111 2-(6-Metilpiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metil-

sulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **194**

2-Cloro-6-((4-metanosulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-picolina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la trituración con éter dieron el compuesto **194**. NMR (CDCl3): 2,63 (3H, s), 2,67-2,71 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,89 (2H, s), 3,89-3,93 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,23 (1H, d, J=8,1), 7,35 (1H, s), 8,55 (1H, dd, J=8,1, 2,1), 9,50 (1h, d, J=2,1). MS (ESI+): MH+ 489,24 (95%).

Ejemplo 112 N-Metil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **195**

2-Cloro-6-((4-metanosulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridin-2-il(metil)carbamato de ter-butilo (Kumar y colaboradores (2003) J. Label Compd. Radiopharm., 46:1055-1065) mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **195** (nótese el grupo BOC escindido durante la reacción de Suzuki). NMR ($CDCl_3$): 2,66-2,68 (m, 4H, 2 x CH2), 2,80 (s, 3H, CH3), 3,00 (s, 3H, CH3), 3,28-3,30 (m, 4H, 2 x CH2), 3,86-3,88 (m, 6H, 3 x CH2), 4,00-4,02 (m, 4H, 2 x CH2), 4,12 (s, H, NH), 6,57 (d, H, ArH, J = 9,03Hz), 7,26 (s, H, ArH), 8,62 (d, H, ArH, J = 9,04Hz), 9,00 (s, H, ArH). MS: (ESI+): MH+ 504,33.

Ejemplo 113 N-Metil-N-(5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)-metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida **196**

N-Metil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **195** (1 eq) fue agitada con cloruro de acetilo (1 eq) y NEt_3 (1 eq) en CH_2Cl_2

seco (10 ml) a temperatura ambiente durante la noche. El tratamiento con agua/CH_2Cl_2 y después la purificación en sílice proporcionaron el compuesto **196** (28%). NMR ($CDCl_3$): 2,17 (s, 3H, CH3), 2,69-2,70 (m, 4H, 2 x CH2), 2,81 (s, 3H, CH3), 3,31 (m, 4H, 2 x CH2), 3,44 (s, 3H, CH3), 3,88-3,90 (m, 6H, 3 x CH2), 4,04-4,07 (m, 4H, 2 x CH2), 7,33 (s, H, ArH), 7,39 (m, H, ArH), 8,70 (dd, H, ArH, J = 6,08Hz, 2,3Hz), 9,47 (d, H, ArH, J = 2,12Hz). MS: (ESI+): MH+ 546,34.

Ejemplo 114 5-(6-((1-Metilpiperidin-4-ilamino)N-metilamino-metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **197**

N-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,1-dimetilpiperidin-4-amina del Ejemplo 115 (0,23 mmol) se hizo reaccionar usando el Procedimiento General A: Acoplamiento de Suzuki para dar el compuesto **197** (sal de TFA) con un 15% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 453 (M)+.

Ejemplo 115 N,1-Dimetil-N-((7-metil-4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina **198**

2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (0,5 g) fue disuelto en 10 ml de 1,2-DCE, se agregó 1,0 eq de AcOH y 1,3 eq de 1-metil-4-(metilamino)piperidina, y la reacción fue agitada por 15 minutos seguido por la adición de triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción fue agitada por 24 horas y la formación del producto fue confirmada por LCMS. La reacción fue diluida con $NaHCO_3$ saturado, extraída con diclorometano, secada sobre $MgSO_4$ y concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (EtOAc/hexanos) para dar 0,61 g de N-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,1-dimetilpiperidin-4-amina (88% de rendimiento). MS (Q1) 411 (M)+.

N-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-

il)metil)-N,1-dimetilpiperidin-4-amina (0,23 mmol) se hizo reaccionar usando el Procedimiento General A: Acoplamiento de Suzuki para dar el compuesto **198** (sal de TFA) con un 67% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 453 (M)+.

Ejemplo 116 N-(5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)formamida **199**

A una solución del compuesto **236** (1,0 eq) en ácido fórmico al 96% (0,07 M) a 0°C, se agregaron 60 eq de anhídrido acético. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó por 60 horas. Se agregó agua/metanol (1:1) y la mezcla fue concentrada para proporcionar el intermediario crudo. Este intermediario fue purificado por HPLC de fase inversa para proporcionar 5 mg del compuesto **199**. MS (Q1) 502 (M^+).

Ejemplo 117 N-(5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-il)formamida **200**

A una solución del compuesto **221** del Ejemplo 138 (1,0 eq) en ácido fórmico al 96% (0,01 M) a 0°C, se agregaron 60 eq de anhídrido acético. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó por 60 horas. Se agregó agua/metanol (1:1) y la mezcla fue concentrada para proporcionar el intermediario crudo. Este intermediario fue purificado por HPLC de fase inversa para proporcionar 3 mg del compuesto **200**. MS (Q1) 519 (M^+).

Ejemplo 118 (S)-1-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona **201**

2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (495 mg) se hizo reaccionar con Boc-piperazina mediante el Procedimiento General B-3, para dar 4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-

carboxilato de ter-butilo.

4-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (777 mg) fue sometido al Procedimiento General E, para dar la sal de HCl de 2-cloro-7-metil-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidina. La sal de HCl de 2-cloro-7-metil-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (590 mg) se hizo reaccionar con ácido láctico mediante el Procedimiento General B-2, para dar (S)-1-(4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona.

(S)-1-(4-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (60 mg) se hizo reaccionar con 50 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General A, para dar 10 mg del compuesto **201**. MS (Q1) 499,3 (M)+.

Ejemplo 119 (S)-1-(4-((2-(6-Aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona **202**

(S)-1-(4-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (60 mg) se hizo reaccionar con 50 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento General A, para dar 67,3 mg del compuesto **202**. MS (Q1) 498,3 (M)+.

Ejemplo 120 (S)-2-Hidroxi-1-(4-((2-(2-metoxipirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona **203**

(S)-1-(4-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (60 mg) se hizo reaccionar con 35 mg de ácido 2-metoxipirimidin-5-il-5-borónico mediante el Procedimiento General A, para dar 7,2 mg del compuesto **203**. MS (Q1) 514,3 (M)+.

Ejemplo 121 (S)-2-Hidroxi-1-(4-((2-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona **204**

(S)-1-(4-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (60 mg) se hizo reaccionar con 35 mg de ácido 6-metoxipiridin-3-il-3-borónico mediante el Procedimiento General A, para dar 51,7 mg del compuesto **204**. MS (Q1) 513,3 (M)+.

Ejemplo 122 (S)-2-Hidroxi-1-(4-((7-metil-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona **205**

(S)-1-(4-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (60 mg) se hizo reaccionar con 28 mg de ácido pirimidin-5-il-5-borónico mediante el Procedimiento General A, para dar 45,7 mg del compuesto **205**. MS (Q1) 484,3 (M)+.

Ejemplo 123 (S)-2-Hidroxi-1-(4-((7-metil-4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona **206**

(S)-1-(4-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (60 mg) se hizo reaccionar con 27 mg de ácido piridin-3-il-3-borónico mediante el Procedimiento General A, para dar 56,2 mg del compuesto **206**. MS (Q1) 483,3 (M)+.

Ejemplo 124 (S)-1-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona **207**

2-Cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (600 mg) se hizo reaccionar con ácido láctico mediante el Procedimiento General B, para dar (S)-1-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona.

(S)-1-(4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (61 mg) se hizo reaccionar con 51 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General A, para dar 34,2 mg del compuesto **207**. MS (Q1) 485,3 (M)+.

Ejemplo 125 (S)-1-(4-((2-(6-Aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona **208**

(S)-1-(4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (61 mg) se hizo reaccionar con 50 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento General A, para dar 63,4 mg del compuesto **208**. MS (Q1) 484,3 (M)+.

Ejemplo 126 (S)-2-Hidroxi-1-(4-((2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona **209**

(S)-1-(4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (61 mg) se hizo reaccionar con 35 mg de ácido 2-metoxipirimidin-5-il-5-borónico mediante el Procedimiento General A, para dar 33,3 mg del compuesto **209**. MS (Q1) 500,3 (M)+.

Ejemplo 127 (S)-2-Hidroxi-1-(4-((2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona **210**

(S)-1-(4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (61 mg) se hizo reaccionar con 35 mg de ácido 6-metoxipiridin-3-il-3-borónico mediante el Procedimiento General A, para dar 39,4 mg del compuesto **210**. MS (Q1) 499,3 (M)+.

Ejemplo 128 (S)-2-Hidroxi-1-(4-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona **211**

(S)-1-(4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (61 mg) se hizo reaccionar con 29 mg de ácido pirimidin-5-il-5-borónico mediante el Procedimiento General A, para dar 20,9 mg del compuesto **211**. MS (Q1) 470,3 (M)+.

Ejemplo 129 (S)-2-Hidroxi-1-(4-((4-morfolino-2-(piridin-3-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona **212**

(S)-1-(4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (61 mg) se hizo reaccionar con 28 mg de ácido piridin-3-il-3-borónico mediante el Procedimiento General A, para dar 18,1 mg del compuesto **212**. MS (Q1) 469,3 (M)+.

Ejemplo 130 N,1-Dimetil-N-((4-morfolino-2-(piridin-3-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina **213**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidina-6-carbaldehído (0,5 g, 1,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml), se agregó N,1-dimetilpiperidin-4-amina (0,3 g, 2,3 mmoles) y AcOH (100 µl, 1,8 mmol). Después de agitar por 10 minutos a temperatura ambiente, se agregó $Na(OAc)_3BH$ (0,5 g, 2,1 mmoles) y la mezcla resultante fue agitada durante la noche. La reacción fue extinguida por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 y los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4, filtrados y concentrados al vacío. La mezcla de reacción cruda fue purificada por cromatografía en sílica gel (CH_2Cl_2:NH_3 2M en MeOH, 95:5). Una porción del intermediario purificado (0,3 mmol) fue acoplado siguiendo el Procedimiento General A con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, para proporcionar el compuesto **213** después de la purificación por HPLC de fase inversa (27 mg). MS (Q1) 439 (M)+.

Ejemplo 131 N,1-Dimetil-N-((4-morfolino-2-(6-aminopiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina **214**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidina-6-carbaldehído (0,5 g, 1,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml), se agregó N,1-dimetilpiperidin-4-amina (0,3 g, 2,3 mmoles) y AcOH (100 µl, 1,8 mmol). Después de agitar por 10 minutos a temperatura ambiente, se agregó $Na(OAc)_3BH$ (0,5 g, 2,1 mmoles) y la mezcla resultante fue agitada durante la noche. La reacción fue extinguida por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 y los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4, filtrados y concentrados al vacío. La mezcla de reacción cruda fue purificada por cromatografía en sílica gel (CH_2Cl_2:NH_3 2M en MeOH, 95:5). Una porción del intermediario purificado (0,3 mmol) fue acoplado siguiendo el Procedimiento General A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, para proporcionar el compuesto **214** después de la purificación por HPLC de fase inversa (25 mg). MS (Q1) 454 (M)+.

Ejemplo 132 N-(5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-il)acetamida **215**

El compuesto **221** del Ejemplo 138 (1,0 eq) fue tratado con 60 eq de cloruro de acetilo en piridina (~0,1 M) a 80°C. La reacción fue agitada hasta que se completó. Se agregó agua/metanol (1:1) y la mezcla fue concentrada para proporcionar el intermediario crudo. Este intermediario fue purificado por HPLC de fase inversa para proporcionar 13 mg del compuesto **215**. MS (Q1) 533 (M^+).

Ejemplo 133 5-(6-((4-N-Metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **216**

2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (0,58 g) y 1,3 eq de BOC-piperazina fueron disueltos en 10 ml de 1,2-DCE y se agregó 1,0 eq de AcOH. Después de agitar la mezcla de reacción por 15 minutos, se agregó 1,2 eq de

triacetoxiborohidruro de sodio y la solución se agitó por 24 horas a temperatura ambiente. La reacción completa fue confirmada por LCMS y la solución fue diluida con $NaHCO_3$ saturado, extraída con diclorometano y concentrada al vacío. El material crudo fue purificado por cromatografía flash (EtOAc/hexanos) para dar 880 mg del compuesto A (97% de rendimiento). El compuesto A fue disuelto en 8 ml de diclorometano y 2 ml de MeOH, seguido por la adición de 10 ml de HCl 4N/dioxano y se dejó agitando a temperatura ambiente por 1 hora, en cuyo punto la desprotección del BOC fue confirmada por LCMS y los solventes fueron removidos al vacío. Este material se disolvió en 20 ml de diclorometano y 1,3 eq de Et_3N y se enfrió a 0°C antes de agregar 1,2 eq de MeO_2SCl, y se dejó agitando a temperatura ambiente por 1 hora seguido por la adición de otros 5,2 eq de Et_3N y 1,2 eq de MeO_2SCl, y se agitó por 2 horas más. La reacción fue considerada completa por LCMS y la reacción fue diluida con H_2O, extraída con diclorometano, lavada con solución salina y concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash para dar 0,84 g de 2-cloro-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (97% de rendimiento total). MS (Q1) 447 (M)+.

2-Cloro-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina (0,24 mmol) se hizo reaccionar usando el Procedimiento General A: Acoplamiento de Suzuki para dar el compuesto **216** (sal de TFA) con 42% de rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 504 (M)+.

Ejemplo 134 7-Metil-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina **217**

2-Cloro-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina del Ejemplo 133 (0,24 mmol) se hizo reaccionar usando el Procedimiento General A: Acoplamiento de Suzuki para dar el compuesto **217** (sal de TFA) con 25% de

rendimiento después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 489 (M)+.

Ejemplo 135 N-((2-(2-Aminopiridin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil(N-1-metilsulfonil)piperidin-4-amina **218**

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)metilamina (Ejemplo 137) se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **218**. NMR (CDCl3): 1,60-1,70 (2H, br), 1,71-1,81 (2H, m), 1,94-1,98 (2H, br m), 2,39 (3H, s), 2,61-2,73 (2H+1H, m), 2,79 (3H, s), 3,86-3,90 (4H, m), 3,86-3,90 (2H, m), 3,94 (2H, s), 4,03-4,07 (4H, m), 4,65 (2H, br), 6,58 (1H, d, J=8,6), 7,28 (1H, s, bajo pic de CHCl3), 8,48 (1H, d, J=8,6), 9,17 (1H, s). MS (ESI+): MH+ 518,4 (33%).

Ejemplo 136 N-((2-(2,4-Dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil(N-1-metilsulfonil)-piperidin-4-amina **219**

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)metilamina (Ejemplo 137) se hizo reaccionar con ácido 2,4-dimetoxipirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **219**. NMR (CDCl3): 1,60-1,70 (2H, br), 1,71-1,81 (2H, m), 1,94-1,98 (2H, br m), 2,39 (3H, s), 2,61-2,73 (2H+1H, m), 2,79 (3H, s), 3,86-3,90 (4H, m), 3,86-3,94 (2H, m), 3,94 (2H, s), 4,03-4,07 (4H, m), 7,31 (1H, s), 8,94 (1H, s). MS (ESI+): MH+ 564,38 (100%).

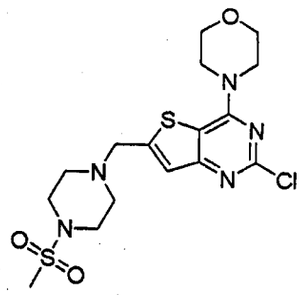
Ejemplo 137 N-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil(N-1-metilsulfonil)piperidin-4-amina **220**

La aminación reductora de 1-metanosulfonilpiperidin-4-ona (331 mg) con (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-

ilmetil)metilamina (430 mg) bajo condiciones estándar, seguida por tratamiento acuoso y purificación en sílice, dieron (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)metilamina (520 mg).

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)metilamina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **220**. NMR (CDCl3): 1,60-1,70 (2H, br), 1,71-1,81 (2H, m), 1,94-1,98 (2H, br m), 2,39 (3H, s), 2,61-2,73 (2H+1H, m), 2,79 (3H, s), 3,86-3,90 (4H, m), 3,86-3,90 (2H, m), 3,94 (2H, s), 4,03-4,07 (4H, m), 5,23 (2H, br), 7,28 (1H, s, bajo pic de CHCl3), 9,30 (1H, s). MS (ESI+): MH+ 519,41.

Ejemplo 138 5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **221**



2-Cloro-6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General B para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 10 mg del compuesto **221**. MS (Q1) 491 (M^+).

Ejemplo 139 5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **222**

2-Cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina (preparada en el Ejemplo 153) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General E para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 4 mg de 5-(6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina. MS (Q1) 475 (M^+).

Ejemplo 140 N-(5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida **223**

El compuesto **236** (1,0 eq) fue tratado con 10 eq de piridina en cloruro de acetilo (~0,1M) a 80°C. La reacción fue agitada hasta que se completó. Se agregó agua/metanol (1:1) y la mezcla fue concentrada para proporcionar el intermediario crudo. Este intermediario fue purificado por HPLC de fase inversa para dar 14 mg del compuesto **223**. MS (Q1) 516 (M^+).

Ejemplo 141 4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)-metil)-2-(piridin-3-il)furo[3,2-d]pirimidina **224**

2-Cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 153) se hizo reaccionar con ácido piridina-3-borónico mediante el Procedimiento General E para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 14 mg del compuesto **224**. MS (Q1) 459 (M^+).

Ejemplo 142 2-(2,4-Dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **225**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **225**. NMR (400 MHz CDCl3): 2,68 (4H,m,CH2), 2,81 (3H,s,CH3), 3,30 (4H,m,CH2), 3,85-3,88 (6H,m,CH2), 4,00-4,03 (4H,m,CH2), 4,06 (3H,s,CH3), 4,09 (3H,s,CH3), 7,33 (1H,s,ar), 8,93 (1H,s,ar). MH+ = 536,30.

Ejemplo 143 (5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)furan-2-il)metanol **226**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con ácido 5-formil-2-furanoborónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó 5-[6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-furano-2-carbaldehído.

El tratamiento de 5-[6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-furano-2-carbaldehído con borohidruro de sodio en metanol proporcionó el compuesto **226**. NMR (400 MHz CDCl3): 2,67 (4H,t(J=4,81),CH2), 2,81 (3H,s,CH3), 3,30 (4H,t(J=4,72),CH2), 3,87-3,89 (6H,m,CH2), 4,00-4,03 (4H,m,CH2), 4,74 (2H,d(J=6,11),CH2), 6,46 (1H,d(J=3,32),ar), 7,18 (1H,d(J=3,29),ar), 7,36 (1H,s,ar). MH+ 494,16.

Ejemplo 144 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **227**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con ácido 2-metoxi-5-piridinaborónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **227**. NMR ($CDCl_3$): 2,67-2,69 (m, 4H, 2 x CH2), 2,80 (s, 3H, CH3), 3,29-3,31 (m, 4H, 2 x CH2), 3,86-3,89 (m, 6H, 3 x CH2), 4,01-4,05 (m, 7H, 2 x CH2 +CH3), 6,80 (d, H, ArH, J = 8,56Hz), 7,30 (s, H, ArH), 8,57 (dd, H, ArH, J = 8,64Hz, 2,31Hz), 9,23 (d, H, ArH, J = 2,22Hz). MS: (ESI+): MH+ 505,15.

Ejemplo 145 4-Morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)-2-(4-N-metilpiridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina **228**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con ácido 4-piridinaborónico en el Procedimiento General A. La purificación

en sílice proporcionó el compuesto **228**. NMR ($CDCl_3$): 2,68-2,70 (m, 4H, 2 x CH2), 2,81 (s, 3H, CH3), 3,29-3,32 (m, 4H, 2 x CH2), 3,89-3,91 (m, 6H, 3 x CH2), 4,06-4,08 (m, 4H, 2 x CH2), 7,35 (s, H, ArH), 8,26 (dd, 2H, 2 x ArH, J = 4,53Hz, 3Hz), 8,72 (dd, 2H, 2 x ArH, J = 4,66Hz, 3Hz). MS: (ESI+): MH+ = 475,15.

Ejemplo 146 (5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)tiofen-2-il)metanol **229**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con ácido 5-formil-2-tiofenoborónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó 5-[6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-2-il]tiofeno-2-carbaldehído.

El tratamiento de 5-[6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-2-il]tiofeno-2-carbaldehído con borohidruro de sodio en metanol proporcionó el compuesto **229**. NMR (400 MHz CDCl3): 2,67 (4H,t(J=4,81),CH2) 2,81 (3H,s,CH3), 3,30 (4H,t(J=3,78),CH2), 3,86-3,89 (6H,m,CH2), 4,01-4,03 (4H,m,CH2), 4,86 (2H,s,CH2), 7,02 (1H,d(J=3,77),ar), 7,30 (1H,b,ar), 7,82 (1H,b,ar). MH+ 510,24.

Ejemplo 147 2-(5-Metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina **230**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 3-metoxipiridina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **230**. NMR ($CDCl_3$): 2,65-2,67 (m, 4H, 2 x CH2), 2,80 (s, 3H, CH3), 3,27-3,30 (m, 4H, 2 x CH2), 3,82 (s, 2H, CH2), 3,88-3,90 (m, 4H, 2 x CH2), 3,96-3,99 (m, 4H, 2 x CH2), 7,16 (s, H, ArH), 8,20 (m, H, ArH), 8,37 (m, H, ArH), 9,23 (s, H, ArH). MS: (ESI+): MH+ 505,17.

Ejemplo 148 2-(Furan-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **231**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con ácido 3-furanoborónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **231**. NMR ($CDCl_3$): 2,66-2,68 (m, 4H, 2 x CH2), 2,80 (s, 3H, CH3), 3,28-3,31 (m, 4H, 2 x CH2), 3,86-3,88 (m, 6H, 3 x CH2), 3,98-4,01 (m, 4H, 2 x CH2), 7,04 (d, H, ArH, J = 1,65Hz), 7,26 (ms, H, ArH - parte bajo CDCl3), 7,46 (ms, H, ArH), 8,18 (s, H, ArH). MS: (ESI+): MH+ 464,16.

Ejemplo 149 (5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanol **232**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con ácido 5-formilpiridinaborónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó 5-(6-((4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidin-2-il)-nicotinaldehído con 80% de pureza.

5-(6-((4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)nicotinaldehído (95 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (55 mg) en 1,2-dicloroetano seco (10 ml) fueron calentados a 40°C durante la noche. Enseguida se agregó otra porción de triacetoxiborohidruro de sodio (49 mg) y el calentamiento se continuó por 4 horas más. El tratamiento con agua/CH_2Cl_2 y después la purificación en sílice proporcionaron el compuesto **232** (37 mg). NMR ($CDCl_3$): 2,65-2,67 (m, 4H, 2 x CH2), 2,80 (s, 3H, CH3), 3,27-3,30 (m, 4H, 2 x CH2), 3,82 (s, 2H, CH2), 3,88-3,91 (m, 4H, 2 x CH2), 3,97-4,0 (m, 4H, 2 x CH2), 4,84 (s, 2H, CH2), 7,17 (s, H, ArH), 8,67 (s, H, ArH), 8,69 (s, H, ArH), 9,55 (s, H, ArH). MS: (ESI+): MH+ 505,18.

Ejemplo 150 N-(5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida **233**

A 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (120 mg) en DCM seco (3 ml) y trietilamina (1,5 eq, 114 µl) se agregó anhídrido acético (1,1 eq, 57 µl), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La extracción con diclorometano/solución salina y la purificación en sílice dieron 66 mg de N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]acetamida.

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]acetamida mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la trituración con éter dieron el compuesto **233**. NMR (CDCl3): 2,25 (3H, s), 2,67-2,71 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,89 (2H, s), 3,89-3,93 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,35 (1H, s), 7,97 (1H, br. s), 8,28 (1H, d), 8,71 (1H, d), 9,30 (1H, s). MS (ESI+): MH+ 532,28 (100%).

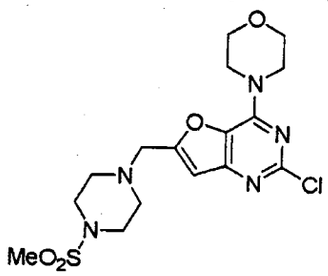
Ejemplo 151 5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **234**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **234**. NMR ($CDCl_3$): 2,63-2,66 (m, 4H, 2 x CH2), 2,79 (s, 3H, CH3), 3,26-3,29 (m, 4H, 2 x CH2), 3,79 (s, 2H, CH2), 3,86-3,89 (m, 4H, 2 x CH2), 3,92-3,95 (m, 4H, 2 x CH2), 4,63 (sbr, 2H, NH2), 6,55 (d, H, ArH, J = 8,71Hz), 7,11 (s, H, ArH), 8,44 (dd, H, ArH, J = 8,64Hz, J = 2,25Hz), 9,14 (d, H, ArH, J = 2,13Hz). MS: (ESI+): MH+ = 490,16.

Ejemplo 152 (5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanol **235**

A 60 mg de 5-[6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-2-il]piridina-3-carbaldehído **241** (Ejemplo 158) en DMF seca, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (66 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a 40°C durante la noche. Después del tratamiento en el cartucho SCX-2, la purificación en sílice y la recristalización en DCM/hexano dieron el compuesto **235** (45 mg). NMR (CDCl3): 1,80-1,90 (1H, br, OH), 2,67-2,71 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,89 (2H, s), 3,89-3,93 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 4,86 (2H, s), 7,35 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,71 (1H, s), 9,56 (1H, s). MS (ESI+): MH+ 505,17 (100%).

Ejemplo 153 5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **236**



2-Cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **39**, preparado siguiendo el Ejemplo 20 (65 mg, 1,0 eq), fue disuelto en 1,2-dicloroetano (9,7 ml) y tratado con sal clorhidrato de 1-metanosulfonilpiperazina (69 mg, 1,4 eq), acetato de sodio (28 mg, 1,4 eq) y ortoformiato de trimetilo (0,27 ml, 10 eq). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 12 horas. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (62 mg, 1,2 eq) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 8 horas. La mezcla de reacción fue extinguida con $NaHCO_3$ acuoso saturado y extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y concentradas. La

mezcla de reacción cruda fue purificada por cromatografía flash para proporcionar 2-cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina (70 mg, 68%): MS (Q1) 416 $(M)^+$.

2-Cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina mediante el Procedimiento General E para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 22 mg del compuesto **236**. MS (Q1) 474 (M^+).

Ejemplo 154 2-(2-Metoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidina **237**

2-Cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 153) se hizo reaccionar con ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento General E para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 4 mg del compuesto **237**. MS (Q1) 490 (M^+).

Ejemplo 155 5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbaldehído **238**

2-Cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 153) se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina-3-carbaldehído mediante el Procedimiento General E para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 11 mg del compuesto **238**. MS (Q1) 487 (M^+).

Ejemplo 156 2-(5-Metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidina **239**

2-Cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 153) se hizo reaccionar con 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina mediante el Procedimiento General E para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 29 mg del compuesto **239**. MS (Q1) 489 (M^+).

Ejemplo 157 5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **240**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopiridina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la trituración con éter dieron el compuesto **240**. NMR (CDCl3): 2,67-2,71 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,89 (2H, s), 3,89-3,93 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 4,60-4,65 (2H, br. s), 6,57 (1H, d, J=8,6), 7,40 (1H, s), 8,45 (1H, dd, J=8,6, 2,2), 9,17 (1H, d, J=2,2). MS (ESI+): MH+ 490,18 (100%).

Ejemplo 158 5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbaldehído **241**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 5-formilpiridina-3-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la trituración con éter dieron el compuesto **241**. NMR (CDCl3): 2,67-2,71 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,89 (2H, s), 3,89-3,93 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,38 (1H, s), 9,18 (2H, m), 9,37 (1H, s), 10,25 (1H, s). MS (ESI+): MH+ 503,17 (100%).

Ejemplo 160 2-(5-Metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **243**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 3-metoxipiridina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la trituración con éter dieron el

compuesto **243**. NMR (CDCl3): 2,68-2,72 (4H, m), 2,82 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,90-3,94 (4H, m), 4,00 (3H, s), 4,05-4,10 (4H, m), 7,35 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,38 (1H, s), 9,26 (1H, s). MS (ESI+): MH+ 505,19 (100%).

Ejemplo 161 N,N-Dimetil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **244**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-dimetilaminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la trituración con éter dieron el compuesto **244**. NMR (CDCl3): 2,68-2,72 (4H, m), 2,82 (3H, s), 3,29 (6H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,90-3,94 (4H, m), 4,05-4,10 (4H, m), 7,31 (1H, br. s), 9,30 (2H, s). MS (ESI+): 519,3 (100%).

Ejemplo 162 4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)-metil)-2-(pirimidin-5-il)furo[3,2-d]pirimidina **245**

2-Cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 153) se hizo reaccionar con ácido pirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento General E para dar, después de la purificación por HPLC inversa, 30 mg de 6-((4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-

(pirimidin-5-il)furo[3,2-d]pirimidina. MS (Q1) 460 (M^+).

Ejemplo 163 2-(2-Metoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **246**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con ácido 2-metoxi-5-pirimidinaborónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la trituración con éter dieron el compuesto **246**. NMR (CDCl3): 2,68-2,72 (4H, m), 2,82 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,90-3,94 (4H, m), 4,05-4,10 (4H, m), 4,12 (3H, s), 7,32 (1H, br. s), 9,48 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 506,2 (100%).

Ejemplo 164 1-(5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)urea **247**

A una solución del compuesto **236** (1,0 eq) en acetonitrilo (0,1 M) a temperatura ambiente, se agregó gota a gota isocianato de clorosulfonilo (10 eq). La reacción fue agitada por 40 minutos y después concentrada. Al residuo se agregó HCl 2N y la mezcla se calentó a 80°C por 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y fue neutralizada con NaOH 6M. Enseguida la mezcla fue concentrada. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para dar 6 mg del compuesto **247**. MS (Q1) 517 (M^+).

Ejemplo 174 5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-metilsulfonilamina **257**

A 5-[6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-2-il]piridin-2-ilamina **240** (100 mg) en piridina (2 ml) se agregó cloruro de metanosulfonilo (4 eq, 60 µl), y la mezcla de reacción fue calentada a 80°C por 4 horas. La extracción con diclorometano/solución salina, la purificación en sílice y la trituración con DCM/éter dieron el

compuesto **257** (23 mg). NMR (CDCl3/MeOD): 2,56-2,59 (4H, m), 2,72 (3H, s), 3,10 (3H, s), 3,17-3,20 (4H, m), 3,74-3,79 (4H, m), 3,79 (2H, s), 3,92-3,95 (4H, m), 7,10 (1H, d, J=8,9), 7,19 (1H, s), 8,49 (1H, d, J=8,9), 8,90 (1H, s). MS (ESI+): MH+ 568,27.

Ejemplo 175 6-Metil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **258**

6-Amino-3-bromo-2-metilpiridina (1 eq) fue agitada con BOC anhídrido (1,14 eq) y DMAP (1 eq) en CH_2Cl_2 seco a temperatura ambiente durante la noche. El tratamiento con agua/ CH_2Cl_2 y después la purificación en sílice proporcionaron el compuesto deseado (51%) para dar 5-bromo-6-metilpiridin-2-il-carbamato de ter-butilo.

5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-6-metilpiridin-2-ilcarbamato de ter-butilo fue preparado a partir de 5-bromo-6-metilpiridin-2-ilcarbamato de ter-butilo, siguiendo un procedimiento de Kumar y colaboradores (2003) J. Label Compd. Radiopharm. 46:1055-1065.

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-6-metilpiridin-2-ilcarbamato de ter-butilo mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **258**. NMR ($CDCl_3$): 2,60-2,63 (m, 4H, 2 x CH2), 2,65 (s, 3H, CH3), 2,74 (s, 3H, CH3), 3,22-3,24 (m, 4H, 2 x CH2), 3,78-3,81 (m, 6H, 3 x CH2), 3,91-3,94(m, 4H, 2 x CH2), 4,43 (s, 2H, NH2), 6,36 (d, H, ArH, J = 8,38Hz), 7,22 (s, H, ArH), 7,98 (d, H, ArH, J = 8,41Hz). MS: (ESI+): MH+ 504,22.

Ejemplo 176 5-(4-Morfolino-6-((4-N-isobutilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **259**

NMR (400 MHz, CDCl3): 1,14 (6H, (J=6,74), CH3), 2,31-2,34 (1H, m, CH), 2,66-2,68 (4H, m, CH2), 2,79 (2H, d (J=6,55),

[redacted]

CH2), 3,35-3,36 (4H, m, CH2), 3,88 (2H, s, CH2), 3,89-3,92 (4H, m, CH2), 4,04-4,06 (4H, m, CH2), 4,68 (2H, b, NH2), 6,59 (1H, d (J=8,05), ar), 7,28 (1H, s, ar), 8,49 (1H, d (J=8,64), ar), 9,17 (1H, d (J=1,86), ar). (M+H)+ 532,35.

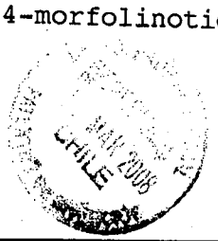
Ejemplo 177 2-(2,4-Dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-fenilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **260**

6-(4-Bencenosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (descrita más arriba) se hizo reaccionar con 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **260.** NMR (400 MHz, CDCl3): 2,56-2,58 (4H, m, CH2), 3,04 (4H, m, CH2), 3,74-3,77 (6H, m, CH2), 3,88-3,91 (4H, m, CH2), 3,98 (3H, s, CH3), 4,01 (3H, s, CH3), 7,21 (1H, s, ar), 7,47-7,51 (2H, m, ar), 7,54-7,58 (1H, m, ar), 7,71 (2H, d (J=7,13), ar), 8,84 (1H, s, ar). (M+H)+ 598,28.

Ejemplo 178 2-(2,4-Dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **261**

2-Cloro-6-(4-ciclopropanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 39) se hizo reaccionar con 2,4-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidina mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto deseado. NMR (400 MHz, CDCl3): 1,01-1,04 (2H, m, CH2), 1,20-1,25 (2H, m, CH2), 2,30 (1H, m, CH), 2,67-2,70 (4H, m, CH2), 3,39-3,41 (4H, m, CH2), 2,87-3,88 (4H, m, CH2), 3,90 (2H, s, CH2), 4,03-4,05 (4H, m, CH2), 4,08 (3H, s, CH3), 4,11 (3H, s, CH3), 7,36 (1H, s, ar), 8,95 (1H, s, ar).

Ejemplo 179 5-(6-(((S)-3-Metil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **262**

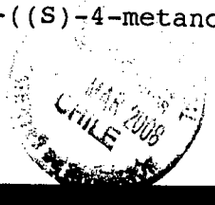


A una solución de (S)-metilpiperazina (400 mg) en diclorometano (20 ml) a 0°C, se agregó dicarbonato de di-ter-butilo (871 mg). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 4 horas y después extinguida con agua (20 ml) y extraída con diclorometano (2 x 40 ml). Los orgánicos combinados fueron lavados con solución salina acuosa saturada (40 ml), secados ($MgSO_4$) y concentrados, para dar ter-butil éster del ácido (S)-3-metilpiperazina-1-carboxílico como un sólido blanco (669 mg, 84%).

A una solución de ácido (S)-3-metilpiperazina-1-carboxílico (669 mg) y trietilamina (0,56 ml) en diclorometano (10 ml) a 0°C, se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,28 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas y después extinguida con agua (10 ml) y extraída con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina acuosa saturada (2 x 20 ml), secadas ($MgSO_4$) y concentradas, para dar ter-butil éster del ácido (S)-4-metanosulfonil-3-metilpiperazina-1-carboxílico como un sólido de color amarillo pálido (924 mg, 99%).

A una solución de ter-butil éster del ácido (S)-4-metanosulfonil-3-metilpiperazina-1-carboxílico (924 mg) en diclorometano (20 ml) a 0°C, se agregó gota a gota HCl (6,65 ml de una solución 2M en éter dietílico). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Enseguida, el precipitado formado fue recolectado por filtración y secado, para proporcionar (S)-1-metanosulfonil-2-metilpiperazina sal clorhidrato como un sólido blanco (583 mg, 82%).

(S)-1-Metanosulfonil-2-metilpiperazina sal clorhidrato se hizo reaccionar con el compuesto **10** (Ejemplo 3) mediante el Procedimiento General B-3. La purificación en sílice proporcionó 2-cloro-6-((S)-4-metanosulfonil-3-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-



morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina.

2-Cloro-6-((S)-4-metanosulfonil-3-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **262**. NMR ($CDCl_3$): 1,34 (3 H, d, J 6,8, Me), 2,18-2,24 (1 H, m), 2,32-2,38 (1 H, m), 2,66-2,69 (1 H, m), 2,77 (3 H, s, Me), 2,80-2,84 (1 H, m), 3,19-3,23 (1 H, m), 3,50-3,53 (1 H, m), 3,64 (1 H, d, J 14,8, CH), 3,70 (1 H, d, J 14,8, CH), 3,80-3,84 (4 H, m, CH_2), 3,91-3,95 (4 H, m, CH_2), 4,01-4,05 (1 H, m), 4,58 (2 H, br s, NH_2), 6,49 (1 H, d, J 8,0, Ar), 7,20 (1 H, s, Ar), 8,38 (1 H, dd, J 8,0 y 2,3, Ar) y 9,07 (1 H, d, J 2,3, Ar). MS: (ESI+): MH+ 504,25.

Ejemplo 180 5-(6-(((S)-3-Metil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **263**

2-Cloro-6-((S)-4-metanosulfonil-3-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 179) se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto deseado. NMR ($CDCl_3$): 1,44 (3 H, d, J 6,8, Me), 2,28-2,34 (1 H, m), 2,41-2,44 (1 H, m), 2,75-2,80 (1 H, m), 2,89 (3 H, s, Me), 2,91-2,94 (1 H, m), 3,32-3,39 (1 H, m), 3,60-3,66 (1 H, m), 3,78 (1 H, d, J 14,8, CH), 3,82 (1 H, d, J 14,8, CH), 3,90-3,94 (4 H, m, CH_2), 4,00-4,05 (4 H, m, CH_2), 4,07-4,09 (1 H, m), 5,29 (2 H, br s, NH_2), 7,30 (1 H, s, Ar) y 9,29 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 505,12.

Ejemplo 181 5-(6-(((2R,6S)-2,6-Dimetil-(4-N-metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-piridin-2-amina **264**

A 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (1,5 g) en etanol (30 ml), se agregó borohidruro

MAR 2008 CHILE

de sodio (1 g). Después de 4 horas, la mezcla de reacción fue extinguida con solución salina, y el sólido resultante fue recolectado por filtración y secado al aire para proporcionar (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanol (1,42 g).

A (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metanol (1,42 g) en tolueno (14 ml) calentado a 40°C se agregó tribromuro de fósforo (0,16 ml), y enseguida la mezcla fue calentada a 100°C. Después de calentar por 6 horas, la mezcla de reacción fue enfriada, diluida con cloroformo, lavada con solución salina y secada ($MgSO_4$), y el solvente fue removido al vacío para proporcionar 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (1,40 g).

A una solución de cis-2,6-dimetilpiperazina (600 mg) y trietilamina (0,80 ml) en diclorometano (10 ml) a 0°C, se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,43 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas y después extinguida con agua (10 ml) y extraída con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina acuosa saturada (2 x 20 ml), secadas ($MgSO_4$) y concentradas, para proporcionar (3S,5R)-1-metanosulfonil-3,5-dimetilpiperazina como un sólido blanco (817 mg, 81%).

A una mezcla de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (380 mg) y (3S,5R)-1-metanosulfonil-3,5-dimetilpiperazina (314 mg) en acetonitrilo (10 ml), se agregó carbonato de potasio (620 mg). La mezcla de reacción fue calentada a 80°C por 16 horas y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Enseguida, la mezcla de reacción fue sometida a partición entre diclorometano (20 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). Los orgánicos combinados fueron lavados con solución salina (30 ml), secados ($MgSO_4$), reducidos al vacío y purificados por cromatografía en columna, para dar 2-cloro-6-((2S,6R)-4-metanosulfonil-2,6-

MAR 2008 CHILE

dimetilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]-pirimidina.

2-Cloro-6-((2S,6R)-4-metanosulfonil-2,6-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)piridina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **264.** NMR ($CDCl_3$): 1,12 (6 H, d, J 7,0, Me), 2,49-2,52 (2 H, m), 2,71 (3 H, s, Me), 2,68-2,72 (2 H, m), 3,47-3,49 (2 H, m), 3,80-3,83 (4 H, m, CH_2), 3,94-3,97 (4 H, m, CH_2), 4,08 (2 H, s, CH_2), 6,48 (1 H, d, J 8,0, Ar), 7,19 (1 H, s, Ar), 8,38 (1 H, dd, J 8,0 y 2,2, Ar) y 9,07 (1 H, d, J 2,2, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 518,26.

Ejemplo 182 5-(6-(((2R,6S)-2,6-Dimetil-(4-N-metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina **265**

2-Cloro-6-((2S,6R)-4-metanosulfonil-2,6-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 181) se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **265.** NMR ($CDCl_3$): 1,13 (6 H, d, J 7,0, Me), 2,48-2,53 (2 H, m), 2,71 (3 H, s, Me), 2,79-2,81 (2 H, m), 3,51-3,54 (2 H, m), 3,81-3,84 (4 H, m, CH_2), 3,94-3,97 (4 H, m, CH_2), 4,09 (2 H, s, CH_2), 5,19 (2 H, br s, NH_2), 7,20 (1 H, s, Ar) y 9,20 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 519,34.

Ejemplo 183 5-(4-Morfolino-6-((1-*O*,*O*-S-tiomorfolin-4-il)-metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **266**

2-Cloro-6-((1-*O*,*O*-S-tiomorfolin-4-il)metil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 193) se hizo reaccionar con 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **266.** NMR: (DMSO) 2,90-2,99 (8 H, m), 3,62-3,70 (4

MAR 2008 CHILE

H, m), 3,82 (2 H, s, CH_2), 3,83-3,88 (4 H, m), 5,13 (2 H, br s, NH_2), 6,57 (1 H, d, J 8,1, Ar), 7,07 (1 H, s, Ar), 8,13 (1 H, dd, J 8,1 y 2,0, Ar) y 8,72 (1 H, d, J 2,0, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 461,27.

Ejemplo 184 N,N-Dimetil-1-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidina-4-carboxamida **267**

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]-pirimidina-6-carbaldehído (Procedimiento General D-2) y dimetilamida del ácido piperidina-4-carboxílico (Ejemplo 42), usando el Procedimiento General B-3, proporcionó dimetilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-il-metil)piperidina-4-carboxílico.

1-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-metil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida se hizo reaccionar con ácido pirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **267**. NMR ($CDCl_3$): 1,71-1,4 (m, 2H, CH2), 1,9-1,99 (m, 2H, CH2), 2,14-2,20 (m, 2H, CH2), 2,52-2,57 (m, H, CH), 2,97 (s, H, CH3), 3,04-3,07 (m, 5H, CH3 + CH2), 3,80 (s, 2H, CH2), 3,91-3,93 (m, 4H, 2 x CH2), 3,98-4,02 (m, 4H, 2 x CH2), 7,19 (s, H, ArH), 9,29 (s, H, ArH), 9,70 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI+): MH+ = 468,26.

Ejemplo 185 N,N-Dimetil-4-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxamida **268**

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído (Procedimiento General D-2) y dimetilamida del ácido piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 26), usando el Procedimiento General B-3, proporcionó 4-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida.

4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida se hizo reaccionar con ácido pirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La



purificación en sílice proporcionó el compuesto **268**. NMR ($CDCl_3$): 2,55-2,57 (m, 4H, 2 x CH2), 2,84 (s, 6H, 2 x CH3), 3,31-3,33 (m, 4H, 2 x CH2), 3,80 (s, 2H, CH2), 3,90-3,92 (m, 4H, 2 x CH2), 3,99-4,02 (m, 4H, 2 x CH2), 7,19 (s, H, ArH), 9,28 (s, H, ArH), 9,69 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI+): MH+ = 469,24.

Ejemplo 186 N-Metil-1-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno-[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidina-4-carboxamida **269**

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído (Procedimiento General D-2) y metilamida del ácido piperidina-4-carboxílico (Ejemplo 25), usando el Procedimiento General B-3, proporcionó 1-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida.

1-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-metil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida se hizo reaccionar con ácido pirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **269**. NMR ($CDCl_3$): 1,71 (s, 3H, CH3), 1,77-1,90 (m, 4H, 2 x CH2), 2,10-2,17 (m, 3H, CH2 + CH), 2,85 (d, 3H, CH3, J = 4,81Hz), 3,02-3,05 (m, 2H, CH2), 3,78 (s, 2H, CH2), 3,90-3,94 (m, 4H, 2 x CH2), 3,97-4,01 (m, 4H, 2 x CH2), 5,54 (s, H, NH), 7,18 (s, H, ArH), 9,28 (s, H, ArH), 9,69 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI+): MH+ = 454,21.

Ejemplo 187 N-(2-Metoxietil)-N-metil-1-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina **270**

Una mezcla de N-BOC-4-piperidina (500 mg), N-(2-metoxi-etil)metilamina (335 mg), ácido acético (0,15 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (797 mg) fue agitada a temperatura ambiente en 1,2-dicloroetano (5 ml). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción fue diluida con cloroformo, lavada con solución de bicarbonato de sodio y secada ($MgSO_4$), y el solvente fue removido al vacío. El residuo fue purificado usando

MAR 2008 CHILE

cromatografía flash para proporcionar ter-butil éster del ácido 4-[(2-metoxietil)metilamino]piperidina-1-carboxílico. El tratamiento de este compuesto con HCl en diclorometano/metanol proporcionó (2-metoxietil)metilpiperidin-4-ilamina, que fue aislada como la sal clorhidrato.

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído (Procedimiento General D-2) y (2-metoxietil)metilpiperidin-4-ilamina, usando el Procedimiento General B-3, proporcionó 1-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperidin-4-amina.

1-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperidin-4-amina se hizo reaccionar con ácido pirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **270.** NMR ($CDCl_3$): 1,60-1,68 (m, 2H, CH2), 1,77-1,79 (m, 2H, CH2), 2,06-2,11 (m, 2H, CH2), 2,34 (s, 3H, CH3), 2,42-2,48 (m, H, CH), 2,67-2,70 (m, 2H, CH2), 3,03-3,06 (m, 2H, CH2), 3,37 (s, 3H, CH3), 3,47-3,50 (m, 2H, CH2), 3,77 (s, 2H, CH2), 3,90-3,92 (m, 4H, 2 x CH2), 3,99-4,01 (m, 4H, 2 x CH2), 7,16 (s, H, ArH), 9,28 (s, H, ArH), 9,69 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI+): MH+ = 484,26.

Ejemplo 188 5-(7-Metil-4-morfolino-6-((4-N-ciclopropil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina **271**

A 2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-il-metiltieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) en DCM anhidro (2 ml) y trietilamina (1,5 eq, 60 µl) a 0°C, se agregó cloruro de ciclopropanosulfonilo (1,1 eq, 31 µl) y la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante la noche. La extracción con DCM/solución salina y la purificación en sílice dieron 2-cloro-6-(4-ciclopropanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (101 mg).

2-Cloro-6-(4-ciclopropanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-

MAR 2008 CHILE

7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la recristalización en DCM/hexano caliente dieron el compuesto **271**. NMR (CDCl3): 1,00-1,04 (2H, m), 1,18-1,22 (2H, m), 2,27-2,33 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,67-2,70 (4H, m), 3,38-3,41 (4H, m), 3,86 (2H, s), 3,39-3,41 (4H, m), 4,03-4,05 (4H, m), 5,23 (2H, br), 9,35 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 531,29 (70%).

Ejemplo 189 5-(7-Metil-4-morfolino-6-((4-N-fenilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **272**

A 2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-il-metiltieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) en DCM anhidro (2 ml) y trietilamina (1,5 eq, 60 µl) a 0°C, se agregó cloruro de bencenosulfonilo (1,3 eq, 45,5 µl) y la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante la noche. La extracción con cloroformo/solución salina y la purificación en sílice dieron 2-cloro-6-(4-bencenosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (104 mg).

2-Cloro-6-(4-bencenosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la trituración con éter dieron el compuesto **272**. NMR (CDCl3): 2,45 (3H, s), 2,67-2,70 (4H, m), 3,10-3,15 (4H, br), 3,86 (2H, s), 3,39-3,41 (4H, m), 4,03-4,05 (4H, m), 5,23 (2H, br), 7,55-7,60 (2H, m), 7,62-7,65 (1H, m), 7,79 (2H, d, J=8,6), 9,35 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 567,27 (35%).

Ejemplo 190 5-(7-Metil-4-morfolino-6-((4-N-isopropilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **273**

A 2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-il-

MAR 2008 CHILE

metiltieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) en DCM anhidro (2 ml) y trietilamina (1,5 eq, 60 µl) a 0°C, se agregó cloruro de isopropilsulfonilo (1,3 eq, 45,5 µl) y la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante la noche. La extracción con cloroformo/solución salina y la purificación en sílice dieron 2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-6-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-ilmetil]tieno[3,2-d]pirimidina (105 mg).

2-Cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-6-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-ilmetil]tieno[3,2-d]pirimidina (105 mg) se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la recristalización en DCM/hexano caliente dieron el compuesto **273**. NMR (CDCl3): 1,37 (6H, d, J=6,8), 2,44 (3H, s), 2,63-2,66 (4H, m), 3,18-3,25 (1H, m), 3,43-3,46 (4H, m), 3,86 (2H, s), 3,89-3,91 (4H, m), 4,03-4,05 (4H, m), 5,23 (2H, br), 9,35 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 533,31 (40%).

Ejemplo 191 N,1-Dimetil-N-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)-tieno[3,2-d]-2-aminopirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina **274**

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (Ejemplo 3) y 1-metil-4-(metil-amino)piperidina, usando el Procedimiento General B-3, proporcionó (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)metil(1-metilpiperidin-4-il)amina.

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)metil(1-metilpiperidin-4-il)amina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice dio el compuesto **274**. NMR (400 MHz, CDCl3): 1,62-1,69 (2H,m), 1,80-1,83 (2H,m), 1,95-2,00 (2H,m),2,25 (3H,s), 2,31 (3H,s) 2,45-2,55 (1H,m), 2,93-3,01 (2H,m), 3,88-3,90 (4H,m), 3,91 (2H,s), 4,00-4,02 (4H,m), 5,25 (2H, br, s), 7,24 (1H,s), 9,37 (1H, s). (M+H)+ 455.

Ejemplo 192 5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-

MAY 2009 CHILE

il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida **275**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-cianopiridina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice dio el compuesto **275** como un componente minoritario. NMR (CDCl3): 2,68-2,72 (4H, m), 2,82 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,90-3,94 (4H, m), 4,05-4,10 (4H, m), 5,59 (1H, br), 7,38 (1H, s), 7,94 (1H, br), 8,30 (1H, d, J=8,1), 8,86 (1H, d, J=8,2), 9,60 (1H, s). MS (ESI+): MH+ 518,24 (100%).

Ejemplo 193 5-(4-Morfolino-6-((1-*O*,*O*-S-tiomorfolin-4-il)-metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **276**

Tiomorfolina 1,1-dióxido se hizo reaccionar con el compuesto **10** (Ejemplo 3) mediante el Procedimiento General B-3. La purificación en sílice proporcionó 2-cloro-6-((1-*O*,*O*-S-tiomorfolin-4-il)metil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina.

2-Cloro-6-((1-*O*,*O*-S-tiomorfolin-4-il)metil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **276**. NMR (DMSO): 3,01-3,03 (4 H, m), 3,14-3,18 (4 H, m), 3,77-3,80 (4 H, m), 3,94-3,97 (4 H, m), 4,08 (2 H, s, CH_2), 7,08 (2 H, s, NH_2), 7,37 (1 H, s, Ar) y 9,11 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ 462,16.

Ejemplo 194 5-(6-(((R)-3-Metil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **277**

2-Cloro-6-((R)-4-metanosulfonil-3-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (Ejemplo 195) se hizo reaccionar con 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina mediante el Procedimiento General A. La

purificación en sílice proporcionó el compuesto **277**. NMR ($CDCl_3$): 1,34 (3 H, d, J 6,8, Me), 2,18-2,24 (1 H, m), 2,32-2,38 (1 H, m), 2,66-2,69 (1 H, m), 2,77 (3 H, s, Me), 2,80-2,84 (1 H, m), 3,19-3,23 (1 H, m), 3,50-3,53 (1 H, m), 3,64 (1 H, d, J 14,8, CH), 3,70 (1 H, d, J 14,8, CH), 3,80-3,84 (4 H, m, CH_2), 3,91-3,95 (4 H, m, CH_2), 4,01-4,05 (1 H, m), 4,58 (2 H, br s, NH_2), 6,49 (1 H, d, J 8,0, Ar), 7,20 (1 H, s, Ar), 8,38 (1 H, dd, J 8,0 y 2,3, Ar) y 9,07 (1 H, d, J 2,3, Ar). MS: (ESI+): MH+ 504,23.

Ejemplo 195 5-(6-(((R)-3-Metil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **278**

A una solución de (R)-metilpiperazina (400 mg) en diclorometano (20 ml) a 0°C, se agregó dicarbonato de di-ter-butilo (871 mg). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 4 horas y después extinguida con agua (20 ml) y extraída con diclorometano (2 x 40 ml). Los orgánicos combinados fueron lavados con solución salina acuosa saturada (40 ml), secados ($MgSO_4$) y concentrados, para dar ter-butil éster del ácido (R)-3-metilpiperazina-1-carboxílico como un sólido blanco (669 mg, 84%).

A una solución de ácido (R)-3-metilpiperazina-1-carboxílico (669 mg) y trietilamina (0,56 ml) en diclorometano (10 ml) a 0°C, se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,28 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas y después extinguida con agua (10 ml) y extraída con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina acuosa saturada (2 x 20 ml), secadas ($MgSO_4$) y concentradas, para dar ter-butil éster del ácido (R)-4-metanosulfonil-3-metilpiperazina-1-carboxílico como un sólido de color amarillo pálido (924 mg, 99%).

A una solución de ter-butil éster del ácido (R)-4-

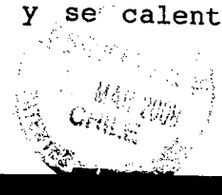
metanosulfonil-3-metilpiperazina-1-carboxílico (924 mg) en diclorometano (20 ml) a 0°C, se agregó gota a gota HCl (6,65 ml de una solución 2 M en éter dietílico). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Enseguida el precipitado formado fue recolectado por filtración y secado, para proporcionar (R)-1-metanosulfonil-2-metilpiperazina sal clorhidrato como un sólido blanco (520 mg, 73%).

(R)-1-Metanosulfonil-2-metilpiperazina sal clorhidrato se hizo reaccionar con el compuesto **10** (Ejemplo 3) mediante el Procedimiento General B-3. La purificación en sílice proporcionó 2-cloro-6-((R)-4-metanosulfonil-3-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina.

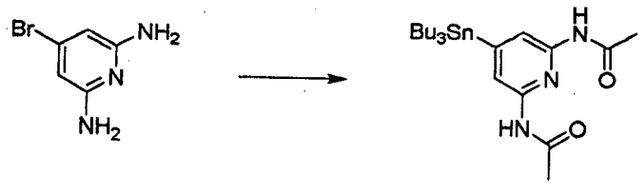
2-Cloro-6-((R)-4-metanosulfonil-3-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **278**. NMR ($CDCl_3$): 1,44 (3 H, d, J 6,8, Me), 2,28-2,34 (1 H, m), 2,41-2,44 (1 H, m), 2,75-2,80 (1 H, m), 2,89 (3 H, s, Me), 2,91-2,94 (1 H, m), 3,32-3,39 (1 H, m), 3,60-3,66 (1 H, m), 3,78 (1 H, d, J 14,8, CH), 3,82 (1 H, d, J 14,8, CH), 3,90-3,94 (4 H, m, CH_2), 4,00-4,05 (4 H, m, CH_2), 4,07-4,09 (1 H, m), 5,29 (2 H, br s, NH_2), 7,30 (1 H, s, Ar) y 9,29 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ 505,15.

Ejemplo 196 4-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2,6-diamina **279**

2-Cloro-7-metil-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (2,38 mM) fue agregada a tiometóxido de sodio disuelto en 50 ml de tolueno bajo N_2 y se calentó a reflujo. La reacción fue agitada a reflujo por 24 horas y había muy poco producto según LCMS. A esta mezcla de reacción se agregaron 50 ml de DMF para disolver el material de partida, y se calentó nuevamente a reflujo por dos horas. La



formación completa del producto fue confirmada por LCMS. La reacción fue vertida sobre agua helada, extraída con éter, secada sobre $MgSO_4$ y concentrada al vacío. Este producto crudo fue purificado por cromatografía flash (MeOH/DCM), para dar 7-metil-2-(metiltio)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)-metil)tieno[3,2-d]pirimidina. MS (Q1) 445 (M+).



A 4-bromo-2,6-diaminopiridina en 20 ml de anhídrido acético, se agregaron una pocas gotas de ácido sulfúrico y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 72 horas, en cuyo momento la reacción se había completado según LCMS. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el precipitado resultante fue disuelto en agua, diluido adicionalmente con $NaHCO_3$ saturado, extraído con EtOAc, secado sobre $MgSO_4$ y concentrado al vacío. A esto se agregaron 3,0 eq de bis(tributilestaño), 0,02 eq de diclorobis(PPh_3)paladio(II) y 20 ml de tolueno. Esta mezcla de reacción fue calentada a reflujo bajo N_2 por 1,5 hora y la reacción completa fue confirmada por LCMS. Esto fue cargado sobre una columna de sílice y purificado por cromatografía flash (EtOAc/hexanos), para dar 0,28 g de 4-tributilestanil-2,6-diacetilaminopiridina.

7-Metil-2-(metiltio)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina (0,29 mM) fue agregado a 4-tributilestanil-2,6-diacetilaminopiridina disuelta en 10 ml de 1,2-DME, seguido por la adición de Cu(I)Br-sulfuro de dimetilo, y se agitó a temperatura ambiente por diez minutos. Finalmente se agregó $Pd(PPh_3)_4$ y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo bajo N_2 por 2 horas. La formación completa

del producto fue confirmada por LCMS. La reacción fue diluida con EtOAc y extraída 1 vez con agua y 1 vez con HCl 1M. Las capas acuosas combinadas fueron basificadas con KOH al 10% p/p y el producto fue extraído con EtOAc, secado sobre $MgSO_4$ y concentrado al vacío. Este producto crudo fue disuelto en HCl 2N y calentado a reflujo por 12 horas para remover los grupos acetilo. Después, la concentración al vacío y la purificación por HPLC dieron el compuesto **279**. MS (Q1) 506 (M+).

Ejemplo 197 5-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2-carbonitrilo **280**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina, preparada por el Procedimiento General B-3, se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-cianopiridina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice dio el compuesto **280**. NMR (CDCl3): 2,68-2,72 (4H, m), 2,82 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,90-3,94 (4H, m), 4,05-4,10 (4H, m), 7,38 (1H, s), 7,80 (1H, d, J=8,1), 8,84 (1H, d, J=8,2), 9,75 (1H, s). MS (ESI+): MH+ 541,30 (50%).

Ejemplo 198 5-(4-Morfolino-6-((4-N-(tiofen-2-il)sulfonil)-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **281**

A N-Boc-piperazina (500 mg) en DCM (10 ml) se agregó trietilamina (450 µl) y cloruro de 2-tiofenosulfonilo (530 mg). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, después fue sometida a partición entre diclorometano y agua y lavada con solución salina, los orgánicos fueron secados sobre $MgSO_4$ y filtrados, y los materiales volátiles fueron removidos al vacío para dar ter-butil éster del ácido 4-(2-tiofenosulfonil)piperazina-1-carboxílico (759 mg).

ter-Butil éster del ácido 4-(2-tiofenosulfonil)-piperazina-1-carboxílico (759 mg) fue disuelto en metanol (10 ml)

y diclorometano (5 ml), se agregó HCl 2M en éter dietílico (11,4 ml) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y después enfriada en un baño de hielo, el precipitado resultante fue filtrado y lavado con éter para proporcionar 4-(2-tiofenosulfonil)piperazina sal clorhidrato (529 mg).

4-(2-Tiofenosulfonil)piperazina sal clorhidrato se hizo reaccionar con el compuesto **10** (Ejemplo 3) mediante el Procedimiento General B-3. La extracción con cloroformo/solución salina y la trituración con acetato de etilo caliente dieron 2-cloro-6-[4-(2-tiofenosulfonil)piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (224 mg).

2-Cloro-6-[4-(2-tiofenosulfonil)piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la recristalización en DCM/hexano caliente dieron el compuesto **281**. NMR (CDCl3): 2,68-2,72 (4H, m), 3,15-3,20 (4H, m), 3,85 (2H, s), 3,85-3,90 (4H, m), 4,00-4,04 (4H, m), 5,24 (2H, br), 7,18-7,20 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,57 (1H, m), 7,67 (1H, m), 9,29 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 559,21 (100%).

Ejemplo 199 5-(4-Morfolino-6-((4-N-2-fluorofenilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **282**

A N-Boc-piperazina (500 mg) en DCM (10 ml) se agregó trietilamina (450 µl) y cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo (380 µl). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, después fue sometida a partición entre diclorometano y agua y lavada con solución salina, los orgánicos fueron secados sobre $MgSO_4$ y filtrados, y los materiales volátiles fueron removidos al vacío para dar ter-butil éster del ácido 4-(2-fluorobencenosulfonil)piperazina-1-carboxílico (891



[redacted]

mg).

ter-Butil éster del ácido 4-(2-fluorobencenosulfonil)-piperazina-1-carboxílico (891 mg) fue disuelto en metanol (10 ml) y diclorometano (5 ml), se agregó HCl 2M en éter dietílico (12,9 ml) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y después enfriada en un baño de hielo, el precipitado resultante fue filtrado y lavado con éter para proporcionar 4-(2-fluorobencenosulfonil)piperazina sal clorhidrato (600 mg).

4-(2-Fluorobencenosulfonil)piperazina sal clorhidrato se hizo reaccionar con el compuesto **10** (Ejemplo 3) en el Procedimiento General B-3. La extracción con cloroformo/solución salina y la trituración con acetato de etilo caliente dieron 2-cloro-6-[4-(2-fluorobencenosulfonil)piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (277 mg).

2-Cloro-6-[4-(2-fluorobencenosulfonil)piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la recristalización en DCM/hexano caliente dieron el compuesto **282**. NMR (CDCl3/MeOD): 2,53-2,56 (4H, m), 3,15-3,20 (4H, m), 3,75 (2H, s), 3,75-3,81 (4H, m), 3,89-3,93 (4H, m), 7,15 (1H, s), 7,14-7,25 (2H, m), 7,51-7,58 (1H, m), 7,71-7,77 (1H, m), 9,08 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 571,22 (80%).

Ejemplo 200 5-(6-((4-(Metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **283**

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído (Procedimiento General D-2) y 4-metanosulfonilpiperidina (Ejemplo 34), usando el Procedimiento General B-3, proporcionó 2-cloro-6-(4-metanosulfonilpiperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina.

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperidin-1-ilmetil)-4-



[redacted]

morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice dio el compuesto **283**. NMR (400 MHz, CDCl3): 1,88-2,00 (2H,m), 2,04-2,20 (4H,m), 2,83-2,86 (4H,m), 3,13-3,20 (2H,m), 3,81 (2H,s), 3,88-3,90 (4H,m), 3,92-3,96 (4H,m), 5,25 (2H, br, s), 7,18 (1H,s), 9,37 (1H, s). (M+H)+ 490.

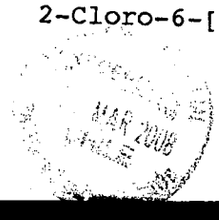
Ejemplo 201 5-(4-Morfolino-6-((4-N-3-fluorofenilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **284**

A N-Boc-piperazina (500 mg) en DCM (10 ml) se agregó trietilamina (450 µl) y cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo (390 µl). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, después fue sometida a partición entre diclorometano y agua y se lavó con solución salina, los orgánicos fueron secados sobre $MgSO_4$ y filtrados, y los materiales volátiles fueron removidos al vacío para dar ter-butil éster del ácido 4-(3-fluorobencenosulfonil)piperazina-1-carboxílico (919 mg).

ter-Butil éster del ácido 4-(3-fluorobencenosulfonil)-piperazina-1-carboxílico (919 mg) fue disuelto en metanol (10 ml) y diclorometano (5 ml), se agregó HCl 2M en éter dietílico (12 ml) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Los materiales volátiles fueron removidos al vacío para proporcionar 4-(3-fluorobencenosulfonil)piperazina sal clorhidrato (807 mg).

4-(3-Fluorobencenosulfonil)piperazina sal clorhidrato se hizo reaccionar con el compuesto **10** (Ejemplo 3) en el Procedimiento General B-3. La extracción con cloroformo/solución salina y la trituración con acetato de etilo caliente dieron 2-cloro-6-[4-(3-fluorobencenosulfonil)piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (100 mg).

2-Cloro-6-[4-(3-fluorobencenosulfonil)piperazin-1-



[redacted]

ilmetil]-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la recristalización en DCM/hexano caliente dieron el compuesto **284**. NMR (DMSO): 2,55-2,58 (4H, m), 2,98-3,03 (4H, m), 3,73-3,77 (4H, m), 3,88 (2H, s), 3,90-3,94 (4H, m), 7,06 (2H, br. s), 7,32 (1H, s), 7,55-7,65 (2H, m), 7,70-7,75 (1H, m), 9,10 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 571,20 (100%).

Ejemplo 202 5-(4-Morfolino-6-((4-N-(1-metilimidazol-4-il)-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **285**

A N-Boc-piperazina (500 mg) en DCM (10 ml) se agregó trietilamina (450 µl) y cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo (524 mg). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, después fue sometida a partición entre diclorometano y agua y se lavó con solución salina, los orgánicos fueron secados sobre $MgSO_4$ y filtrados, y los materiales volátiles fueron removidos al vacío para dar ter-butil éster del ácido 4-(1-metilimidazol-4-sulfonil)piperazina-1-carboxílico (730 mg).

ter-Butil éster del ácido 4-(1-metilimidazol-4-sulfonil)piperazina-1-carboxílico (730 mg) fue disuelto en metanol (10 ml) y diclorometano (5 ml), se agregó HCl 2M en éter dietílico (11 ml) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Los materiales volátiles fueron removidos al vacío para proporcionar 4-(1-metilimidazol-4-sulfonil)piperazina sal clorhidrato (704 mg).

4-(1-Metilimidazol-4-sulfonil)piperazina sal clorhidrato se hizo reaccionar con el compuesto **10** (Ejemplo 3) mediante el Procedimiento General B-3. La extracción con cloroformo/solución salina y la trituración con acetato de etilo caliente dieron 2-cloro-6-[4-(1-metilimidazol-4-sulfonil)-

piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (93 mg).

2-Cloro-6-[4-(1-metilimidazol-4-sulfonil)piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la recristalización en DCM/hexano caliente dieron el compuesto **285**. NMR (DMSO): 2,55-2,58 (4H, m), 2,98-3,03 (4H, m), 3,72 (3H, s), 3,73-3,77 (4H, m), 3,88 (2H, s), 3,90-3,94 (4H, m), 7,06 (2H, br. s), 7,32 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=1,3), 7,89 (1H, d, J=1,3), 9,10 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 557,24 (100%).

Ejemplo 203 5-(4-Morfolino-6-((4-N-4-fluorofenilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **286**

A N-Boc-piperazina (500 mg) en DCM (10 ml) se agregó trietilamina (450 µl) y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (564 mg). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, y después fue sometida a partición entre diclorometano y agua y se lavó con solución salina, los orgánicos fueron secados sobre $MgSO_4$ y filtrados, y los materiales volátiles fueron removidos al vacío para dar ter-butil éster del ácido 4-(4-fluorobencenosulfonil)piperazina-1-carboxílico (937 mg).

ter-Butil éster del ácido 4-(4-fluorobencenosulfonil)-piperazina-1-carboxílico (937 mg) fue disuelto en metanol (10 ml) y diclorometano (5 ml), se agregó HCl 2M en éter dietílico (13,6 ml) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Los materiales volátiles fueron removidos al vacío para proporcionar 4-(4-fluorobencenosulfonil)piperazina sal clorhidrato (819 mg).

4-(4-Fluorobencenosulfonil)piperazina sal clorhidrato se hizo reaccionar con el compuesto **10** (Ejemplo 3) en el

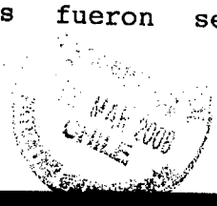
Procedimiento General B-3. La extracción con cloroformo/solución salina y la trituración con acetato de etilo caliente dieron 2-cloro-6-[4-(4-fluorobencenosulfonil)piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (85 mg).

2-Cloro-6-[4-(4-fluorobencenosulfonil)piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la recristalización en DCM/hexano caliente dieron el compuesto **286**. NMR (DMSO): 2,55-2,58 (4H, m), 2,98-3,03 (4H, m), 3,73-3,77 (4H, m), 3,88 (2H, s), 3,90-3,94 (4H, m), 7,06 (2H, br. s), 7,32 (1H, s), 7,50-7,55 (2H, t), 7,80-7,84 (2H, m), 9,10 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 570,23 (100%).

Ejemplo 204 5-(4-Morfolino-6-((4-(dimetilaminosulfonil)-piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **287**

A ter-butil éster del ácido 4-hidroxipiperidina-1-carboxílico (9,2 g) en diclorometano (170 ml) agitando a 0°C, se agregó cloruro de metanosulfonilo (5,33 ml) y trietilamina (10,24 ml). La mezcla de reacción fue entibiada lentamente hasta temperatura ambiente y agitada durante la noche. La mezcla de reacción fue sometida a partición entre cloroformo y agua. Los orgánicos combinados fueron lavados con solución salina y secados ($MgSO_4$). El solvente fue removido al vacío para proporcionar 14 g de ter-butil éster del ácido 4-metanosulfonilpiperidina-carboxílico.

Una mezcla de ter-butil éster del ácido 4-metanosulfonilpiperidina-carboxílico (2,82 g), tioacetato de sodio (2,31 g) y DMF (40 ml) fue agitada a 60°C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción fue enfriada y sometida a partición entre acetato de etilo y solución salina. Los orgánicos combinados fueron secados ($MgSO_4$) y los solventes fueron



[redacted]

removidos al vacío. La mezcla cruda resultante fue purificada por cromatografía flash, para proporcionar ter-butil éster del ácido 4-acetilsulfanilpiperidina-1-carboxílico (1,8 g).

ter-Butil éster del ácido 4-acetilsulfanilpiperidina-1-carboxílico (400 mg) fue agitado en ácido acético (3 ml) y agua (3 ml) a 0°C. Se hizo burbujear cloro gaseoso a través de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción fue agitada por 1,5 hora. Enseguida, la mezcla de reacción fue diluida con agua para proporcionar un precipitado, que fue recolectado por filtración para dar ter-butil éster del ácido 4-clorosulfonil-piperidina-1-carboxílico (295 mg).

A una solución de ter-butil éster del ácido 4-clorosulfonilpiperidina-1-carboxílico (310 mg) en diclorometano agitando a 0°C, se agregó trietilamina (610 µl) y dimetilamina sal de HCl (268 mg). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche, después extinguida con agua y extraída con diclorometano. Los orgánicos combinados fueron lavados con solución salina y secados ($MgSO_4$). El solvente fue removido al vacío para proporcionar ter-butil éster del ácido 4-(morfolina-4-sulfonil)-piperidina-1-carboxílico (250 mg).

A una solución de ter-butil éster del ácido 4-(dimetil-amina-4-sulfonil)piperidina-1-carboxílico en diclorometano (10 ml) y metanol (10 ml), se agregó cloruro de hidrógeno 2M en éter (2 µl). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche. Los solventes fueron removidos al vacío para proporcionar 4-(piperidina-4-sulfonil)dimetilamida sal clorhidrato.

4-(Piperidina-4-sulfonil)dimetilamida sal clorhidrato se hizo reaccionar con el compuesto **10** (Ejemplo 3) en el Procedimiento General B-3. La extracción con cloroformo/solución salina y la trituración con acetato de etilo caliente dieron dimetilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-4-sulfónico.



[redacted]

Dimetilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-4-sulfónico se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la trituración con éter dieron el compuesto **287**. NMR (DMSO): 1,62-1,72 (2H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,10-2,18 (2H, m), 2,83 (6H, s), 3,20-3,26 (1H, m), 3,77-3,81 (4H, m), 3,85 (2H, s), 3,94-3,98 (4H, m), 7,05 (2H, s), 7,34 (1H, s), 9,11 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 519,35 (100%).

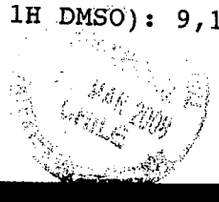
Ejemplo 205 5-(4-Morfolino-6-((4-(dimetilaminosulfonil)-piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **288**

Dimetilamida del ácido 1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-4-sulfónico (Ejemplo 204) se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopiridina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la trituración con éter dieron el compuesto **288**. NMR (DMSO): 1,62-1,72 (2H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,10-2,18 (2H, m), 2,83 (6H, s), 3,20-3,26 (1H, m), 3,77-3,81 (4H, m), 3,85 (2H, s), 3,94-3,98 (4H, m), 6,31 (2H, br), 6,52 (1H, d), 7,33 (1H, s), 8,29 (1H, dd), 8,94 (1H, d). MS (ESI+): MH+ 518,37 (45%).

Ejemplo 206 1-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-fenilpiperidin-4-ol **289**

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (Ejemplo 3) y 4-hidroxi-4-fenilpiperidina, mediante el Procedimiento General B-3, proporcionó 1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-4-fenilpiperidin-4-ol.

1-(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-4-fenilpiperidin-4-ol se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice dio el compuesto **289**, pureza 95%. NMR (400 MHz 1H DMSO): 9,12 (s, 2H); 7,50 (d, 2H, J = 7,26); 7,34 (d,



2H, J = 11,96); 7,32 (d, 1H, J = 15,36); 7,21 (t, 1H, J = 7,28); 7,04 (s, 2H); 3,96 (t, 4H, J = 4,70); 3,89 (s, 2H); 3,79 (t, 4H, J = 4,67); 2,74 (d, 2H, J = 10,55); 2,58 (t, 2H, J = 10,65); 2,97 (m, 2H); 1,65 (d, 2H, J = 12,40). LC-MS (m+1) = 503,63.

Ejemplo 207 5-(6-((4-(N-(2-Metoxietil)-N-metilamino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **290**

La reacción entre 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (Ejemplo 3) y (2-metoxietil)-metilpiperidin-4-ilamina (Ejemplo 187), usando el Procedimiento General B-3, proporcionó 1-((2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperidin-4-amina.

1-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperidin-4-amina se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **290.** NMR ($CDCl_3$): 1,63-1,70 (m, 2H, CH2), 1,78 (m, 2H, CH2), 2,09-2,15 (m, 2H, CH2), 2,36 (s, 3H, CH3), 2,50 (m, H, CH), 2,69 (m, 2H, CH2), 3,04-3,06 (m, 2H, CH2), 3,38 (s, 3H, CH3), 3,49 (m, 2H, CH2), 3,82 (s, 2H, CH2), 389-3,91 (m, 4H, 2 x CH2), 4,04-4,06 (m, 4H, 2 x CH2), 5,23 (s, 2H, NH2), 7,27 (s, H, ArH), 9,30 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI+): MH+ = 499,29.

Ejemplo 208 5-(4-Morfolino-6-((4-N-etilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **291**

A 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetiltieno-[3,2-d]pirimidina sal de HCl del Procedimiento General B-3 (50 mg) en DCM seco (3 ml) y trietilamina (3,5 eq, 60 µl), se agregó cloruro de etanosulfonilo (1,1 eq, 10 µl) a 0°C y la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante la noche. La extracción con DCM/solución salina dio 2-cloro-6-(4-

etanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]-pirimidina como un producto crudo (67 mg), que se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice y la trituración con éter dieron el compuesto **291**. NMR (CDCl3): 1,40 (3H, t, J=7,4), 2,65-2,69 (4H, m), 3,00 (2H, q, J=7,4), 3,37-3,41 (4H, m), 3,86 (2H, s), 3,89-3,91 (4H, m), 4,03-4,05 (4H, m), 5,23 (2H, br), 9,35 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 505,15 (100%).

Ejemplo 209 5-(6-((4-(N-Metil,N-metilsulfonilamino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **292**

A una solución de 1-BOC-4-piperidona (3,5 g, 17,5 mmoles) en metanol (10 ml) se agregó una solución 2M de metilamina en metanol (13 ml, 26 mmoles). La mezcla de reacción fue agitada por 16 horas y después se le agregó cianoborohidruro de sodio (1,1 g, 17,5 mmoles). Después de agitar por 2 horas, la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano, lavada con solución de bicarbonato de sodio y secada ($MgSO_4$), y el solvente fue removido al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash, usando metanol al 10% en diclorometano como eluyente, para proporcionar ter-butil éster del ácido 4-metilaminopiperidina-1-carboxílico (1,72 g, 46%).

A una solución de ter-butil éster del ácido 4-metil-aminopiperidina-1-carboxílico (1,72 g, 8 mmoles) en diclorometano (10 ml), se agregó trietilamina (1,30 ml, 8,8 mmoles) seguida por cloruro de metanosulfonilo (0,68 ml, 8,8 mmoles). Después de agitar por 16 horas, la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano, lavada con solución de bicarbonato de sodio y secada ($MgSO_4$), y el solvente fue removido al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash, usando acetato de etilo al 50% en éter de petróleo como eluyente, para proporcionar ter-butil éster del ácido 4-(metanosulfonilmetilamino)piperidina-1-

carboxílico como un sólido blanco (1,85 g, 75%). El tratamiento de este compuesto con ácido trifluoroacético en diclorometano proporcionó N-metil-N-piperidin-4-ilmetanosulfonamida, que fue aislada como la sal de TFA.

N-[1-(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidin-4-il]-N-metilmetanosulfonamida fue preparada tratando 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** y N-metil-N-piperidin-4-ilmetanosulfonamida de acuerdo con el Procedimiento General B-3.

Una suspensión de N-[1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidin-4-il]-N-metilmetanosulfonamida (148 mg, 0,32 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina (86 mg, 0,39 mmol), Na_2CO_3 1M (1 ml, 1 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (21 mg, 0,03 mmol) en acetonitrilo, fue calentada en un horno de microondas a 140°C por 25 minutos. Enseguida, la reacción fue acidificada con HCl (acuoso) 2N y extraída con acetato de etilo, la capa acuosa fue separada y basificada con K_2CO_3 (acuoso saturado), resultando un precipitado blanco como el compuesto **292** que fue filtrado y secado (120 mg, 72%). NMR (DMSO, 400 MHz), 1,62-1,67 (2H, m), 1,74-1,82 (2H, m), 2,18-2,24 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,97-3,03 (2H, m), 3,57-3,66 (1H, m), 3,85 (4H, t, J = 4,4), 3,89 (2H, s), 4,00 (4H, t, J = 4,4), 6,37 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 8,8), 7,36 (1H, s), 8,34 (1H, dd, J = 8,8, 2,4), 8,99 (1H, d, J = 2,4). MS: (ESI+): MH+ 518.

Ejemplo 210 4-Metoxi-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **293**

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (5 g) en hidróxido de amonio (solución al 28%, 100 ml) fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. El sólido resultante fue filtrado, lavado con éter dietílico y secado al aire. Al producto crudo en metanol

(20 ml) se agregó metóxido de sodio (solución al 28%, 3,38 ml), y la mezcla fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente fue reducido al vacío y el residuo fue purificado por cromatografía en columna, para dar 4-metoxipirimidin-2-ilamina como un sólido blanco.

A una solución de 4-metoxipirimidin-2-ilamina (405 mg) en ácido acético (10 ml) se agregó N-yodosuccinimida (950 mg), y la mezcla fue calentada a 80°C por 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción fue extinguida con solución acuosa al 5% de tiosulfato de sodio (20 ml) y el solvente fue removido al vacío. Enseguida, el producto fue extraído con diclorometano (3 x 20 ml) y los orgánicos combinados fueron lavados con solución salina (40 ml), secados ($MgSO_4$) y reducidos al vacío, para dar 5-yodo-4-metoxipirimidin-2-ilamina como un sólido blanco.

A una solución de 5-yodo-4-metoxipirimidin-2-ilamina (320 mg) en 1,4-dioxano (10 ml), se agregó bis(tributilestaño) (1,29 ml), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (74 mg) y cloruro de litio (162 mg), y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada a través de Celite lavando con acetato de etilo. El filtrado fue lavado con agua (2 x 20 ml) y solución salina (20 ml), secado ($MgSO_4$), reducido al vacío y purificado por cromatografía en columna, para dar 4-metoxi-5-tributilestananilpirimidin-2-ilamina como un aceite de color amarillo.

A una solución de 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il-metil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (70 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml), se agregó 4-metoxi-5-tributilestanilpirimidin-2-ilamina (131 mg) y bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (65 mg) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Enseguida se

agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (9 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (20 ml) y lavada con agua (2 x 20 ml) y solución salina (2 x 20 ml). La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$), reducida al vacío y purificada por cromatografía en columna para dar el compuesto **293**. NMR: ($CDCl_3$) 2,58-2,62 (4 H, m), 2,73 (3 H, s, Me), 3,18-3,22 (4 H, m), 3,76-3,80 (6 H, m), 3,89-3,94 (7 H, m), 4,98 (2 H, br s, NH), 7,24 (1 H, s, Ar) y 8,72 (1 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ 521,25.

Ejemplo 211 5-(6-((4-(N-Metil,N-metilsulfonilamino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **294**

Una suspensión de N-[1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno-[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidin-4-il]-N-metilmetano-sulfonamida (137 mg, 0,3 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina (76 mg, 0,36 mmol), Na_2CO_3 1M (1 ml, 1 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (21 mg, 0,03 mmol) en acetonitrilo, fue calentada en un horno de microondas a 140°C por 25 minutos. Enseguida, la reacción fue acidificada con HCl (acuoso) 2N y extraída con acetato de etilo, la capa acuosa fue separada y basificada con K_2CO_3 (acuoso saturado) resultando el compuesto **294** como un precipitado blanco, que fue filtrado y secado (128 mg, 83%). NMR (DMSO, 400 MHz), 1,55-1,63 (2H, m), 1,68-1,79 (2H, m), 2,11-2,18 (2H, m), 2,70 (3H, s), 2,89 (3H, s), 2,94-2,98 (2H, m), 3,53-3,61 (1H, m), 3,79 (4H, t, J = 5,2), 3,84 (2H, s), 3,95 (4H, t, J = 4,4), 7,04 (2H, s), 7,32 (1H, s), 9,11 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 519.

Ejemplo 212 5-(6-((Metil((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **295**

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-

PATENTE DE INVENCIÓN

09/70151

2/2.

metil)metilamina se hizo reaccionar con 1-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído usando condiciones estándar de aminación reductora. El material crudo resultante fue triturado con éter dietílico y metanol para dar (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)metil(1-metil-1H-imidazol-4-ilmetil)amina como un sólido (93% de rendimiento).

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)metil(1-metil-1H-imidazol-4-ilmetil)amina se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue purificado por cromatografía en columna flash, usando metanol al 10%/acetato de etilo como eluyente, para dar el compuesto **295** como un sólido (49% de rendimiento). NMR (DMSO, 400 MHz), 2,19 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,68 (3H, s), 3,75-3,78 (4H, m), 3,85 (2H, s), 3,93-3,97 (4H, m), 6,85 (1H, s), 7,04 (2H, s), 7,36 (1H, s), 7,58 (1H, s), 9,11 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 452.

Ejemplo 213 5-(4-Morfolino-6-((4-N-isobutirilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **296**

A 2-cloro-6-[4-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolina-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (115 mg) en DCM (3 ml) y trietilamina (91 µl), se agregó cloruro de isobutanosulfonilo (63 µl) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante 4 horas. El tratamiento acuoso y la purificación en sílice dieron 2-cloro-6-[4-(2-metilpropano-1-sulfonil)piperazin-1-ilmetil]-4-morfolina-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (86 mg).

2-Cloro-6-[4-(2-metilpropano-1-sulfonil)piperazin-1-ilmetil]-4-morfolina-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico mediante el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **296**. NMR (CDCl3): 1,14 (6H, d, J=6,7), 2,28-2,38



(1H, m), 2,66-2,69 (4H, m), 2,79 (2H, d, J=6,6), 3,33-3,36 (4H, m), 3,86 (2H, s), 3,89-3,91 (4H, m), 4,03-4,05 (4H, m), 5,23 (2H, br), 7,31 (1H, s), 9,35 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 533,31 (100%).

Ejemplo 214 6-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **297**

2-Cloro-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina (0,44 mM) y pinacol éster del ácido 6-aminopiridina-2-borónico fueron acoplados usando el Procedimiento General A, para dar el compuesto **297** (sal de TFA) después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 491 (M+).

Ejemplo 215 1-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)pirrolidin-3-ol **298**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidina-6-carbaldehído del Procedimiento General D-2 (200 mg, 0,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml), se agregó 3-pirrolidinol (1 mmol) y AcOH (0,7 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción por 10 minutos a temperatura ambiente, se agregó $Na(OAc)_3BH$ (0,8 mmol). La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La reacción fue extinguida por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con EtOAc y CH_2Cl_2. Los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 y concentrados al vacío. El material crudo fue acoplado siguiendo el Procedimiento General A con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina, para proporcionar el compuesto **298** después de la purificación por HPLC de fase inversa (7 mg). MS (Q1) 414 (M)+.

Ejemplo 216 5-(4-Morfolino-6-(1-(4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)etil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **299**

2-Cloro-6-[1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en



el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **299**. NMR: ($CDCl_3$): 1,43 (3 H, d, J 7,2, Me), 2,56-2,68 (4 H, m, CH_2), 2,73 (3 H, s, Me), 3,18-3,29 (4 H, m, CH_2), 3,80-3,83 (4 H, m, CH_2), 3,94-3,99 (5 H, m), 4,58 (2 H, br s, NH2), 6,48 (1 H, d, J 8,1, Ar), 7,19 (1 H, s, Ar), 8,38 (1 H, dd, J 8,1 y 2,0, Ar) y 9,07 (1 H, d, J 2,0, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 504,26.

Ejemplo 217 5-(4-Morfolino-6-(1-(4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)etil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **300**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina **4** en THF (Procedimiento General D-1, 10 ml) a -78°C, se agregó n-butil litio (0,94 ml de una solución 2,5 M en hexanos). Después de agitar por una hora a -78°C, se agregó acetaldehído (0,33 ml) y la mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante 16 horas. Enseguida, la reacción fue extinguida con agua y extraída con diclorometano. Los orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados ($MgSO_4$) y reducidos al vacío, para proporcionar 1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il)etanol (540 mg).

A una solución de 1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il)etanol (509 mg) en diclorometano (20 ml) a 0°C, se agregó trietilamina (0,28 ml) y después cloruro de metanosulfonilo (0,14 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas, después fue extinguida con agua y extraída con diclorometano. Los orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados ($MgSO_4$) y reducidos al vacío, para proporcionar 1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il)etil éster del ácido metanosulfónico (640 mg).

A una solución de 1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il)etil éster del ácido metanosulfónico (640 mg) y 1-metanosulfonilpiperazina sal clorhidrato (descrita más arriba) (511 mg) en acetonitrilo (50 ml), se agregó carbonato de potasio

MAR 2005 CHILE

(1.170 g) y la mezcla de reacción fue agitada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue reducida al vacío, redisuelta en diclorometano y lavada con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego con solución salina. Los orgánicos fueron secados ($MgSO_4$), reducidos al vacío y purificados en sílice, para proporcionar 2-cloro-6-[1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina.

2-Cloro-6-[1-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **300**. NMR: ($CDCl_3$): 1,44 (3 H, d, J 7,1, Me), 2,52-2,64 (4 H, m, CH_2), 2,73 (3 H, s, Me), 3,21-3,23 (4 H, m, CH_2), 3,80-3,83 (4 H, m, CH_2), 3,94-4,06 (5 H, m), 5,16 (2 H, s, NH_2) y 9,20 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 505,20.

Ejemplo 218 (R)-1-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-3-ol **301**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído del Procedimiento General D-2 (200 mg, 0,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml), se agregó (R)-(+)-3-hidroxipiperidina clorhidrato (1 mmol) y AcOH (0,7 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción por 10 minutos a temperatura ambiente, se agregó $Na(OAc)_3BH$ (0,8 mmol). La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La reacción fue extinguida por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con EtOAc y CH_2Cl_2. Los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 y concentrados al vacío. El material crudo fue acoplado, siguiendo el Procedimiento General A, con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina, para proporcionar el compuesto **301** después de la purificación por HPLC de fase inversa

RECEIVED 12 MAR 2007 CHILE

(5 mg). MS (Q1) 428 (M)+.

Ejemplo 219 1-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ol **302**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído del Procedimiento General D-2 (200 mg, 0,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml), se agregó 4-hidroxi-piperidina (1 mmol) y AcOH (0,7 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción por 10 minutos a temperatura ambiente, se agregó $Na(OAc)_3BH$ (0,8 mmol). La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La reacción fue extinguida por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con EtOAc y CH_2Cl_2. Los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 y concentrados al vacío. El material crudo fue acoplado, siguiendo el Procedimiento General A, con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-amina, para proporcionar el compuesto **302** después de la purificación por HPLC de fase inversa (12 mg). MS (Q1) 428 (M)+.

Ejemplo 220 5-(6-((3-(Metilsulfonil)pirrolidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **303**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído del Procedimiento General D-2 (200 mg, 0,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml), se agregó 3-(metil-sulfonil)pirrolidina (1 mmol) y AcOH (0,7 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción por 10 minutos a temperatura ambiente, se agregó $Na(OAc)_3BH$ (0,8 mmol). La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La reacción fue extinguida por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con EtOAc y CH_2Cl_2. Los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 y concentrados al vacío. El material crudo fue acoplado, siguiendo el Procedimiento General A, con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

MAR 2008 CHILE

dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina, para proporcionar el compuesto **303** después de la purificación por HPLC de fase inversa (148 mg). MS (Q1) 476 (M)+.

Ejemplo 221 2-(2-Metilpirimidin-5-il)-morfolino-6-(4-N-metil-sulfonil(piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina **304**

A una solución de 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina (104 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml), se agregó 2-metil-5-tributilestananilpirimidina (180 mg) (preparada como se indicó más arriba) y bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (96 mg), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Enseguida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (14 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (20 ml) y lavada con agua (2 x 20 ml) y solución salina (2 x 20 ml). La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$), reducida al vacío y purificada por cromatografía en columna para dar el compuesto **304**. NMR: ($CDCl_3$) 2,67-2,70 (4 H, m), 2,82 (3 H, s, Me), 2,84 (3 H, s, Me), 3,30-3,32 (4 H, m), 3,85 (2 H, s, CH2), 3,91-3,92 (4 H, m), 3,98-4,01 (4 H, m), 7,01 (1 H, s, Ar) y 9,58 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 490,14.

Ejemplo 222 2-(2-Metilaminopirimidin-5-il)-morfolino-6-(4-N-metilsulfonil(piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina **305**

A una solución de 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina (80 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml), se agregó metil(5-tributilestananilpirimidin-2-il)amina (143 mg) (preparada como se indicó más arriba) y bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (74 mg), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Enseguida se agregó tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0) (10 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta

MAR 2008 CHILE

temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (20 ml) y lavada con agua (2 x 20 ml) y solución salina (2 x 20 ml). La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$), reducida al vacío y purificada por cromatografía en columna para dar el compuesto **305**. NMR: ($CDCl_3$): 2,65-2,68 (4 H, m), 2,82 (3 H, s, Me), 3,12 (3 H, d, J 5,1, Me), 3,29-3,31 (4 H, m), 3,82 (2 H, s, CH2), 3,89-3,90 (4 H, m), 3,94-3,96 (4 H, m), 5,30 (1 H, q, J 5,1, NH), 7,14 (1 H, s, Ar) y 9,30 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 505,19.

Ejemplo 223 2-(2-Metilpirimidin-5-il)-4-morfolino-6-(4-N-metilsulfonil(piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **306**

A una solución de acetamidina clorhidrato (6,0 g) en etanol (20 ml) se agregó etóxido de sodio (20 ml de una solución al 21% en etanol), la mezcla de reacción fue calentada a 50°C y se agregó ácido mucobrómico (6,82 g) en etanol (10 ml). Después de agitar a 50°C por 1 hora, se agregó una porción adicional de etóxido de sodio (10 ml de una solución al 21% en etanol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. Enseguida la mezcla fue filtrada y el filtrado fue reducido al vacío. Después, el residuo fue tratado con ácido clorhídrico acuoso 2M (30 ml) y se agitó vigorosamente por 30 minutos. El sólido resultante fue filtrado, lavado con agua y secado al aire para dar ácido 5-bromo-2-metilpirimidina-4-carboxílico (1,46 g). Enseguida éste fue calentado a 175°C por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue purificada por destilación de Kugelrohr para dar 5-bromo-2-metilpirimidina como un sólido blanco (746 mg).

A una solución de 5-bromo-2-metilpirimidina (300 mg) en 1,4-dioxano (10 ml), se agregó bis(tributilestaño) (1,75 ml), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (100 mg) y cloruro de litio (221 mg), y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada a través de Celite lavando con acetato de etilo. El

MAR 2006

filtrado fue lavado con agua (2 x 20 ml) y solución salina (20 ml), secado ($MgSO_4$), reducido al vacío y purificado por cromatografía en columna, para dar 2-metil-5-tributilestananil-pirimidina como un aceite de color amarillo.

A una solución de 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml), se agregó 2-metil-5-tributilestananil-pirimidina (176 mg) y bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (94 mg), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Enseguida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (13 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (20 ml) y lavada con agua (2 x 20 ml) y solución salina (2 x 20 ml). La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$), reducida al vacío y purificada por cromatografía en columna para dar el compuesto **306**. NMR: ($CDCl_3$) 2,69-2,72 (4 H, m), 2,83 (3 H, s, Me), 2,84 (3 H, s, Me), 3,31-3,34 (4 H, m), 3,90-3,93 (6 H, m), 4,06-4,08 (4 H, m), 7,37 (1 H, Ar) y 9,58 (1 H, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 490,15.

Ejemplo 224 5-(4-Morfolino-6-(4-N-(tiofen-2-il)sulfonil-(piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **307**

A 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetiltieno-[2,3-d]pirimidina (150 mg) en DCM anhidro (4 ml) y trietilamina (90 µl), se agregó cloruro de 2-tiofenosulfonilo (101 µl) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante 4 horas. El tratamiento acuoso y la purificación en sílice dieron 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(tiofeno-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]tieno[2,3-d]pirimidina (208 mg).

2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(tiofeno-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A.

MAR 2008

La purificación en sílice proporcionó el compuesto **307**. NMR (DMSO): 2,53-2,58 (4H, m), 3,20-3,23 (4H, m), 3,74-3,77 (4H, m), 3,80 (2H, s), 3,88-3,91 (4H, m), 7,08 (2H, br), 7,30-7,32 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,65-7,67 (1H, m), 8,08-8,10 (1H, m), 9,08 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 559,15 (15%).

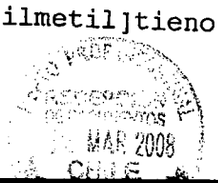
Ejemplo 225 5-(4-Morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **308**

2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído del Procedimiento General B-3 (1,00 g) se hizo reaccionar con 1-piperazinacarboxilato de ter-butilo (0,85 g) en el Procedimiento General Z. El tratamiento acuoso y la purificación en sílice dieron ter-butil éster del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-carboxílico (1,61 g).

ter-Butil éster del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-carboxílico (1,61 g) fue tratado con un exceso de cloruro de hidrógeno en éter dietílico a temperatura ambiente durante la noche. La remoción de los materiales volátiles y la basificación con cloruro de hidrógeno y sodio acuoso proporcionó 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetiltieno[2,3-d]pirimidina (0,90 g).

A 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina (187 mg) en DCM anhidro (5 ml) y trietilamina (111 µl), se agregó cloruro de ciclopropanosulfonilo (65 µl) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante 4 horas. El tratamiento acuoso y la purificación en sílice dieron 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(ciclopropano-2-sulfonil)piperazin-1-ilmetil]tieno[2,3-d]-pirimidina (159 mg).

2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(ciclopropano-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]tieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con



ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **308.** NMR (DMSO): 0,90-0,92 (2H, m), 0,97-1,00 (2H, m), 2,53-2,58 (4H, m), 2,60-2,64 (1H, m), 3,20-3,23 (4H, m), 3,74-3,77 (4H, m), 3,80 (2H, s), 3,88-3,91 (4H, m), 7,08 (2H, br), 7,52 (1H, s), 9,08 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 517,22 (50%).

Ejemplo 226 2-(1-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ilsulfonil)-N,N-dimetil-acetamida **309**

A cloruro de sodio (suspensión al 60% en peso en aceite mineral, 108 mg) en DMF seca (5 ml), se agregó tioglicolato de metilo (160 µl) gota a gota a 0°C. Después de 30 minutos se agregó ter-butil éster del ácido 4-metanosulfonilpiperidina-carboxílico (500 mg) como una solución en DMF (1,5 ml), y la mezcla de reacción fue entibiada hasta temperatura ambiente durante 5 horas. El tratamiento acuoso y la purificación en sílice proporcionaron ter-butil éster del ácido 4-metoxicarbonil-metilsulfanilpiperidina-1-carboxílico (414 mg).

A ter-butil éster del ácido 4-metoxicarbonilmetil-sulfanilpiperidina-1-carboxílico (414 mg) en cloroformo (5 ml) se agregó ácido meta-cloroperbenzoico (MCPBA, 796 mg), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El tratamiento acuoso y la purificación en sílice dieron ter-butil éster del ácido 4-metoxicarbonilmetilsulfonilpiperidina-1-carboxílico (254 mg). ter-Butil éster del ácido 4-metoxicarbonil-metilsulfonilpiperidina-1-carboxílico (238 mg) se hizo reaccionar con exceso de solución de dimetilamina en MeOH (2,0 M, 7 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La remoción de los materiales volátiles proporcionó ter-butil éster del ácido 4-N,N-dimetilamino-carbonilmetilsulfonilpiperidina-1-carboxílico (280 mg), que fue tratado con exceso de solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 M, 3 ml) a temperatura ambiente



durante la noche, para dar 4-N,N-dimetilaminocarbonilmetil-sulfonilpiperidina sal de HCl (209 mg).

4-N,N-dimetilamino-carbonilmetilsulfonilpiperidina sal de HCl (101 mg) se hizo reaccionar con Intermediario D (120 mg) en el Procedimiento General Z. El tratamiento acuoso y la purificación en sílice proporcionaron 2-[1-(cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidina-4-sulfonil]-N,N-dimetilacetamida (110 mg).

2-[1-(Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidina-4-sulfonil]-N,N-dimetilacetamida se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **309**. NMR (CDCl3): 1,98-2,08 (2H, m), 2,18-2,28 (4H, m), 3,04 (3H, s), 3,13-3,17 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,45-3,53 (1H, m), 3,85 (2H, s), 3,90-3,93 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 4,08 (2H, s), 5,20 (2H, br), 7,27 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 561,20 (100%).

Ejemplo 227 5-(4-Morfolino-6-((4-(tiazol-2-ilsulfonil)-piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **310**

A ter-butil éster del ácido 4-hidroxipiperidina-1-carboxílico (9,2 g) en diclorometano (170 ml) agitando a 0°C, se agregó cloruro de metanosulfonilo (5,33 ml) y trietilamina (0,24 ml). La mezcla de reacción fue entibiada lentamente hasta temperatura ambiente y agitada durante la noche. La mezcla de reacción fue sometida a partición entre cloroformo y agua. Los orgánicos combinados fueron lavados con solución salina y secados ($MgSO_4$). El solvente fue removido al vacío para proporcionar 14 g de ter-butil éster del ácido 4-metanosulfonilpiperidina-carboxílico.

A cloruro de sodio (suspensión al 60% en peso en aceite mineral, 108 mg) en DMF seca (5 ml), se agregó 1,3-tiazol-2-tiol

MAR 2006
CHILE

(315 mg) a 0°C. Después de 30 minutos, se agregó ter-butil éster del ácido 4-metanosulfonilpiperidina-carboxílico (500 mg) como una solución en DMF (2 ml), y la mezcla de reacción fue entibiada hasta temperatura ambiente durante la noche y después calentada a 50°C por 3 horas. El tratamiento acuoso y la purificación en sílice proporcionaron ter-butil éster del ácido 4-(tiazol-2-ilsulfanil)piperidina-1-carboxílico (174 mg).

ter-Butil éster del ácido 4-(tiazol-2-ilsulfanil)-piperidina-1-carboxílico (172 mg) fue tratado con MCPBA (311 mg) en cloroformo (5 ml) a temperatura ambiente por 7 horas. La extracción con DCM/$NaHCO_3$ acuoso y la purificación en sílice dieron ter-butil éster del ácido 4-(tiazol-2-ilsulfonil)-piperidina-1-carboxílico (166 mg), que fue tratado con exceso de solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 M, 3 ml) a temperatura ambiente durante la noche, para dar 4-(tiazol-2-sulfonil)piperidina sal de HCl (126 mg).

4-(Tiazol-2-sulfonil)piperidina sal de HCl (124 mg) se hizo reaccionar con Intermediario D (130 mg) en el Procedimiento General Z. El tratamiento acuoso, la purificación en sílice y la trituración con acetato de etilo caliente proporcionaron 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4(tiazol-2-sulfonil)piperidin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina (73 mg).

2-Cloro-4-morfolin-4-il-6-[4(tiazol-2-sulfonil)-piperidin-1-ilmetil]tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **310**. NMR (CDCl3): 2,03-2,18 (4H, m), 2,18-2,22 (2H, m), 3,12-3,16 (2H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 3,84 (2H, s), 3,90-3,93 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 5,20 (2H, br), 7,26 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=3,0), 8,11 (1H, d, J=3,0), 9,29 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 559,13 (100%).

Ejemplo 228 4-(4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2,6-diamina **311**



2-Cloro-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2,6-difluoropiridina-4-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó 2-(2,6-difluoropiridin-4-il)-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno-[3,2-d]pirimidina.

2-(2,6-Difluoropiridin-4-il)-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (107 mg) fue calentada en hidróxido de amonio (90 ml) en un recipiente presurizado de acero inoxidable sellado a 150°C por 6 días. La extracción con cloroformo y la purificación por HPLC en sílice de fase inversa proporcionaron el compuesto **311**. NMR (CDCl3): 2,67-2,71 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,89 (2H, s), 3,89-3,93 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 4,35 (4H, br s), 6,93 (2H, s), 7,35 (1H, s). MS (ESI+): MH+ 505,15 (70%).

Ejemplo 229 5-(6-((4-((Metilsulfonil)metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **312**

A 2-cloro-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidina (54 mg) en DCM (2 ml) y trietilamina (44 µl), se agregó cloruro de metilsulfonilmetilsulfonilo (45 µl) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante la noche. El tratamiento acuoso y la purificación en sílice dieron 2-cloro-6-(4-metanosulfonilmetanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (35 mg).

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilmetanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **312**. NMR (CDCl3): 2,67-2,70 (4H, m), 3,24 (3H, s), 3,49-3,54 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,90-3,93 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 4,42 (2H,

VERIFIC. PROC. DE PATENTES
RECEPCIÓN DE DOCUMENTOS
12 MAR 2008
CHILE

s), 5,24 (2H, br s), 7,30 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 569,17 (100%).

Ejemplo 230 2-(2-Metilaminopirimidin-5-il)-morfolino-6-(4-N-metilsulfonil(piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **313**

A una solución de 5-bromo-2-(metilamino)pirimidina (200 mg) en 1,4-dioxano (10 ml), se agregó bis(tributilestaño) (1,07 ml), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (61 mg) y cloruro de litio (135 mg), y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada a través de Celite lavando con acetato de etilo. El filtrado fue lavado con agua (2 x 20 ml) y solución salina (20 ml), secado ($MgSO_4$), reducido al vacío y purificado por cromatografía en columna, para dar metil(5-tributilestananilpirimidin-2-il)amina como un aceite de color amarillo.

A una solución de 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (80 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml), se agregó metil(5-tributilestananilpirimidin-2-il)amina (143 mg) y bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (74 mg), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Enseguida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (10 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (20 ml) y lavada con agua (2 x 20 ml) y solución salina (2 x 20 ml). La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$), reducida al vacío y purificada por cromatografía en columna para dar el compuesto **313**. NMR: ($CDCl_3$): 2,59-2,61 (4 H, m), 2,73 (3 H, s, Me), 3,01 (3 H, d, J 5,1, Me), 3,21-3,24 (4 H, m), 3,78-3,81 (6 H, m), 3,93-3,96 (4 H, m), 7,22 (1 H, s, Ar) y 9,21 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ 505,20.

Ejemplo 231 4-[4-Morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-

MAR 2008 CHILE

il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **314**

2-Cloro-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-fluoropiridina-4-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó 2-(2-fluoropiridin-4-il)-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]-pirimidina.

2-(2-Fluoropiridin-4-il)-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (107 mg) fue calentada en hidróxido de amonio (90 ml) en un recipiente presurizado de acero inoxidable sellado a 150°C por 5 días. La extracción con cloroformo y la purificación en sílice proporcionaron el compuesto **314** (57 mg). NMR (CDCl3): 2,67-2,71 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,89 (2H, s), 3,89-3,93 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 4,55 (2H, br s), 7,36 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,65 (1H, d, J=5,3), 8,21 (1H, d, J=5,3). MS (ESI+): MH+ 490,16 (74%).

Ejemplo 232 N-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil(N-1-isopropil)piperidin-4-amina **315**

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)metilamina fue preparada tratando 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (Ejemplo 3) y metilamina al 40% en agua de acuerdo con el Procedimiento General B-4.

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)-(1-isopropilpiperidin-4-il)metilamina fue preparada de una manera análoga, tratando (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)metilamina y 1-isopropil-4-piperidona de acuerdo con el Procedimiento General B-4.

Una suspensión de (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-isopropilpiperidin-4-il)metilamina (61 mg, 0,144 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-

MAR 2008 CHILE

pirimidin-2-ilamina (37 mg, 0,17 mmol), Na_2CO_3 1M (0,5 ml, 0,5 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (10 mg, 0,014 mmol) en acetonitrilo, fue calentada en un horno de microondas a 140°C por 25 minutos. Enseguida, la reacción fue acidificada con HCl (acuoso) 2N y extraída con acetato de etilo, la capa acuosa fue separada y basificada con K_2CO_3 (acuoso saturado) resultando un precipitado impuro, que fue purificado en alúmina usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente para dar el compuesto **315** (11 mg, 16%). NMR (CDCl3, 400 MHz), 1,05 (6H, d, J = 6,8), 1,60-1,69 (2H, m), 1,72-1,76 (2H, m), 2,08-2,15 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,48-2,54 (1H, m), 2,71-2,76 (1H, m), 2,95-3,00 (2H, m), 3,89 (4H, t, J = 4,4), 3,99 (2H, s), 4,05 (4H, t, J = 4,8), 5,2 (2H, s), 7,27 (1H, s), 9,30 (2H, s).MS: (ESI+): MH+ = 483.

Ejemplo 233 5-(7-Metil-6-(((2R,6S)-2,6-dimetil-(4-N-metil-sulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **316**

A una mezcla de cis-2,6-dimetilpiperazina y trietil-amina en DCM a 0°C se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Después de extinguir con agua, extraer con DCM y lavar con solución salina, los orgánicos fueron secados y el solvente fue removido bajo presión reducida, para proporcionar 1-metanosulfonilpiperazina como un sólido de color amarillo pálido.

A una suspensión de 2-cloro-7-metil-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (400 mg, 1,34 mmol) en metanol a 0°C, se agregó borohidruro de sodio. Después de agitar por 2 horas, la mezcla fue extinguida con H_2O:$NaHCO_3$ (acuoso saturado) 50:50. El metanol fue removido bajo presión reducida para dar una suspensión, que fue filtrada y lavada con H_2O seguida por éter para dar (2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanol.



A una suspensión con agitación de (2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanol en tolueno a 40°C se agregó PBr_3, y la mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante la noche. La extracción con DCM/$NaHCO_3$ acuoso saturado de la mezcla enfriada dio 6-bromometil-2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-iltieno-[3,2-d]pirimidina.

A una mezcla de 1-metanosulfonilpiperazina y 6-bromometil-2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina en acetonitrilo se agregó carbonato de potasio, y la mezcla fue calentada a reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el acetonitrilo fue removido bajo presión reducida. La extracción con DCM/$NaHCO_3$ acuoso saturado y la purificación en sílice dieron 2-cloro-6-((2S,6R)-4-metanosulfonil-2,6-dimetilpiperazin-1-ilmetil)-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina.

2-Cloro-6-((2S,6R)-4-metanosulfonil-2,6-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]-pirimidina (135 mg, 0,29 mmol) se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (88 mg, 0,4 mmol) en el Procedimiento General A. Después de la extracción con HCl 2M, la mezcla fue lavada con acetato de etilo y luego basificada, y el precipitado fue recolectado por filtración. La purificación usando un cartucho SPE con tiourea dio el compuesto **316** como un sólido de color crema (90 mg, 0,17 mmol). NMR (CDCl3, 400 MHz), 9,25 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 3,95 (t, 4H, J = 4,6Hz); 3,95 (s, 2H); 3,82 (t, 4H, J = 4,8Hz); 3,51 (d, 2H, J = 11,3Hz); 2,82 (m, 2H); 2,74 (s, 3H); 2,55 (t, 2H, J = 10,8Hz); 2,33 (s, 3H); 1,06 (d, 6H, J = 6,3Hz). MS: (ESI+): MH+ 533,30.

Ejemplo 234 1-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-(4-clorofenil)piperidin-4-ol **317**

A 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina (368 mg, 1,74 mmol) en dicloroetano, se agregó 2-cloro-4-morfolin-4-il-

MAR 2008 CHILE

tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** del Ejemplo 3 (400 mg, 1,41 mmol) y ortoformiato de trimetilo. Después de agitar por 1 hora a temperatura ambiente, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla de reacción fue agitada durante la noche. La mezcla fue extinguida con Na_2CO_3 acuoso saturado. La extracción con cloroformo/solución salina dio el material crudo, que después fue triturado con acetato de etilo caliente para dar 1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-4-(4-clorofenil)-piperidin-4-ol (272 mg, 0,56 mmol).

1-(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-4-(4-clorofenil)piperidin-4-ol (146 mg, 0,30 mmol) se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (94 mg, 0,45 mmol) en el Procedimiento General A. Después de la extracción con HCl 2M, la mezcla fue lavada con EtOAc y luego basificada, y el precipitado fue recolectado por filtración. La purificación en sílice dio el compuesto **317** como un sólido de color amarillo pálido (75 mg, 0,14 mmol). NMR (CD_3OD, 400 MHz), 9,19 (s, 2H); 7,52 (m, 2H); 7,39 (s, 1H), 7,35 (m, 2H); 4,08 (t, 4H, J = 4,1Hz); 3,97 (s, 2H); 3,89 (t, 4H, J = 4,8Hz); 2,87 (d, 2H); 2,70 (t, 2H, J = 11,2Hz); 2,18 (m, 2H); 1,77 (d, 2H, J = 13,2Hz). MS: (ESI+): MH+ = 538,27.

Ejemplo 235 2-(2-(Metiltio)pirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina **318**

Siguiendo los procedimientos generales divulgados aquí, se preparó el compuesto **318**. MS: (ESI+): MH+.

Ejemplo 236 5-(6-((4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina **319**

Una mezcla de 2-cloro-6-(4-metanosulfonilpiperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina (100 mg), Na_2CO_3 1M (0,7 ml), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4-trifluorometilpirimidin-2-ilamina (1,5 eq) [patente WO



2007/084786] y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,05 eq) en MeCN (1,5 ml), fue calentada a 140°C por 25 minutos en un horno de microondas. La mezcla resultante fue diluida con agua y después extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados, concentrados y luego purificados por HPLC preparatoria para dar el compuesto **319** (19 mg). NMR: ($CDCl_3$): 2,58-2,60 (m, 4H, 2 x CH2), 2,73 (s, 3H, CH3), 3,21-3,22 (m, 4H, 2 x CH), 3,75 (s, 2H, CH2), 3,76-3,78 (m, 4H, 2 x CH2), 3,85-3,88 (m, 4H, 2 x CH2), 5,34 (sbr, 2H, NH2), 7,10 (s, H, ArH), 8,90 (s, H, ArH). MS: (ESI+): MH+ = 559,28.

Ejemplo 237 5-(6-((Metil(piperidin-4-ilmetil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **320**

La reacción entre (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)metilamina (descrita más arriba) y ter-butil éster del ácido 4-formilpiperidina-1-carboxílico, usando condiciones estándar de aminación reductora, proporcionó ter-butil éster del ácido 4-{[(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)metilamino]metil}piperidina-1-carboxílico, que se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A, seguido por tratamiento con HCl para escindir el grupo BOC, para proporcionar el compuesto **320**. 400 MHz 1H NMR CDCl3: 9,21 (s, 2H); 7,18 (s, 1H); 5,18 (brs, NH2); 3,96 (t, 4H, J=4,7HZ); 3,81 (t, 4H, J=4,7Hz); 3,71 (s, 2H, CH2); 3,01 (d, 2H, J=12,2Hz); 2,56-1,50 (m, 2H); 2,23 (m, 5H, CH2&Me); 1,73 (d, 2H, J=12,8Hz); 1,65-1,50 (m, 1H); 1,07-0,97 (m, 2H). LC-MS (m+1) = 455,34.

Ejemplo 238 5-(6-((Metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina **321**

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-il-metil)metil(1-metilpiperidin-4-il)amina (100 mg), Na_2CO_3 1M (0,7 ml), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4-trifluoro-

metilpirimidin-2-ilamina (1,5 eq) [patente WO 2007/084786] y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,05 eq) en MeCN (1,5 ml), fueron calentados a 140°C por 25 minutos en el horno de microondas. La mezcla resultante fue diluida con agua y después extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados, concentrados y luego purificados por HPLC preparatoria para dar el compuesto **321** (45 mg). NMR: ($CDCl_3$): 1,2 (s, 2H, CH2), 1,57-1,65 (m, 2H, CH2), 1,72-1,74 (m, 2H, CH2), 1,87-1,92 (m, 2H, CH2), 2,21 (s, 3H, CH3), 2,26 (s, 3H, CH3), 2,54 (m, H, CH), 2,85-2,87 (m, 2H, CH2), 3,76-3,78 (m, 4H, 2 x CH2), 3,84-3,86 (m, 4H, 2 x CH2), 5,34 (sbr, 2H, NH2), 7,06 (s, H, ArH), 8,91 (s, H, ArH). MS: (ESI+): MH+ = 523,35.

Ejemplo 239 4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo **322**

Siguiendo los procedimientos generales divulgados aquí, se preparó el compuesto **322**. MS: (ESI+): MH+ = 527.

Ejemplo 240 5-(7-Metil-4-morfolino-6-(piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina **323**

ter-Butil éster del ácido 4-(2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-carboxílico (200 mg), preparado como en el Ejemplo 118, fue acoplado con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4-trifluorometilpirimidin-2-ilamina mediante el Procedimiento General A, para proporcionar 30 mg de ter-butil éster del ácido 4-[2-(2-amino-4-trifluorometilpirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]piperazina-1-carboxílico.

Una mezcla de 30 mg de ter-butil éster del ácido 4-[2-(2-amino-4-trifluorometilpirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]piperazina-1-carboxílico en cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano fue agitada por 1 hora.

La mezcla fue evaporada. El producto fue purificado por HPLC de fase inversa para proporcionar 6 mg del compuesto **323**. MS (Q1) 495,2 $(M)^+$.

Ejemplo 241 (S)-1-(4-((2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona **324**

4-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))pirimidin-2-ilamina fue preparada de acuerdo con la patente WO 2007/084786. 110 mg de 1-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno-[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il]-2-hidroxipropan-1-ona fue acoplada con 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))pirimidin-2-ilamina mediante el Procedimiento General A, para proporcionar 50 mg del compuesto **324**. MS (Q1) 499,2 $(M)^+$.

Ejemplo 242 (S)-1-(4-((2-(2-Amino-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona **325**

5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4-trifluorometilpirimidin-2-ilamina fue preparada de acuerdo con la patente WO 2007/084786. 110 mg de 1-[4-(2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il]-2-hidroxipropan-1-ona, preparada como en el Ejemplo 118, fue acoplada con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4-trifluorometilpirimidin-2-ilamina mediante el Procedimiento General A, para proporcionar 20 mg del compuesto **325**. MS (Q1) 567,2 $(M)^+$.

Ejemplo 243 1-(4-((2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona **326**

1-[4-(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona (200 mg), preparada como en el Ejemplo 118, fue acoplada con 4-metil-5-

(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))pirimidin-2-ilamina mediante el Procedimiento General A, para proporcionar 133 mg del compuesto **326**. MS (Q1) 527,2 $(M)^+$.

Ejemplo 244 5-(6-((4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina **327**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (200 mg), preparada por el Procedimiento General B-3, fue acoplada con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-4-trifluorometilpirimidin-2-ilamina mediante el Procedimiento General A, para proporcionar 20 mg del compuesto **327**. MS (Q1) 559,2 $(M)^+$.

Ejemplo 245 5-(6-((4-((2-Metil-1H-imidazol-1-il)metil)-piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-pirimidin-2-amina **328**

2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxaldehído **10** se hizo reaccionar con 4-(2-metilimidazol-1-ilmetil)piperidina, sal diclorhidrato, usando condiciones estándar de aminación reductora. El sólido crudo resultante fue purificado en sílice, usando una gradiente de 0% - 40% de metanol en acetato de etilo como eluyente, para dar 2-cloro-6-[4-(2-metilimidazol-1-ilmetil)piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina como un sólido blanco puro (27% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue triturado con metanol para dar el compuesto **328** como un sólido blanquecino (62% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 1,32-1,46 (2H, m), 1,65 (2 H, d, J = 11,6), 1,69-1,75 (1H, m), 2,08 (2H, t, J = 11,2), 2,39 (3H, s), 3,01 (2H, d, J = 11,2), 3,75 (2H, d, J = 7,2), 3,82 (2H, s), 3,89-3,91 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 5,22 (2H, br s), 6,80 (1H, s), 6,93 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 506.

Ejemplo 246 5-(4-Morfolino-6-((4-(morfolinometil)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **329**

2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxaldehído **10** se hizo reaccionar con 4-piperidin-4-ilmetil-morfolina, sal diclorhidrato, usando condiciones estándar de aminación reductora. El sólido crudo resultante fue purificado en sílice, usando una gradiente de 0% - 40% de metanol en acetato de etilo como eluyente, para dar 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-morfolin-4-ilmetilpiperidin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidina como un sólido blanco (43% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il-amina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue triturado con metanol para dar el compuesto **329** como un sólido blanquecino (88% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 1,26-1,34 (2H, m), 1,78 (2H, d, J = 11,9), 2,09 (2H, t, J = 10,8), 2,21 (2H, d, J 7,2), 2,38-2,43 (4H, m), 2,99 (2H, d, J = 11,3), 3,70-3,73 (4H, m), 3,82 (2H, s), 3,88-3,90 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 5,21 (2H, br s), 7,28 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 511.

Ejemplo 247 5-(4-Morfolino-6-((4-(piperidin-1-ilmetil)-piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **330**

2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxaldehído **10** se hizo reaccionar con 1-(piperidin-4-ilmetil)piperidina usando condiciones estándar de aminación reductora. El sólido crudo resultante fue triturado con metanol para dar 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-piperidin-1-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidina, que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue triturado con metanol para dar el compuesto **330** como un sólido blanquecino (23% de rendimiento).

NMR (CDCl3, 400 MHz), 1,27-1,31 (3H, m), 1,42-1,46 (2H, m), 1,50-1,56 (4H, m), 1,77 (2H, d, J = 13,1), 2,09 (2H, t, J = 11,2), 2,15 (2H, d, J = 7,1), 2,30-2,35 (4H, m), 2,97 (2H, d, J = 10,9), 3,82 (2H, s), 3,88-3,91 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 5,21 (1H, br s), 7,27 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 509.

Ejemplo 248 5-(4-Morfolino-6-((4-(pirrolidin-1-ilmetil)-piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **331**

2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxaldehído **10** se hizo reaccionar con 4-pirrolidin-1-ilmetil-piperidina, sal diclorhidrato, usando condiciones estándar de aminación reductora. El sólido crudo resultante fue triturado con metanol para dar 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-pirrolidin-1-ilmetilpiperidin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidina como un sólido blanquecino (63% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue triturado con metanol para dar el compuesto **331** como un sólido blanquecino (84% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 1,28-1,36 (2H, m), 1,48-1,52 (1H, m), 1,77-1,82 (6H, m), 2,10 (2H, t, J = 11,0), 2,34 (2H, d, J = 7,0), 2,44-2,49 (4H, m), 2,99 (2H, d, J 11,0), 3,82 (2H, s), 3,88-3,91 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 5,21 (2H, br s), 7,27 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 495.

Ejemplo 249 5-(6-((4-((Dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **332**

2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxaldehído **10** se hizo reaccionar con dimetilpiperidin-4-ilmetilamina usando condiciones estándar de aminación reductora. El sólido crudo resultante fue triturado con metanol para dar [1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-

piperidin-4-ilmetil]dimetilamina como un sólido blanquecino (51% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue triturado con metanol para dar el compuesto **332** como un sólido blanquecino (36% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 1,29-1,35 (2H, m), 1,46-1,51 (1H, m), 1,77 (2H, d, J = 11,8), 2,08-2,15 (4H, m), 2,22 (6H, s), 2,99 (2H, d, J = 11,5), 3,82 (2H, s), 3,88-3,91 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 5,21 (2H, br s), 7,27 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 469.

Ejemplo 250 5-(6-((1-Metilpiperidin-4-ilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **333**

2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxaldehído **10** se hizo reaccionar con 1-metilpiperidin-4-ilamina usando condiciones estándar de aminación reductora. El sólido crudo resultante fue purificado en sílice, usando una gradiente de 0-20% de metanol en acetato de etilo como eluyente, para dar (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)-(1-metilpiperidin-4-il)amina como un sólido blanquecino (34% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue triturado con metanol para dar el compuesto **333** como un sólido blanquecino (35% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 1,42-1,50 (3H, m), 1,94-2,02 (4H, m), 2,28 (3H, s), 2,54-2,60 (1H, m), 2,84 (2H, d, J = 11,9), 3,88-3,91 (4H, m), 4,04-4,06 (4H, m), 4,18 (2H, s), 5,23 (2H, br s), 7,27 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 441.

Ejemplo 251 5-(6-(((1-Isopropilpiperidin-4-il)(2-metoxietil)-amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **334**

La reacción de 2-metoxietilamina con 2-cloro-4-

morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** usando condiciones estándar de aminación reductora, proporcionó (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(2-metoxi-etil)amina, que se hizo reaccionar con 1-isopropil-4-piperidona usando las condiciones estándar de aminación reductora, para proporcionar (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)-(1-isopropilpiperidin-4-il)-(2-metoxietil)amina.

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)-(1-isopropilpiperidin-4-il)-(2-metoxietil)amina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. El tratamiento con ácido/base y la trituración con éter proporcionaron el compuesto **334**. 400 MHz, 1H NMR CDCl3: 9,30 (s, 2H), 7,26 (s, 1 H), 5,22 (br s, 2H, NH2), 4,06 (s, 2 H), 4,05 (t, 4H, J 4,4), 3,90 (t, 4H, J4,6), 3,50 (t, 2H, J6,0), 3,32 (s, 3H), 2,94 (d, 2H, J 11,2), 2,85 (t, 2H, J 6,1), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,10 (t, 2H, J 11,4), 1,85 (d, 2H, J12,0), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,03 (d, 6H, J 6,4). LC-MS (m+1) = 527,41.

Ejemplo 252 5-(6-((Metil((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **335**

La reacción entre (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)metilamina y 1-metilpiperidina-4-carbaldehído usando condiciones estándar de aminación reductora, proporcionó (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)metil(1-metilpiperidin-4-ilmetil)amina, que se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. El tratamiento con ácido/base y la trituración con éter proporcionaron el compuesto **335**. 400 MHz 1H NMR CDCl3: 9,30 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 5,30 (br s, 2H, NH2), 4,04 (t, 4H, J4,5), 3,90 (t, 4H, J4,5), 3,80 (s, 2H), 2,87(d, 2H, J11,5), 2,33 (d, 2H, J7,1), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,93 (t,

2H, J11,7), 1,83 (d, 2H, J13,1), 1,57-1,51 (m, 1H), 1,32-1,22 (m, 2H). LC-MS (m+1) = 469,35.

Ejemplo 253 5-(4-Morfolino-6-((4-morfolinopiperidin-1-il)-metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **336**

2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxaldehído **10** se hizo reaccionar con 4-piperidin-4-il-morfolina usando condiciones estándar de aminación reductora. El sólido crudo resultante fue triturado con metanol para dar 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina como un sólido blanquecino (50% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue purificado por cromatografía dirigida por masa para dar el compuesto **336** como un sólido blanquecino (21% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 1,60-1,67 (2H, m), 1,86 (2H, d, J = 12,2), 2,14 (2H, t, J = 10,6), 2,17-2,23 (1H, m), 2,57-2,59 (4H, m), 3,05 (2H, d, J = 11,7), 3,73-3,75 (4H, m), 3,83 (2H, s), 3,88-3,91 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 5,21 (2H, br s), 7,27 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 497.

Ejemplo 254 5-(6-((4-(Dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **337**

2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxaldehído **10** se hizo reaccionar con dimetilpiperidin-4-il-amina usando condiciones estándar de aminación reductora. El sólido crudo resultante fue triturado con éter dietílico para dar [1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]dimetilamina como un sólido blanquecino (45% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue purificado por cromatografía dirigida por masa (20% de rendimiento) para dar el

compuesto **337**. NMR (CDCl3, 400 MHz), 1,60-1,65 (2H, m), 1,83-1,86 (2H, d, J 12,2), 2,11-2,17 (3H, m), 2,32 (6H, s), 3,04 (2H, d, J 11,4), 3,83 (2H, s), 3,88-3,91 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 5,24 (2H, br s), 7,27 (1H, br s), 7,27 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 455.

Ejemplo 255 5-(6-((Metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **338**

2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxaldehído **10** se hizo reaccionar con N,N-dimetil-3-aminopirrolidina usando condiciones estándar de aminación reductora. El aceite crudo resultante (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)metil(1-metilpirrolidin-3-il)-amina se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue purificado por cromatografía dirigida por masa (14% de rendimiento) para dar el compuesto **338**. NMR (CDCl3, 400 MHz), 1,83-1,90 (1H, m), 2,06-2,12 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,57-2,62 (2H, m), 2,58-2,65 (1H, m), 2,72 (1H, t, J = 9,2), 3,30-3,35 (1H, m), 3,80-3,88 (2H, m), 3,88-3,94 (4H, m), 4,03-4,09 (4H, m), 5,22 (2H, br s), 7,28 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 441.

Ejemplo 256 5-(6-(((1-Ciclopropilpiperidin-4-il)(metil)amino)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **339**

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)metilamina se hizo reaccionar con 1-ciclopropiltetrahidro-4(1H)piridinona usando condiciones estándar de aminación reductora. El sólido crudo resultante fue triturado con éter dietílico y metanol para dar (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)metilamina como un sólido (57% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-

12 MAR 2008 CHILE

ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue purificado por cromatografía dirigida por masa (18% de rendimiento) para dar el compuesto **339**. NMR (CDCl3, 400 MHz), 0,39-0,47 (4H, m), 1,58-1,66 (3H, m), 1,83 (2H, d, J = 12,1), 2,19 (2H, t, J = 9,9), 2,36 (3H, s), 2,54-2,58 (1H, m), 3,13 (2H, d, J = 11,5), 3,88-3,92 (6H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 5,22 (2H, br s), 7,27 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 481.

Ejemplo 257 5-(6-((4-Aminopiperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **340**

2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxaldehído **10** se hizo reaccionar con 4-(N-BOC-amino)-piperidina usando condiciones estándar de aminación reductora. El aceite crudo resultante fue triturado con éter dietílico y metanol para dar ter-butil éster del ácido [1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidin-4-il]-carbámico como un sólido (71% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue triturado con éter dietílico y metanol para dar el compuesto **340** como un sólido blanquecino (18% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 1,43-1,48 (2H, m), 1,84 (2H, d, J = 10,3), 2,19 (2H, t, J = 11,3), 2,70-2,73 (1H, m), 2,93-2,96 (2H, m), 3,83 (2H, s), 3,88-3,91 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 5,21 (2H, br s), 7,27 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 427.

Ejemplo 258 5-(6-((3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **341**

2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carboxaldehído **10** se hizo reaccionar con 3-(dimetilamino)-pirrolidina usando condiciones estándar de aminación reductora. El aceite crudo resultante fue triturado con éter dietílico y

12 MAR 2008 CHILE PATENTES

metanol para dar [1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]-pirimidin-6-ilmetil)pirrolidin-3-il]dimetilamina como un sólido (61% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue triturado con éter dietílico y metanol para dar el compuesto **341** como un sólido blanquecino (86% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 1,76-1,82 (1H, m), 2,20-2,10 (1H, m), 2,23 (6H, s), 2,48 (2H, dd, J = 7,4 y 8,5), 2,66-2,17 (2H, m), 2,81-2,95 (3H, m), 3,88-3,90 (4H, m), 3,90-3,99 (2H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 5,23 (2H, br s), 7,28 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 441.

Ejemplo 259 5-(6-((Metil(piperidin-4-il)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **342**

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)metilamina se hizo reaccionar con 4-oxo-1-piperidina-carboxilato de 1-ter-butilo usando condiciones estándar de aminación reductora. El sólido crudo resultante fue triturado con éter dietílico para dar ter-butil éster del ácido 4-[(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)metilamino]-piperidina-1-carboxílico como un sólido blanquecino (72% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue agitado en una solución de HCl 2N (5 ml) y metanol (5 ml) durante la noche, antes de evaporar al vacío la solución para eliminar el metanol y basificar la solución ácida con K_2CO_3 acuoso saturado. El sólido resultante fue filtrado y lavado con éter dietílico para dar el compuesto **342** como un sólido (52% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 1,48-1,55 (3H, m), 1,86 (2H, d, J = 12,7), 2,38 (3H, s), 2,58-2,64 (3H, m), 3,18 (2H, d, J = 12,2), 3,88-3,91 (4H, m), 3,94 (2H, s), 4,03-4,06 (4H, m), 5,23 (2H, br s), 7,28 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 441.

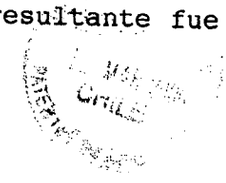
Ejemplo 260 5-(6-(((1-(2-Metoxietil)piperidin-4-il)(metil)-amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **343**

A una solución de 4-piperidona monohidrato sal clorhidrato (2,2 g, 14,32 mmoles, 1 eq) en acetonitrilo, se agregó 2-bromoetilmetil éter (5,9 ml, 28,6 mmoles, 2 eq) y K_2CO_3 (2 eq), y se calentó a reflujo durante la noche. La reacción fue extraída con diclorometano (50 ml), lavada con agua (2 x 50 ml), secada ($MgSO_4$) y evaporada al vacío, para dar 1-(2-metoxi-etil)piperidin-4-ona como un aceite de color amarillo.

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)metilamina se hizo reaccionar con 1-(2-metoxi-etil)piperidin-4-ona usando condiciones estándar de aminación reductora. El sólido crudo resultante fue triturado con éter dietílico y metanol para dar (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-metilamina como un sólido blanquecino (32% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue triturado con éter dietílico y metanol para dar el compuesto **343** como un sólido (43% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 0,95-0,99 (2H, m), 1,68-1,77 (2H, m), 1,81-1,84 (2H, m), 2,02 (2H, t, J = 10,3), 2,37 (3H, s), 2,50-2,59 (3H, m), 3,06 (2H, d, J = 11,5), 3,37 (3H, s), 3,88-3,91 (4H, m), 3,93 (2H, s), 4,03-4,06 (4H, m), 5,23 (2H, br s), 7,26 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 499.

Ejemplo 261 5-(6-((Metil(1-propilpiperidin-4-il)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **344**

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)metilamina se hizo reaccionar con 1-propilpiperidin-4-ona usando condiciones estándar de aminación reductora. El sólido crudo resultante fue triturado con éter dietílico y metanol para



dar (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-metil(1-propilpiperidin-4-il)amina como un sólido (30% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue triturado con éter dietílico y metanol para dar el compuesto **344** como un sólido (77% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 0,92 (3H, t, J = 7,3), 1,49-1,56 (2H, m), 1,64-1,72 (2H, m), 1,82-1,86 (2H, m), 1,93 (2H, t, J = 11,3), 2,29 (2H, dd, J = 7,7 y 7,9), 2,37 (3H, s), 2,50-2,56 (1H, m), 3,03 (2H, d, J = 11,6), 3,88-3,91 (4H, m), 3,93 (2H, s), 4,03-4,06 (4H, m), 5,22 (2H, br s), 7,27 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 483.

Ejemplo 262 5-(6-(((1-Ciclohexilpiperidin-4-il)(metil)amino)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **345**

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)metilamina se hizo reaccionar con 1-ciclohexiltetrahidro-4(1H)-piridinona usando condiciones estándar de aminación reductora. El sólido crudo resultante fue triturado con éter dietílico y metanol para dar (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)metilamina como un sólido (72% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue triturado con éter dietílico y metanol para dar el compuesto **345** como un sólido (76% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 1,06-1,21 (5H, m), 1,51-1,57 (3H, m), 1,74-1,81 (6H, m), 2,12-2,18 (3H, m), 2,24 (3H, s), 2,41-2,47 (1H, m), 2,94-2,96 (2H, m), 3,84 (4H, t, J = 4,4), 3,87 (2H, s), 3,99 (4H, t, J = 4,4), 5,26 (2H, s), 7,21 (1H, s), 9,25 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 523.

Ejemplo 263 5-(6-(((1-Isobutilpiperidin-4-il)(metil)amino)-

metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **346**

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)metilamina se hizo reaccionar con 1-(2-metilpropil)-4-piperidona usando condiciones estándar de aminación reductora. El sólido crudo resultante fue triturado con éter dietílico y metanol para dar (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-isobutilpiperidin-4-il)metilamina como un sólido (48% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue triturado con éter dietílico y metanol para dar el compuesto **346** como un sólido (60% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 0,91 (6H, d, J = 6,6), 1,587-1,70 (2H, m), 1,71-1,79 (3H, m), 1,89 (2H, t, J = 11,7), 2,07 (2H, d, J = 7,3), 2,37 (3H, s), 2,48-2,54 (1H, m), 2,96 (2H, d, J 11,6), 3,88-3,90 (4H, m), 3,93 (2H, s), 4,03-4,06 (4H, m), 5,22 (2H, br s), 7,27 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 497.

Ejemplo 264 5-(6-(((1-Etilpiperidin-4-il)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **347**

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)metilamina se hizo reaccionar con 1-etil-4-piperidona usando condiciones estándar de aminación reductora. El sólido crudo resultante fue triturado con una pequeña cantidad de éter dietílico y metanol para dar (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-etilpiperidin-4-il)metilamina como un sólido (50% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue triturado con éter dietílico y metanol para dar el compuesto **347** como un sólido (75% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 1,10 (3H, t, J = 7,2), 1,56-1,73 (2H, m), 1,84-1,95 (4H, m), 2,38



(3H, s), 2,42 (2H, q, J = 7,0), 2,51-2,58 (1H, m), 3,06 (2H, d, J = 11,8), 3,88-3,91 (4H, m), 3,93 (2H, s), 4,03-4,06 (4H, m), 5,21 (2H, br s), 7,27 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 469.

Ejemplo 265 4-Metil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **348**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina (300 mg), preparada de acuerdo con el Procedimiento General B-3, fue acoplada con 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))pirimidin-2-ilamina mediante el Procedimiento General A, para proporcionar 36,1 mg del compuesto **348**. MS (Q1) 505,2 $(M)^+$.

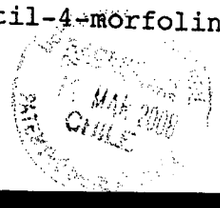
Ejemplo 266 (S)-1-(4-((2-(2-Amino-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona **349**

1-[4-(2-Cloro-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]-pirimidin-6-ilmetil)piperazin-1-il]-2-hidroxipropan-1-ona (200 mg) fue acoplada con 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))pirimidina-2-ilamina mediante el Procedimiento General A, para proporcionar 20 mg del compuesto **349**. MS (Q1) 513,2 $(M)^+$.

Ejemplo 267 1-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona **350**

La sal de HCl cruda de 5-(7-metil-4-morfolino-6-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (74 mg) se hizo reaccionar con 50 mg de ácido 2-(metil-sulfonil)acético mediante el Procedimiento General B, para dar 54,6 mg del compuesto **350** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 547,2 (M)+.

Ejemplo 268 (1-Aminociclopropil)(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-



piperazin-1-il)metanona **351**

La sal de HCl cruda de 5-(7-metil-4-morfolino-6-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (74 mg) se hizo reaccionar con 70 mg de ácido 1-(ter-butoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxílico mediante el Procedimiento General B, después se trató con TFA y se purificó por HPLC de fase inversa, para proporcionar 89,1 mg del compuesto **351** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 510,3 (M)+.

Ejemplo 269 2-Amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona **352**

La sal de HCl cruda de 5-(7-metil-4-morfolino-6-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (74 mg) se hizo reaccionar con 70 mg de ácido 2-(ter-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico mediante el Procedimiento General B, después se trató con TFA y se purificó por HPLC de fase inversa, para proporcionar 71,3 mg del compuesto **352** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 512,3 (M)+.

Ejemplo 270 (R)-2-Amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona **353**

La sal de HCl cruda de 5-(7-metil-4-morfolino-6-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (74 mg) se hizo reaccionar con 60 mg de Boc-D-Alanina mediante el Procedimiento General B, después se trató con TFA y se purificó por HPLC de fase inversa, para proporcionar 33,7 mg del compuesto **353** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 498,3 (M)+.

Ejemplo 271 (S)-2-Amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona **354**

La sal de HCl cruda de 5-(7-metil-4-morfolino-6-



(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (74 mg) se hizo reaccionar con 60 mg de Boc-L-Alanina mediante el Procedimiento General B, después se trató con TFA y se purificó por HPLC de fase inversa, para proporcionar 52,7 mg del compuesto **354** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 498,3 (M)+.

Ejemplo 272 1-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona **355**

La sal de HCl cruda de 5-(7-metil-4-morfolino-6-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (74 mg) se hizo reaccionar con 40 mg de ácido 2-(dimetil-amino)acético mediante el Procedimiento B, para dar 38,2 mg del compuesto **355** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 512,3 (M)+.

Ejemplo 273 2-Amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-etanona **356**

La sal de HCl cruda de 5-(7-metil-4-morfolino-6-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (74 mg) se hizo reaccionar con 60 mg de Boc-glicina mediante el Procedimiento General B, después se trató con TFA y se purificó por HPLC de fase inversa, para proporcionar 45,3 mg del compuesto **356** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 484,3 (M)+.

Ejemplo 274 1-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona **357**

La sal de HCl cruda de 5-(7-metil-4-morfolino-6-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina (74 mg) se hizo reaccionar con 40 mg de ácido 2-hidroxi-2-metil-propanoico mediante el Procedimiento General B, para dar 58,3 mg

MAR 2008 CHILE

del compuesto **357** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 513,3 (M)+.

Ejemplo 275 5-(7-Metil-4-morfolino-6-(piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **358**

4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (75 mg) fue tratado con TFA y purificado por HPLC de fase inversa, para dar 74,4 mg del compuesto **358**. MS (Q1) 427,2 (M)+.

Ejemplo 276 5-(6-((4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-3-amina **359**

A una solución de 3-amino-5-bromopiridina (300 mg) en diclorometano (20 ml) se agregó dicarbonato de di-ter-butilo (832 mg) y dimetilaminopiridina (11 mg), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla fue sometida a partición entre diclorometano (30 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica fue lavada con solución salina (2 x 40 ml), secada ($MgSO_4$) y reducida al vacío, para dar (5-bromopiridin-3-il)imidodicarbonato de di-ter-butilo.

A una solución de (5-bromopiridin-3-il)imidodicarbonato de di-ter-butilo (413 mg) en DMSO (8 ml), se agregó bispinacolatodiboro (450 mg), acetato de potasio (326 mg) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (45 mg), y la reacción fue agitada a 80°C por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción fue extinguida con agua (20 ml) y extraída con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$) y reducidas al vacío para dar 3-di-ter-butilimidodicarbonato-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)piridina.

3-Di-ter-butilimidodicarbonato-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina se hizo reaccionar con 2-cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno-[2,3-d]pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **359**.

Ejemplo 277 5-(6-((4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-nitropiridin-2-amina **360**

4-(2-Cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina (100 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (0,24 g, 0,9 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General de Suzuki, para proporcionar el compuesto **360** (18 mg) después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 535 (M)+.

Ejemplo 278 N,3-Dimetil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **361**

A una solución de 2-amino-5-bromo-3-metilpiridina (500 mg) en THF (5 ml), se agregó bis(trimetilsilil)amida de sodio (5,35 ml de una solución 1M en THF) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 15 minutos. Enseguida se agregó dicarbonato de di-ter-butilo (554 mg) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción fue extinguida con agua (30 ml) y extraída con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas fueron lavadas con solución salina (2 x 40 ml), secadas ($MgSO_4$), reducidas al vacío y purificadas en sílice, para dar ter-butil éster del ácido (5-bromo-3-metilpiridin-2-il)-carbámico.

A una solución de ter-butil éster del ácido (5-bromo-3-metilpiridin-2-il)carbámico (409 mg) en THF (20 ml) se agregó hidruro de sodio (68 mg), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 20 minutos. Enseguida se agregó yodometano (0,11 ml) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción fue extinguida con agua (30 ml) y extraída con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas fueron lavadas con solución salina (2 x 40 ml), secadas ($MgSO_4$) y reducidas al vacío, para dar ter-butil éster del ácido (5-bromo-3-metil-

piridin-2-il)metilcarbámico como un aceite de color amarillo.

A una solución de ter-butil éster del ácido (5-bromo-3-metilpiridin-2-il)metilcarbámico como un aceite de color amarillo (354 mg) en DMSO (5 ml), se agregó bispinacolatodiboro (476 mg), acetato de potasio (345 mg) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (48 mg), y la reacción fue agitada a 80°C por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción fue extinguida con agua (20 ml) y extraída con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$), reducidas al vacío y purificadas en sílice, para dar ter-butil éster del ácido metil[3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]-carbámico como un sólido blanco.

ter-Butil éster del ácido metil[3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbámico se hizo reaccionar con 2-cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il-metil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **361**. NMR: ($CDCl_3$): 2,54-2,58 (4 H, m), 2,72 (3 H, s), 3,04-3,07 (3 H, m), 3,18-3,21 (4 H, m), 3,72 (2 H, s), 3,78-3,80 (4 H, m), 3,85-3,88 (4 H, m), 4,40 (1 H, s, NH), 7,031 (1 H, s, Ar), 8,16 (1 H, s, Ar) y 9,09 (1 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 518,24.

Ejemplo 279 (5-(6-((4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanol **362**

A una solución de 5-bromopiridina-2-carbaldehído (300 mg) en metanol (10 ml) se agregó borohidruro de sodio (61 mg), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 72 horas. La reacción fue extinguida con solución acuosa saturada de carbonato de sodio (20 ml) y agua (20 ml), y extraída con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$) y reducidas al vacío para dar (5-bromopiridin-2-il)metanol como un sólido blanco.

A una solución de (5-bromopiridin-2-il)metanol (300 mg)

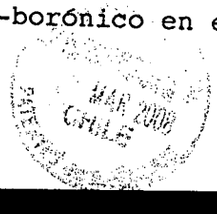
en diclorometano (20 ml) se agregó imidazol (217 mg) y cloruro de ter-butildifenilsililo (0,41 ml), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción fue extinguida con agua (20 ml) y extraída con diclorometano (2 x 30 ml). Las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$) y reducidas al vacío, para dar 5-bromo-2-(ter-butildifenilsilaniloximetil)piridina como un aceite.

A una solución de 5-bromo-2-(ter-butildifenil-silaniloximetil)piridina (640 mg) en DMSO (5 ml), se agregó bispinacolatodiboro (610 mg), acetato de potasio (442 mg) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (61 mg), y la reacción fue agitada a 80°C por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción fue extinguida con agua (20 ml) y extraída con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$), reducidas al vacío y purificadas en sílice, para dar 2-(ter-butildifenilsilaniloximetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxa-borolan-2-il)piridina como un aceite incoloro.

2-(ter-Butildifenilsilaniloximetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina se hizo reaccionar con 2-cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **362**. NMR: ($CDCl_3$): 2,58-2,60 (4 H, m), 2,73 (3 H, s, Me), 3,20-3,22 (4 H, m), 3,75 (2 H, s), 3,81-3,84 (4 H, m), 3,90-3,92 (4 H, m), 4,76 (2 H, s, NH2), 6,92 (1 H, s, Ar), 7,25 (1 H, d, J 8,3, Ar), 8,61 (1 H, d, J 8,3, Ar) y 9,51 (1 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 505,14.

Ejemplo 280 4-(2-(4-Metilpiridin-3-il)-6-((4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina **363**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 4-metil-3-borónico en el Procedimiento General A. La purificación



en sílice proporcionó el compuesto **363**. NMR: ($CDCl_3$): 2,63 (3 H, s, Me), 2,65-2,69 (4 H, m), 2,82 (3 H, s, Me), 3,29-3,31 (4 H, m), 3,85 (2 H, s, CH2), 3,88-3,90 (4 H, m), 3,95-3,97 (4 H, m), 7,20 (2 H, s, Ar), 8,50-8,51 (1 H, m, Ar) y 9,10 (1 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 489,12.

Ejemplo 281 4-(2-(5-Metilpiridin-3-il)-6-((4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina **364**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 5-metil-3-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **364**. NMR: ($CDCl_3$): 2,36 (3 H, s, Me), 2,57-2,60 (4 H, m), 2,73 (3 H, s, Me), 3,20-3,23 (4 H, m), 3,75 (2 H, s), 3,81-3,85 (4 H, m), 3,90-3,92 (4 H, m), 7,09 (1 H, s, Ar), 8,41 (1 H, s, Ar), 8,43 (1 H, s, Ar) y 9,36 (1 H, s,Ar). MS: (ESI+): MH+ = 489,09.

Ejemplo 282 N-Etil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **365**

A una solución de 2-(BOC-amino)-5-bromopiridina (500 mg) en THF (20 ml) a 0°C se agregó hidruro de sodio (88 mg), y la reacción fue agitada por 20 minutos. Enseguida se agregó yodoetano (0,18 ml) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción fue extinguida con agua (20 ml) y extraída con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$) y reducidas al vacío, para dar ter-butil éster del ácido (5-bromopiridin-2-il)etilcarbámico como un sólido blanco.

A una solución de ter-butil éster del ácido (5-bromo-piridin-2-il)etilcarbámico como un sólido blanco (706 mg) en DMSO (8 ml), se agregó bispinacolatodiboro (953 mg), acetato de potasio (691 mg) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (96 mg), y la reacción fue agitada a 80°C por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción fue extinguida con agua (20 ml) y extraída



con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$), reducidas al vacío y purificadas en sílice, para dar ter-butil éster del ácido etil[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbámico como un aceite incoloro.

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina se hizo reaccionar con ter-butil éster del ácido etil[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbámico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **365**. NMR: ($CDCl_3$): 1,31 (3 H, t, J 7,2, Me), 2,65-2,68 (4 H, m), 2,82 (3 H, s, Me), 3,28-3,31 (4 H, m), 3,38-3,44 (2 H, m, CH_2), 3,81 (2 H, s, CH_2), 3,88-3,90 (4 H, m), 3,94-3,97 (4 H, m), 4,71-4,74 (1 H, m, NH), 6,45 (1 H, d, J 8,7, Ar), 7,12 (1 H, s, Ar), 8,46 (1 H, dd, J 8,7 y 2,3, Ar) y 9,19 (1 H, d, J 2,3, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 518,22.

Ejemplo 283 5-(6-((4-((2-Metoxietil)(metil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **366**

2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxaldehído se hizo reaccionar con (2-metoxietil)metil-piperidin-4-ilamina usando condiciones estándar de aminación reductora, para dar [1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidin-4-il]-(2-metoxietil)metilamina como un sólido, que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue triturado con éter dietílico y metanol, para dar el compuesto **366** como un sólido blanquecino (53% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 1,59-1,70 (2H, m), 1,78-1,81 (2H, m), 2,10 (2H, t, J = 12,3), 2,37 (3H, s), 2,42-2,48 (1H, m), 2,70 (2H, t, J = 5,9), 3,07 (2H, d, J = 11,3), 3,41 (3H, s), 3,49-3,54 (2H, m), 3,78 (2H, s),

MAY 2006

3,92-3,94 (4H, m), 3,97-4,00 (4H, m), 4,67 (2H, br s), 6,60 (1H, d, J = 8,9), 7,13 (1H, s), 8,51 (1H, dd, J = 8,6 y 2,2), 9,20 (1H, d, J = 1,6). MS: (ESI+): MH+ = 498.

Ejemplo 284 5-(6-((4-((2-Metoxietil)(metil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-N-metilpiridin-2-amina **367**

A una solución de 2-(BOC-amino)-5-bromopiridina (3,06 g) en THF (50 ml) se agregó hidruro de sodio (538 mg), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 20 minutos. Enseguida se agregó yodometano (0,84 ml) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción fue extinguida con agua (30 ml) y extraída con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$) y reducidas al vacío, para dar ter-butil éster del ácido (5-bromopiridin-2-il)-metilcarbámico como un aceite.

A una solución de ter-butil éster del ácido (5-bromo-piridin-2-il)metilcarbámico (3.286 g) en THF (50 ml) a -78°C, se agregó n-butil litio (5,15 ml de una solución 2,5 M en hexanos). Después de agitar a -78°C por 20 minutos, se agregó borato de triisopropilo (5,31 ml). La reacción fue entibiada a -45°C en 4 horas y después se agregó neopentilglicol (1,19 g). La reacción fue entibiada hasta temperatura ambiente durante 16 horas, después fue extinguida con hielo/agua (70 ml) y extraída con diclorometano (3 x 40 ml). Las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$), reducidas al vacío y purificadas en sílice, para dar ter-butil éster del ácido metil[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbámico como un sólido blanquecino.

2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxaldehído se hizo reaccionar con (2-metoxietil)metil-piperidin-4-ilamina usando condiciones estándar de aminación reductora, para dar [1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-

d]pirimidin-6-ilmetil)piperidin-4-il]-(2-metoxietil)metilamina como un sólido, que se hizo reaccionar con ter-butil éster del ácido metil[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]carbámico de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue triturado con éter dietílico para dar el compuesto **367** como un sólido blanquecino (35% de rendimiento). NMR (DMSO, 400 MHz), 1,38-1,50 (2H, m), 1,60-1,66 (2H, m), 1,97-2,03 (2H, m), 2,09 (2H, s), 2,19 (3H, s), 2,24-2,33 (1H, m), 2,55 (2H, dd, J= 7,8 y 6,2), 2,84 (3H, d, J = 4,8), 2,88-2,94 (2H, m), 3,31-3,36 (2H, m), 3,71 (2H, s), 3,75-3,79 (4H, m), 3,86-3,89 (4H, m), 6,50 (1H, d, J = 8,8), 6,90-6,94 (1H, m), 7,43 (1H, s), 8,26 (1H, dd, J = 8,8 y 2,3), 9,00 (1H, d, J = 2,1). MS: (ESI+): MH+ = 512.

Ejemplo 285 5-(6-((4-((2-Metoxietil)(metil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-N-metil-pirimidin-2-amina **368**

A una solución de ter-butil éster del ácido [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-carbámico (457 mg, 1,43 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano anhidro a 0°C, se agregó hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 69 mg, 1,7 mmol, 1,3 eq) y se agitó por 20 minutos a 0°C, antes de agregar yodometano (134 µl, 2,1 mmoles, 1,5 eq) y agitar a temperatura ambiente durante la noche. La solución fue extraída con acetato de etilo (20 ml) lavando con agua (20 x 20 ml), antes de secar sobre $MgSO_4$ y evaporar. El sólido de color naranja resultante (ter-butil éster del ácido metil[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]carbámico) se usó crudo.

2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxaldehído se hizo reaccionar con (2-metoxietil)metil-piperidin-4-ilamina usando condiciones estándar de aminación reductora, para dar [1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-

d]pirimidin-6-ilmetil)piperidin-4-il]-(2-metoxietil)metilamina como un sólido, que se hizo reaccionar con ter-butil éster del ácido metil[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]carbámico de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue purificado por cromatografía dirigida por masa, para dar el compuesto **368** como un sólido blanquecino (14% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 1,59-1,62 (2H, m), 1,64-1,67 (2H, m), 2,04-2,07 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,37-2,42 (1H, m), 2,66-2,69 (2H, m), 3,02-3,05 (2H, m), 3,10 (3H, d, J = 4,8), 3,37 (3H, s), 3,48-3,51 (2H, m), 3,74 (2H, s), 3,87-3,89 (4H, m), 3,93-3,95 (4H, m), 5,33-5,34 (1H, m), 7,10 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 513.

Ejemplo 286 N-Metil-5-(6-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **369**

Siguiendo los procedimientos generales divulgados aquí, se preparó el compuesto **369**. MS: (ESI+): MH+ = 469,6.

Ejemplo 287 4-Metil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **370**

A una solución de 2-amino-5-bromo-4-metilpiridina (300 mg) en diclorometano (10 ml), se agregó dimetilaminopiridina (10 mg) y dicarbonato de di-ter-butilo (770 mg) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción fue extinguida con agua (20 ml) y extraída con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$), reducidas al vacío y purificadas en sílice, para dar (5-bromo-4-metilpiridin-2-il)imidodicarbonato de di-ter-butilo como un aceite de color amarillo que solidificó al dejarlo reposar.

A una solución de (5-bromo-4-metilpiridin-2-il)imido-dicarbonato de di-ter-butilo (564 mg) en DMSO (8 ml), se agregó bis-pinacolatodiboro (592 mg), acetato de potasio (429 mg) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (60 mg), y la reacción fue calentada a 80°C por 16

horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue vertida en agua y el producto fue extraído con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$), reducidas al vacío y purificadas en sílice, para dar 2-di-ter-butilimidodicarbonato-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)piridina como un aceite.

2-Di-ter-butilimidodicarbonato-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina se hizo reaccionar con 2-cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **370**. NMR: ($CDCl_3$): (400 MHz, CDCl3): 2,51 (3 H, s, Me), 2,57-2,59 (4 H, m), 2,72 (3 H, s, Me), 3,19-3,20 (4 H, m), 3,73 (2 H, s, CH2), 3,78-3,80 (4 H, m), 3,82-3,84 (4 H, m), 2,21 (2 H, s, NH2), 6,31 (1 H, s, Ar), 7,06 (1 H, s, Ar) y 8,65 (1 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ 504,18.

Ejemplo 288 4-(2-(5,6-Dimetilpiridin-3-il)-6-((4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-morfolina **371**

A una solución de 2,3-lutidina (0,51 ml) en ácido sulfúrico fumante (10 ml) a 155°C, se agregó bromo (0,3 ml) gota a gota en 2 horas. Enseguida, la mezcla de reacción se calentó a 155°C por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue vertida en hielo y el pH fue ajustado a 10 con solución acuosa de hidróxido de sodio. El producto fue extraído con acetato de etilo (3 x 40 ml) y las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$), reducidas al vacío y purificadas en sílice, para dar 5-bromo-2,3-dimetilpiridina como un aceite de color amarillo.

A una solución de 5-bromo-2,3-dimetilpiridina (170 mg) en DMSO (5 ml), se agregó bis-pinacolatodiboro (371 mg), acetato de potasio (269 mg) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (37 mg), y la reacción fue

calentada a 80°C por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue vertida en agua y el producto fue extraído con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$) y reducidas al vacío, para dar 2,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina como un aceite.

2,3-Dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina se hizo reaccionar con 2-cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]-pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **371**. NMR: ($CDCl_3$): (400 MHz, CDCl3): 2,40 (3 H, s, Me), 2,59 (3 H, s, Me), 2,63-2,68 (4 H, m), 2,82 (3 H, s, Me), 3,29-3,31 (4 H, m), 3,84 (2 H, s, CH2), 3,90-3,92 (4 H, m), 3,98-4,00 (4 H, m), 7,17 (1 H, s, Ar), 8,41 (1 H, s, Ar) y 9,35 (1 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ 503,15.

Ejemplo 289 3,4-Dimetil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **372**

A una solución de 2-amino-5-bromo-3,4-dimetilpiridina (300 mg) en diclorometano (10 ml) se agregó dimetilaminopiridina (9 mg) y dicarbonato de di-ter-butilo (717 mg), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción fue extinguida con agua (20 ml) y extraída con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$), reducidas al vacío y purificadas en sílice, para dar (5-bromo-3,4-dimetilpiridin-2-il)imidodicarbonato de di-ter-butilo como un sólido blanco.

A una solución de (5-bromo-3,4-dimetilpiridin-2-il)-imidodicarbonato de di-ter-butilo (597 mg) en DMSO (8 ml), se agregó bispinacolatodiboro (605 mg), acetato de potasio (438 mg) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (61 mg), y la reacción fue agitada a 80°C por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción

[redacted]

fue extinguida con agua (20 ml) y extraída con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$), reducidas al vacío y purificadas en sílice, para dar 2-di-ter-butilimidodicarbonato-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)piridina.

2-Di-ter-butilimidodicarbonato-3,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina se hizo reaccionar con 2-cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **372**. NMR: ($CDCl_3$): (400 MHz, CDCl3): 2,02 (3 H, s, Me), 2,51 (3 H, s, Me), 2,66-2,69 (4 H, m), 2,82 (3 H, s, Me), 3,29-3,32 (4 H, m), 3,81 (2 H, s, CH2), 3,81-3,88 (4 H, m), 3,92-3,95 (4 H, m), 4,53 (2 H, s, NH2), 7,17 (1 H, s, Ar) y 8,45 (1 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ 518,23.

Ejemplo 290 (S)-2-Hidroxi-1-(4-((2-(6-(metilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona **373**

4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (75 mg) se hizo reaccionar con 83 mg de metil(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de ter-butilo mediante el Procedimiento General A. El intermediario crudo fue extraído con acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue concentrada a sequedad y después tratada con TFA para remover los grupos t-butoxicarbonilo. La sal de TFA cruda de N-metil-5-(4-morfolino-6-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina se hizo reaccionar con ácido L-láctico mediante el Procedimiento General B, para dar 44,2 mg del compuesto **373** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 498,3 (M)+.

Ejemplo 291 (S)-2-Hidroxi-1-(4-((2-(6-(metilamino)piridin-3-

[redacted]

il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-propan-1-ona **374**

4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (75 mg) se hizo reaccionar con 83 mg de metil(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de ter-butilo mediante el Procedimiento General A. El intermediario crudo fue extraído con acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue concentrada a sequedad y después tratada con TFA para remover los grupos t-butoxicarbonilo.

La sal de TFA cruda de N-metil-5-(4-morfolino-6-(piperazin-1-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina se hizo reaccionar con ácido L-láctico mediante el Procedimiento General B, para dar 46 mg del compuesto **374** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 498,3 (M)+.

Ejemplo 292 (S)-2-Hidroxi-1-(4-((7-metil-2-(6-(metilamino)-piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)propan-1-ona **375**

4-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (84 mg) se hizo reaccionar con 90 mg de metil(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de ter-butilo mediante el Procedimiento General A. El intermediario crudo fue extraído con acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue concentrada a sequedad y después tratada con TFA para remover los grupos t-butoxicarbonilo.

La sal de TFA cruda de N-metil-5-(7-metil-4-morfolino-6-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina se hizo reaccionar con ácido L-láctico mediante el Procedimiento General B, para dar 56 mg del compuesto **375** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 512,3 (M)+.

Ejemplo 293 3-Cloro-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-

metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **376**

4-(2-Cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina (0,8 g, 1,7 mmol) se hizo reaccionar con 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (0,6 g) de acuerdo con el Procedimiento General de Suzuki, para proporcionar el compuesto **376** (0,8 g) después de la purificación en sílica gel (0-15% de MeOH en CH_2Cl_2). MS (Q1) 524 (M)+.

Ejemplo 294 3-Cloro-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **377**

4-(2-Cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (100 mg) se hizo reaccionar con 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina (83 mg) de acuerdo con el Procedimiento General de Suzuki, para proporcionar el compuesto **377** (22 mg) después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 524 (M)+.

Ejemplo 295 3-Metil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **378**

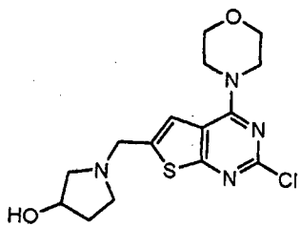
2-Cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidina y ácido 3-metil-2-aminopiridina-borónico se hicieron reaccionar en el Procedimiento General A, acoplamiento de Suzuki, para producir el compuesto **378** con 80% de rendimiento después de la purificación por RP-HPLC. MS (Q1) 504,2 (M)+, pureza 100% por UV 254 nm, 1H NMR (DMSO).

Ejemplo 296 4-Metil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **379**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (225 mg) fue acoplada con 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))pirimidin-2-ilamina mediante el Procedimiento General A, para proporcionar 42 mg del compuesto **379**. MS (Q1) 505,2 $(M)^+$.

Ejemplo 297 1-((2-(2-(Metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)pirrolidin-3-ol **380**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidina-6-carbaldehído (1,1 g, 3,9 mmoles) en 1,2-dicloroetano (20 ml), se agregó pirrolidin-3-ol (5,4 mmoles) y AcOH (3,9 mmoles). Después de agitar la mezcla de reacción por 10 minutos a temperatura ambiente, se agregó $Na(OAc)_3BH$ (4,6 mmoles) y luego la mezcla fue agitada por 72 horas a temperatura ambiente. La reacción fue extinguida por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2. Los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 y concentrados al vacío. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel (0-20% de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar 1-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-metil)pirrolidin-3-ol (0,5 g). MS (Q1) 355 (M)+.

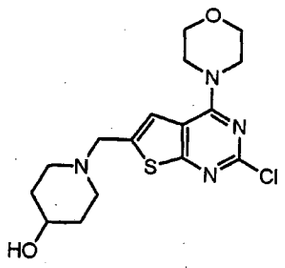


1-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-metil)pirrolidin-3-ol (235 mg, 0,67 mmol) fue utilizado en un acoplamiento de Suzuki con metil(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de ter-butilo (311 mg, 0,93 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General de Suzuki, para proporcionar el compuesto **380** (83 mg) después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 428 (M)+.

Ejemplo 298 1-((2-(2-(Metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ol **381**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidina-6-carbaldehído (1,1 g, 3,9 mmoles) en 1,2-dicloroetano (20 ml), se agregó piperidin-4-ol (5,4 mmoles) y AcOH (3,9

mmoles). Después de agitar la mezcla de reacción por 10 minutos a temperatura ambiente, se agregó $Na(OAc)_3BH$ (4,6 mmoles) y la mezcla fue agitada por 72 horas a temperatura ambiente. La reacción fue extinguida por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2. Los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 y concentrados al vacío. La reacción cruda fue purificada por cromatografía en sílica gel (0-20% de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar 1-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-metil)piperidin-4-ol (0,6 g). MS (Q1) 369 (M)+.



1-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-metil)piperidin-4-ol (187 mg, 0,5 mmol) fue utilizado en un acoplamiento de Suzuki con metil(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de ter-butilo (238 mg, 0,7 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General de Suzuki, para proporcionar el compuesto 381 (53 mg) después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 442 (M)+.

Ejemplo 299 1-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-metilpiperidin-4-ol **382**

A BOC piperidona (2,5 g) en éter seco (50 ml), se agregó lentamente bromuro de metilmagnesio (solución 3,0 M en éter, 4,4 ml). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas y después enfriada, y se le agregaron 15 ml de HCl 2M. La capa de éter fue recogida, lavada con agua y secada ($MgSO_4$), y el solvente fue removido al vacío. El residuo fue purificado usando cromatografía flash para proporcionar ter-butil éster del ácido 4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxílico. La escisión del

grupo BOC se efectuó con HCl 2M en éter para proporcionar 4-metilpiperidin-4-ol.

La reacción de 4-metilpiperidin-4-ol con 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10**, usando condiciones estándar de aminación reductora, proporcionó 1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-4-metil-piperidin-4-ol, que se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **382**. 400 MHz 1H NMR CDCl3: 9,21 (s, 2H, 2xAr): 7,19 (s, 1H, ArH); 5,17 (brs, NH2): 3,95 (t, 4H, 2xCH2, J=4,7Hz); 3,80 (t, 4H, 2xCH2, J=4,7Hz); 3,76 (s, 2H, CH2); 2,60-2,54 (m, 2H, CH2); 2,44 (t, 2H, CH2, J=10,9Hz); 1,69-1,62 (m, 2H, CH2); 1,55 (d, 2H, CH2, J=16,1Hz); 1,20 (s, 3H, Me); 1,12 (s, 1H, OH). LC-MS (m+1) = 442,13.

Ejemplo 300 N-(5-(6-((4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida **383**

5-[6-(4-Metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-2-il]piridin-2-ilamina se hizo reaccionar con exceso de anhídrido acético en DCM y trietilamina a temperatura ambiente durante la noche, para dar el compuesto **383**. (CDCl3): 2,17 (3H, s), 2,56-2,59 (4H, m), 2,73 (3H, s), 3,20-3,23 (4H, m), 3,74 (2H, s), 3,81-3,84 (4H, m), 3,87-3,90 (4H, m), 7,08 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,62 (1H, d), 9,22 (1H, s). (ESI+): MH+ 532,22 (30%).

Ejemplo 301 N-Metil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **384**

A una solución de 2-(BOC-amino)-5-bromopiridina (3,06 g) en THF (50 ml) se agregó hidruro de sodio (538 mg), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 20 minutos. Enseguida se agregó yodometano (0,84 ml) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción fue extinguida con agua (30 ml) y extraída con diclorometano (3 x 30

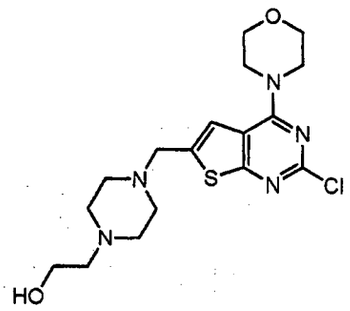
ml). Las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$) y reducidas al vacío, para dar ter-butil éster del ácido (5-bromopiridin-2-il)-metilcarbámico como un aceite.

A una solución de ter-butil éster del ácido (5-bromo-piridin-2-il)metilcarbámico (3.286 g) en THF (50 ml) a -78°C, se agregó n-butil litio (5,15 ml de una solución 2,5 M en hexanos). Después de agitar a -78°C por 20 minutos, se agregó borato de triisopropilo (5,31 ml). La reacción fue entibiada a -45°C en 4 horas y luego se agregó neopentilglicol (1,19 g). La reacción fue entibiada hasta temperatura ambiente durante 16 horas, después fue extinguida con hielo/agua (70 ml) y extraída con diclorometano (3 x 40 ml). Las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$), reducidas al vacío y purificadas en sílice, para dar ter-butil éster del ácido [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxa-borinan-2-il)piridin-2-il]metilcarbámico como un sólido blanquecino, que se hizo reaccionar con 2-cloro-6-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]-pirimidina en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **384**. NMR: ($CDCl_3$): 2,65-2,68 (4 H, m), 2,81 (3 H, s, Me), 3,02 (3 H, d, J 5,2, NMe), 3,28-3,30 (4 H, m), 3,81 (2 H, s), 3,88-3,90 (4 H, m), 3,94-3,97 (4 H, m), 4,78-4,80 (1 H, m, NH), 6,46 (1 H, d, J 8,8, Ar), 7,12 (1 H, s, Ar), 8,48 (1 H, dd, J 2,0 y 8,8, Ar) y 9,21 (1 H, d, J 2,0, Ar). MS: (ESI+): MH+ 504,14.

Ejemplo 302 2-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanol **385**

A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidina-6-carbaldehído (1,1 g, 3,9 mmoles) en 1,2-dicloroetano (20 ml), se agregó 1-(2-hidroxietil)piperazina (0,7 ml, 5,4 mmoles) y AcOH (3,9 mmoles). Después de agitar la mezcla de reacción por 10 minutos a temperatura ambiente, se agregó $Na(OAc)_3BH$ (4,6 mmoles) y enseguida la mezcla fue agitada por 72

horas a temperatura ambiente. La reacción fue extinguida por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2. Los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 y concentrados al vacío. El 2-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)etanol fue purificado por cromatografía en sílica gel (0-20% de MeOH en CH_2Cl_2), para proporcionar 2-(4-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanol (0,8 g). MS (Q1) 398 (M)+.



2-(4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazin-1-il)etanol (175 mg) fue utilizado en un acoplamiento de Suzuki con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)pirimidin-2-amina de acuerdo con el Procedimiento General de Suzuki, para proporcionar el compuesto **385** (20 mg) después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 457 (M)+.

Ejemplo 303 N,N-Dimetil-2-(5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-iloxi)etanamina **386**

A una solución de N,N-dimetiletanolamina (0,36 ml) en THF (15 ml) se agregó hidruro de sodio (145 mg). Después de agitar a temperatura ambiente por 10 minutos, se agregó 5-bromo-2-cloropirimidina (500 mg) y la mezcla fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue extraída con solución acuosa de HCl 2M (30 ml) y lavada con acetato de etilo (30 ml). La capa acuosa fue

basificada con carbonato de sodio y el producto fue extraído con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$) y reducidas al vacío, para dar [2-(5-bromopiridin-2-iloxi)etil]dimetilamina como un sólido blanco.

A una solución de [2-(5-bromopiridin-2-iloxi)etil]-dimetilamina (260 mg) en 1,4-dioxano (10 ml), se agregó bis(tributilestaño) (1,07 ml), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (61 mg) y cloruro de litio (134 mg), y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada a través de Celite lavando con acetato de etilo. El filtrado fue lavado con agua (2 x 20 ml) y solución salina (20 ml), secado ($MgSO_4$), reducido al vacío y purificado por cromatografía en columna, para dar dimetil[2-(5-tributilestananilpiridin-2-iloxi)etil]amina como un aceite de color amarillo.

A una solución de 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina (90 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml), se agregó dimetil[2-(5-tributilestananilpiridin-2-iloxi)etil]amina (184 mg) y bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (83 mg), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Enseguida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (20 ml) y lavada con agua (2 x 20 ml) y solución salina (2 x 20 ml). La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$), reducida al vacío y purificada por cromatografía en columna para dar el compuesto **386**. NMR: ($CDCl_3$): 2,22 (6 H, s, Me), 2,50-2,52 (4 H, m), 2,66-2,69 (5 H, m), 3,13-3,15 (4 H, m), 3,68 (2 H, s, CH2), 3,73-3,76 (4 H, m), 3,81-3,84 (4 H, m), 4,40-4,44 (2 H, m), 7,01 (1 H, s, Ar) y 9,31 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ 563,18.

Ejemplo 304 4-(6-((4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-

(6-fenilpiridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina **387**

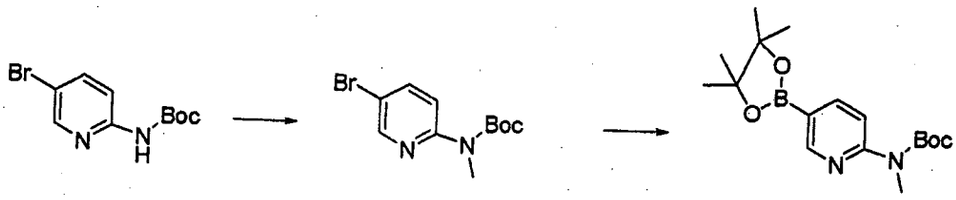
A una solución de 2,5-dibromopiridina (1,00 g) en tolueno (10 ml) y etanol (5 ml), se agregó ácido fenilborónico (515 mg), carbonato de sodio (1,34 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (24 mg), y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción fue extinguida con agua (30 ml) y extraída con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas fueron lavadas con solución salina (40 ml), secadas ($MgSO_4$), reducidas al vacío y purificadas en sílice, para dar 5-bromo-2-fenilpiridina como un sólido blanco.

A una solución de 5-bromo-2-fenilpiridina (500 mg) en 1,4-dioxano (10 ml), se agregó bis(tributilestaño) (2,16 ml), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (123 mg) y cloruro de litio (272 mg), y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada a través de Celite lavando con acetato de etilo. El filtrado fue lavado con agua (2 x 20 ml) y solución salina (20 ml), secado ($MgSO_4$), reducido al vacío y purificado por cromatografía en columna, para dar 2-fenil-5-tributilestananilpiridina como un aceite de color amarillo.

A una solución de 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina (90 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml), se agregó 2-fenil-5-tributilestananilpiridina (180 mg) y bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (84 mg), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Enseguida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (20 ml) y lavada con agua (2 x 20 ml) y solución salina (2 x 20 ml). La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$), reducida al vacío

y purificada por cromatografía en columna para dar el compuesto **387**. NMR: ($CDCl_3$): 2,65-2,69 (4 H, m), 2,82 (3 H, s, Me), 3,28-3,32 (4 H, m), 3,84 (2 H, s, CH_2), 3,90-3,93 (4 H, m), 4,00-4,02 (4 H, m), 7,18 (1 H, s, Ar), 7,45-7,53 (3 H, m, Ar), 7,85 (1 H, d, J 8,5, Ar), 8,09-8,12 (2 H, m, Ar), 8,76 (1 H, d, J 8,5, Ar) y 9,72 (1 H, d, J 1,2, Ar). MS: (ESI+): MH+ 551,14.

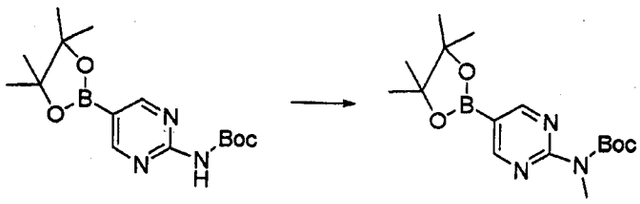
Ejemplo 305 (S)-2-Hidroxi-1-(4-((2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-propan-1-ona **388**



A 10 g de 5-bromopiridin-2-ilcarbamato de ter-butilo, se agregaron 50 ml de DMF y 20 g de carbonato de cesio. Lentamente se agregaron 4 ml de yoduro de metilo a la mezcla de reacción con agitación a temperatura ambiente. La reacción fue monitoreada por TLC hasta que se completó, alrededor de 30 minutos. La mayor parte de la DMF fue concentrada con alto vacío, y la mezcla de reacción fue extraída posteriormente con acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue concentrada y purificada por ISCO, usando una gradiente de 0-30% (H/E) en 25 minutos. Las fracciones que contenían producto fueron concentradas para obtener 9,85 g de un aceite claro. A una solución de 9,5 g de 5-bromopiridin-2-il(metil)carbamato de ter-butilo en 60 ml de DMSO, se agregaron 13 g de bispinacolatodiboro, 9,7 g de KOAc y 1,4 g de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) y la reacción fue calentada a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, se agregó agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada, filtrada y concentrada para dar un aceite de color negro. La mezcla fue purificada por ISCO;



el producto eluye con EtOAc al 12%. Las fracciones puras fueron concentradas para obtener 11,94 g de metil(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de ter-butilo como un sólido blanco cristalino. NMR indica la presencia de 30% en peso de reactivo bispinacolatodiboro residual.



5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilcarbamato de ter-butilo (250 mg) fue tratado con 3 equivalentes de yoduro de metilo y carbonato de cesio a temperatura ambiente por una hora.. La mezcla de reacción cruda fue extraída con acetato de etilo y agua. La capa orgánica inicial fue descartada. La capa acuosa fue acidificada hasta pH 5 y el producto fue extraído del acuoso con acetato de etilo. Esta capa orgánica fue secada con sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para dar 150 mg de metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilcarbamato de ter-butilo crudo.

4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (50 mg) se hizo reaccionar con metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilcarbamato de ter-butilo mediante el Procedimiento General A. Este intermediario crudo fue tratado con TFA por 30 minutos y después evaporado a sequedad.

La sal de TFA cruda de N-metil-5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina se hizo reaccionar con ácido L-láctico mediante el Procedimiento General B, para dar 28,3 mg del compuesto **388** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1)

499,3 (M)+.

Ejemplo 306 (S)-2-Hidroxi-1-(4-((7-metil-2-(2-(metilamino)-pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazin-1-il)propan-1-ona **389**

5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilcarbamato de ter-butilo (250 mg) fue tratado con 3 equivalentes de yoduro de metilo y carbonato de cesio a temperatura ambiente por una hora. La mezcla de reacción cruda fue extraída con acetato de etilo y agua. La capa orgánica inicial fue descartada. La capa acuosa fue acidificada hasta pH 5 y el producto fue extraído del acuoso con acetato de etilo. Esta capa orgánica fue secada con sulfato de magnesio, filtrada y concentrada, para dar 150 mg de metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilcarbamato de ter-butilo crudo.

4-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (50 mg) se hizo reaccionar con metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilcarbamato de ter-butilo mediante el Procedimiento General A. Este intermediario crudo fue tratado con TFA por 30 minutos y después evaporado a sequedad.

La sal de TFA cruda de N-metil-5-(7-metil-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina se hizo reaccionar con ácido L-láctico mediante el Procedimiento General B, para dar 24,5 mg del compuesto **389** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 513,3 (M)+.

Ejemplo 307 5-(6-(1,4'-Bipiperidin-1'-ilmetil)-4-morfolino-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **390**

2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído se hizo reaccionar con 4-piperidinopiperidina usando el Procedimiento General de aminación reductora, para

proporcionar 1'-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)-[1,4']bipiperidinilo, que se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **390**. NMR: ($CDCl_3$):1,45-1,48 (2H, m), 1,52-1,56 (6H, m), 1,79-1,81 (2H, m), 2,02-2,05 (2H, m), 2,25-2,27 (1H, m), 2,53-2,56 (4H, m), (3,06 (2H, d), 3,72 (2H, s), 3,86-3,90 (4H, m), 3,95-3,99 (4H, m), 5,25 (2H, s, br.), 7,10 (1H, s), 9,30 (1H, s). MS ESI m/z 495 (MH+, 100%).

Ejemplo 308 N-Isopropil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **391**

A una solución de 5-bromo-2-cloropirimidina (600 mg) en THF (10 ml) se agregó isopropilamina (5,30 ml), y la reacción se calentó a 65°C por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue vertida en HCl acuoso 2M (30 ml) y lavada con diclorometano (30 ml). La capa acuosa fue basificada con carbonato de sodio y el producto fue extraído con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$) y reducidas al vacío, para dar (5-bromopiridin-2-il)isopropilamina como un sólido blanquecino.

A una solución de (5-bromopiridin-2-il)isopropilamina (490 mg) en 1,4-dioxano (10 ml), se agregó bis(tributilestaño) (2,29 ml), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (131 mg) y cloruro de litio (288 mg), y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada a través de Celite lavando con acetato de etilo. El filtrado fue lavado con agua (2 x 20 ml) y solución salina (20 ml), secado ($MgSO_4$), reducido al vacío y purificado por cromatografía en columna, para dar isopropil(5-tributilestananilpiridin-2-il)amina como un aceite de color amarillo.



A una solución de 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (90 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml), se agregó isopropil(5-tributilestananilpiridin-2-il)amina (173 mg) y bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (84 mg), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Enseguida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (20 ml) y lavada con agua (2 x 20 ml) y solución salina (2 x 20 ml). La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$), reducida al vacío y purificada por cromatografía en columna para dar el compuesto **391**. NMR: ($CDCl_3$): 1,24 (6 H, d, J 7,0, Me), 2,59-2,62 (4 H, m), 2,73 (3 H, s, Me), 3,21-3,24 (4 H, m), 3,78-3,81 (6 H, m), 3,92-3,95 (4 H, m), 4,14-4,19 (1 H, m, CH), 5,19 (1 H, d, J 7,5, NH), 7,21 (1 H, s, Ar) y 9,19 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ 533,48.

Ejemplo 309 N-Etil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **392**

Una solución de 5-bromo-2-cloropirimidina (300 mg) en etilamina (10 ml de una solución 2M en THF) fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue vertida en HCl acuoso 2M (30 ml) y lavada con diclorometano (30 ml). La capa acuosa fue basificada con carbonato de sodio y el producto fue extraído con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas fueron secadas ($MgSO_4$) y reducidas al vacío, para dar (5-bromopiridin-2-il)etilamina como un sólido blanquecino.

A una solución de (5-bromopiridin-2-il)etilamina (364 mg) en 1,4-dioxano (10 ml), se agregó bis(tributilestaño) (1,82 ml), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (104 mg) y cloruro de litio (229 mg), y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo

por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada a través de Celite lavando con acetato de etilo. El filtrado fue lavado con agua (2 x 20 ml) y solución salina (20 ml), secado ($MgSO_4$), reducido al vacío y purificado por cromatografía en columna, para dar etil(5-tributilestananil-piridin-2-il)amina como un aceite de color amarillo.

A una solución de 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina (90 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml), se agregó etil(5-tributilestananilpiridin-2-il)amina (167 mg) y bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (84 mg), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Enseguida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (20 ml) y lavada con agua (2 x 20 ml) y solución salina (2 x 20 ml). La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$), reducida al vacío y purificada por cromatografía en columna para dar el compuesto **392**. NMR: ($CDCl_3$): 1,16 (3 H, t, J 7,0, Me), 2,56-2,59 (4 H, m), 2,72 (3 H, s, Me), 3,19-3,22 (4 H, m), 3,39-3,50 (2 H, m, CH2), 3,72 (2 H, s, CH2), 3,80-3,87 (4 H, m), 4,02-4,08 (4 H, m), 5,23-5,26 (1 H, m), 7,04 (1 H, s, Ar) y 9,19 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ 519,27.

Ejemplo 310 5-(6-((Metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **393**

2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído se hizo reaccionar con 1-metil-4-(metilamino)-piperidina usando el procedimiento general de aminación reductora, para proporcionar (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)metil(1-metilpiperidin-4-il)amina, que se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice



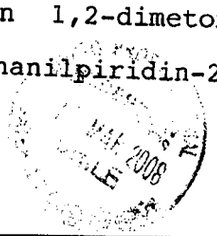
proporcionó el compuesto **393**. NMR: ($CDCl_3$): 1,61-1,64 (2H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 1,91-1,96 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,48-2,52 (1H, m), 2,92 (2H, d), 3,81 (2H, s), 3,85-3,89 (4H, m), 3,92-3,96 (4H, m), 5,23 (2H,s, br.), 7,12 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS ESI m/z 455 (MH+, 100%).

Ejemplo 311 N-Isopropil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **394**

A una solución de 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il-metil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina (90 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml), se agregó isopropil(5-tributilestananilpiridin-2-il)amina (173 mg) y bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (84 mg), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Enseguida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (20 ml) y lavada con agua (2 x 20 ml) y solución salina (2 x 20 ml). La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$), reducida al vacío y purificada por cromatografía en columna para dar el compuesto **394**. NMR: ($CDCl_3$): 1,21 (6 H, d, J 6,5, Me), 2,56-2,59 (4 H, m), 2,73 (3 H, s, Me), 3,19-3,22 (4 H, m), 3,73 (2 H, s), 3,78-3,80 (4 H, m), 3,85-3,87 (4 H, m), 4,08-4,18 (1 H, m), 5,15 (1 H, d, J 7,0, NH), 7,05 (1 H, s, Ar) y 9,19 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ 533,28.

Ejemplo 312 N-Etil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **395**

A una solución de 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (152 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml), se agregó etil(5-tributilestananilpiridin-2-il)amina (283 mg) y bromuro de

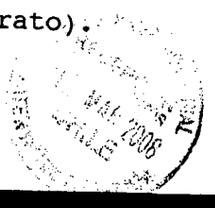


cobre(I)-sulfuro de dimetilo (142 mg), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Enseguida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (20 ml) y lavada con agua (2 x 20 ml) y solución salina (2 x 20 ml). La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$), reducida al vacío y purificada por cromatografía en columna para dar el compuesto **395**. NMR: ($CDCl_3$): 1,21 (3 H, t, J 7,2, Me), 2,59-2,62 (4 H, m), 2,74 (1 H, s, Me), 3,21-3,24 (4 H, m), 3,41-3,50 (2 H, m, CH2), 3,79 (2 H, s), 3,80-3,81 (4 H, m), 3,93-3,96 (4 H, m), 5,23-5,25 (1 H, m, NH), 7,22 (1 H, s, Ar) y 9,20 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ 519,26.

Ejemplo 313 5-(6-((4-(Bencil(metil)amino)piperidin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **396**

A una mezcla de 1-BOC-4-piperidona (505 mg) en 1,2-dicloroetano (10 ml), se agregó N-bencilmetilamina (0,39 ml) seguida por ortoformiato de trimetilo (0,83 ml). Después de 1 hora se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (805 mg). La mezcla de reacción fue agitada por 2 días a temperatura ambiente. Enseguida, la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano, lavada con solución acuosa de bicarbonato de sodio y secada ($MgSO_4$), y el solvente fue removido al vacío para proporcionar ter-butil éster del ácido 4-(bencilmetilamino)piperidina-1-carboxílico.

ter-Butil éster del ácido 4-(bencilmetilamino)-piperidina-1-carboxílico fue disuelto en DCM y metanol, y se agregó HCl 2,0 M en éter. Después de 3 horas, el solvente fue removido al vacío y el residuo fue recristalizado en acetato de etilo/metanol, para proporcionar bencilmetilpiperidin-4-ilamina (sal clorhidrato).



2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído se hizo reaccionar con bencilmetilpiperidin-4-il-amina (sal clorhidrato) usando el procedimiento general de aminación reductora, para proporcionar bencil[1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidin-4-il]-metilamina, que se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **396**. NMR ($CDCl_3$); 1,65-1,73 (2H, m), 1,79-1,83 (2H, m), 2,05-2,09 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,45-2,47 (1H, m), 3,02 (2H, d), 3,60 (2H, s), 3,78 (2H, s), 3,85-3,89 (4H, m), 3,92-3,96 (4H, m), 5,23 (2H, s, br.), 7,12 (1H, s), 7,23-7,24 (1H, m), 7,31-7,33 (4H, m), 9,30 (2H, s). MS ESI m/z 531 (MH+, 100%).

Ejemplo 314 5-(6-((4-((2-Metoxietil)(metil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **397**

2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído se hizo reaccionar con (2-metoxietil)metil-piperidin-4-ilamina usando el procedimiento general de aminación reductora, para proporcionar [1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno-[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidin-4-il]-(2-metoxietil)-metilamina, que se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **397**. NMR ($CDCl_3$); 1,55-1,58 (2H, m), 1,71-1,74 (2H, m), 2,02-2,05 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,41-2,43 (1H, m), 2,62 (2H, t), 3,00 (2H, d), 3,39 (3H, s), 3,46 (2H, t), 3,75 (2H, s), 3,85-3,89 (4H, m), 3,92-3,96 (4H, m), 5,23 (2H,s, br.), 7,12 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS ESI m/z 499 (MH+, 100%).

Ejemplo 315 (R)-1-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona **398**

[redacted]

4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (4,08 g) se hizo reaccionar con 2,79 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General A, para proporcionar 4,38 g de 4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo. 150 mg de este intermediario crudo fueron sometidos al Procedimiento General D, y posteriormente se hizo reaccionar con 84 mg de ácido D-láctico mediante el Procedimiento General B, para dar 28 mg del compuesto **398** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 485,3 (M)+.

Ejemplo 316 (R)-1-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona **399**

4-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (1,49 g) se hizo reaccionar con 985 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General A, para proporcionar 1,62 g de 4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-piperazina-1-carboxilato de ter-butilo. 150 mg de este intermediario crudo fueron sometidos al Procedimiento General D, y posteriormente se hizo reaccionar con 84 mg de ácido D-láctico mediante el Procedimiento General B, para dar 106,3 mg del compuesto **399** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 499,3 (M)+.

Ejemplo 317 (R)-1-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona **400**

4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (2,4 g) se hizo reaccionar con 1,64 g de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina mediante el Procedimiento General A, para proporcionar 2,4 g de 4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo. 150 mg de este intermediario crudo fueron sometidos al procedimiento D, y posteriormente se hizo reaccionar con 84 mg de ácido D-láctico mediante el Procedimiento General B, para dar 102,5 mg del compuesto **400** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 485,2 (M)+.

Ejemplo 318 N-(5-(6-((4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)tiazol-2-il)acetamida **401**

Una suspensión de 2-cloro-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (201 mg, 0,465 mmol), ter-butil éster del ácido (5-tributilestanil-tiazol-2-il)carbámico (341 mg, 0,7 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (27 mg, 0,023 mmol) en DMA anhidra, fue calentada en un horno de microondas a 150°C por 10 minutos. La extracción con acetato de etilo/agua y la purificación en sílice, usando metanol al 10% en acetato de etilo como eluyente, dieron 5-[6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-tiazol-2-ilamina como un sólido blanquecino (84 mg, 36%).

A una solución de 5-[6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-2-il]tiazol-2-il-amina (12 mg, 0,024 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente, se agregó trietilamina (8 µl, 0,053 mmol, 2 eq) y cloruro de acetilo (2 µl, 0,026 mmol, 1,1 eq), y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La solución fue extraída con acetato de etilo (10 ml) lavando con agua (2 x 10 ml), y fue secada sobre $MgSO_4$. El material crudo fue triturado con éter dietílico, para dar el compuesto **401** como un sólido de color amarillo (7 mg, 54% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 2,34 (3H, s), 2,69 (4H, t, J = 4,8), 2,83 (3H, s), 3,22 (4H, t, J = 4,8), 3,89-3,91 (6H, m), 4,03 (4H, t, J = 4,8), 7,33

(1H, s), 8,23 (1H, s), 9,44 (1H, br s). MS: (ESI+): MH+ = 538.

Ejemplo 319 1-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperidin-4-ol **402**

A una solución de nBuLi (2,5 M en hexanos, 2,00 ml) a -50°C, se agregó 2-bromopiridina (780 mg) en éter seco (10 ml). Después de 10 minutos, se agregó una solución etérea de BOC-piperidona (1,16 g) y la mezcla de reacción fue entibiada gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción fue extinguida con solución de cloruro de amonio, extraída con éter y secada ($MgSO_4$), y el solvente fue removido al vacío para proporcionar un aceite que fue purificado usando cromatografía flash, para dar ter-butil éster del ácido 4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico. La escisión del grupo BOC con HCl proporcionó 2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-ol.

La reacción de 2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']-bipiridinil-4'-ol con 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]-pirimidina-6-carbaldehído **10** usando condiciones estándar de aminación reductora, proporcionó 1'-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-2',3',5',6'-tetrahidro-1'H-[2,4']bipiridinil-4'-ol, que se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **402**. 400 MHz 1H NMR CDCl3 9,16 (s, 2H); 8,47 (d, 1H, J = 4,8Hz); 7,70 (t, 1H, J = 7,7Hz); 7,45 (d, 1H, J = 7,9Hz); 7,26 (s, 1H); 7,19 (t, 1H, J = 6,2Hz); 4,00 (t, 4H, J = 4,6Hz); 3,87 (s, 2H); 3,85 (t, 4H, J = 4,7Hz); 2,875 (d, 2H, J = 11,0Hz); 2,63 (t, 2H, J = 11,2Hz); 2,16 (m, 2H); 1,63 (d, 2H, J = 12,6Hz). LC-MS (m+1) = 505,18.

Ejemplo 320 4-(6-((4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-(5-fenilpiridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina **403**

A una solución de 3,5-dibromopiridina (1,00 g) en tolueno (10 ml) y etanol (5 ml), se agregó ácido fenilborónico

(515 mg), carbonato de sodio (1,34 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (24 mg), y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción fue extinguida con agua (30 ml) y extraída con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas fueron lavadas con solución salina (40 ml), secadas ($MgSO_4$), reducidas al vacío y purificadas en sílice, para dar 3-bromo-5-fenilpiridina como un sólido blanco.

A una solución de 3-bromo-5-fenilpiridina (300 mg) en 1,4-dioxano (10 ml), se agregó bis(tributilestaño) (1,30 ml), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (74 mg) y cloruro de litio (163 mg), y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada a través de Celite lavando con acetato de etilo. El filtrado fue lavado con agua (2 x 20 ml) y solución salina (20 ml), secado ($MgSO_4$), reducido al vacío y purificado por cromatografía en columna, para dar 3-fenil-5-tributilestananil-piridina como un aceite de color amarillo.

A una solución de 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina (135 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml), se agregó 3-fenil-5-tributilestananilpiridina (270 mg) y bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (125 mg), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Enseguida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (20 ml) y lavada con agua (2 x 20 ml) y solución salina (2 x 20 ml). La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$), reducida al vacío y purificada por cromatografía en columna para dar el compuesto **403**. NMR: ($CDCl_3$): 3,17 (3 H, s, Me), 3,93-3,95 (4 H, m), 4,13-4,16 (4 H, m), 5,28 (2 H, s, NH), 7,83 (1 H, t, J 7,0, Ar), 7,92

(1 H, s, Ar), 8,26 (2 H, td, J 7,7 y 1,5, Ar), 8,53-8,54 (1 H, m, Ar) y 9,30 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ 497,08.

Ejemplo 321 (S)-5-(6-((4-(2-Hidroxipropanoil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)picolinonitrilo **404**

4-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (75 mg) se hizo reaccionar con éster 6-cianopiridin-3-il-3-borónico mediante el Procedimiento General A. Este intermediario crudo fue sometido al Procedimiento General D, donde la sal de HCl cruda de 5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-piridina-2-carbonitrilo se hizo reaccionar con ácido L-láctico mediante el Procedimiento General B, para dar 7 mg del compuesto **404** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 494,2 (M)+.

Ejemplo 322 (S)-5-(6-((4-(2-Hidroxipropanoil)piperazin-1-il)-metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)picolino-nitrilo **405**

4-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (75 mg) se hizo reaccionar con éster 6-cianopiridin-3-il-3-borónico mediante el Procedimiento General A. Este intermediario crudo fue sometido al Procedimiento General D, donde la sal de HCl cruda de 5-(7-metil-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2-carbonitrilo se hizo reaccionar con ácido L-láctico mediante el Procedimiento General B, para dar 8,6 mg del compuesto **405** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 508,2 (M)+.

Ejemplo 323 (S)-1-(4-((2-(2,4-Dimetoxipirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona **406**

4-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (75 mg) se hizo

reaccionar con ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-il-5-borónico mediante el Procedimiento General A. Este intermediario crudo fue sometido al Procedimiento General D, donde la sal de HCl cruda de 2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido L-láctico mediante el Procedimiento General B, para dar 17,2 mg del compuesto **406** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 544,2 (M)+.

Ejemplo 324 (S)-1-(4-((2-(2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona **407**

4-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (100 mg) se hizo reaccionar con 70 mg de pinacol éster del ácido 2-(dimetilamino)pirimidin-5-il-5-borónico mediante el Procedimiento General A. Este intermediario crudo fue sometido al Procedimiento General D, donde 100 mg de la sal de HCl cruda de N,N-dimetil-5-(7-metil-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]-pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina se hicieron reaccionar con 60 mg de ácido L-láctico mediante el Procedimiento General B, para dar 25,5 mg del compuesto **407** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 527,3 (M)+.

Ejemplo 325 1-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-(tiazol-2-il)piperidin-4-ol **408**

A una solución de tiazol (470 mg) en THF seco (10 ml) a -78°C, se agregó nBuLi (2,5 M en hexanos, 2,21 ml). Después de 30 minutos, se agregó BOC-piperidona (1 g) y la mezcla de reacción fue entibiada gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción fue extinguida con agua, extraída con acetato de etilo y secada ($MgSO_4$), y el solvente fue removido al vacío para proporcionar un aceite que fue purificado usando cromatografía flash, para

proporcionar ter-butil éster del ácido 4-hidroxi-4-tiazol-2-il-piperidina-1-carboxílico. La escisión del grupo BOC con HCl proporcionó 4-tiazol-2-ilpiperidin-4-ol.

La reacción de 4-tiazol-2-ilpiperidin-4-ol con 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10**, usando condiciones estándar de aminación reductora, proporcionó 1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-4-tiazol-2-ilpiperidin-4-ol, que se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **408**. 400 MHz 1H NMR CDCl3 9,30 (s, 2H); 7,76 (d, 1H, J = 3,3Hz); 7,325 (d, 1H, J = 3,3Hz); 7,31 (s, 1H); 5,23 (s, NH2); 4,07-3,90 (m, 8H); 2,92 (d, 2H, J = 11,7Hz); 2,66 (t, 2H); 2,36 (m, 2H); 1,95 (d, 2H, J = 11,6Hz). LC-MS (m+1) = 511,14.

Ejemplo 326 4-(2-(2-Metilpirimidin-5-il)-6-((4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-morfolina **409**

A una solución de 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina (104 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml), se agregó 2-metil-5-tributilestananilpirimidina (180 mg) y bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (96 mg), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Enseguida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (14 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (20 ml) y lavada con agua (2 x 20 ml) y solución salina (2 x 20 ml). La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$), reducida al vacío y purificada por cromatografía en columna para dar el compuesto **409**. NMR: ($CDCl_3$): 2,67-2,70 (4 H, m), 2,82 (3 H, s, Me), 2,84 (3 H, s, Me), 3,30-3,32 (4 H, m), 3,85 (2 H, s, CH2), 3,91-3,92 (4 H, m), 3,98-4,01 (4 H, m), 7,01 (1 H, s, Ar) y 9,58 (2 H, s, Ar).

MS: (ESI+): MH+ = 490,14.

Ejemplo 327 N-Metil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **410**

A una solución de 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina (80 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml), se agregó metil(5-tributilestananilpirimidin-2-il)amina (143 mg) (preparada como se indicó más arriba) y bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (74 mg), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Enseguida se agregó tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0) (10 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (20 ml) y lavada con agua (2 x 20 ml) y solución salina (2 x 20 ml). La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$), reducida al vacío y purificada por cromatografía en columna para dar el compuesto **410**. NMR: ($CDCl_3$): 2,65-2,68 (4 H, m), 2,82 (3 H, s, Me), 3,12 (3 H, d, J 5,1, Me), 3,29-3,31 (4 H, m), 3,82 (2 H, s, CH2), 3,89-3,90 (4 H, m), 3,94-3,96 (4 H, m), 5,30 (1 H, q, J 5,1, NH), 7,14 (1 H, s, Ar) y 9,30 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 505,19.

Ejemplo 328 4-(2-(2-Metilpirimidin-5-il)-6-((4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-morfolina **411**

A una solución de acetamidina clorhidrato (6,0 g) en etanol (20 ml) se agregó etóxido de sodio (20 ml de una solución al 21% en etanol), la mezcla de reacción fue calentada a 50°C y se agregó ácido mucobrómico (6,82 g) en etanol (10 ml). Después de agitar a 50°C por 1 hora, se agregó una porción adicional de etóxido de sodio (10 ml de una solución al 21% en etanol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. Enseguida la mezcla fue filtrada y el filtrado fue reducido al vacío.

Después, el residuo fue tratado con ácido clorhídrico acuoso 2M (30 ml) y se agitó vigorosamente por 30 minutos. El sólido resultante fue filtrado, lavado con agua y secado al aire para dar ácido 5-bromo-2-metilpirimidina-4-carboxílico (1,46 g). Enseguida, esto fue calentado a 175°C por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue purificada por destilación de Kugelrohr para dar 5-bromo-2-metilpirimidina como un sólido blanco (746 mg).

A una solución de 5-bromo-2-metilpirimidina (300 mg) en 1,4-dioxano (10 ml), se agregó bis(tributilestaño) (1,75 ml), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (100 mg) y cloruro de litio (221 mg), y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada a través de Celite lavando con acetato de etilo. El filtrado fue lavado con agua (2 x 20 ml) y solución salina (20 ml), secado ($MgSO_4$), reducido al vacío y purificado por cromatografía en columna, para dar 2-metil-5-tributilestananil-pirimidina como un aceite de color amarillo.

A una solución de 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (100 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml), se agregó 2-metil-5-tributilestananilpirimidina (176 mg) y bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (94 mg), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Enseguida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (13 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (20 ml) y lavada con agua (2 x 20 ml) y solución salina (2 x 20 ml). La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$), reducida al vacío y purificada por cromatografía en columna para dar el compuesto **411**. NMR: ($CDCl_3$): 2,69-2,72 (4 H, m), 2,83 (3 H, s, Me), 2,84 (3 H, s, Me), 3,31-3,34 (4 H, m), 3,90-3,93 (6 H, m), 4,06-4,08 (4

H, m), 7,37 (1 H, Ar) y 9,58 (1 H, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 490,15.

Ejemplo 329 5-(4-Morfolino-6-((4-(tiofen-2-ilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **412**

A 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetiltieno-[2,3-d]pirimidina (150 mg) en DCM anhidro (4 ml) y trietilamina (90 µl), se agregó cloruro de 2-tiofenosulfonilo (101 µl) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante 4 horas. El tratamiento acuoso y la purificación en sílice dieron 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(tiofeno-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]tieno[2,3-d]pirimidina (208 mg), que se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **412**. NMR (DMSO): 2,53-2,58 (4H, m), 3,20-3,23 (4H, m), 3,74-3,77 (4H, m), 3,80 (2H, s), 3,88-3,91 (4H, m), 7,08 (2H, br), 7,30-7,32 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,65-7,67 (1H, m), 8,08-8,10 (1H, m), 9,08 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 559,15 (15%).

Ejemplo 330 5-(6-((4-(Ciclopropilsulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **413**

2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldehído (1,00 g) se hizo reaccionar con 1-piperazina-carboxilato de ter-butilo (0,85 g), usando condiciones estándar de aminación reductora. El tratamiento acuoso y la purificación en sílice dieron ter-butil éster del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-carboxílico (1,61 g).

ter-Butil éster del ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)piperazina-1-carboxílico (1,61 g) fue tratado con un exceso de cloruro de hidrógeno en éter dietílico a temperatura ambiente durante la noche. La remoción de los materiales volátiles y la basificación con cloruro de

hidrógeno y sodio acuoso proporcionaron 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetiltieno[2,3-d]pirimidina (0,90 g).

A 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetiltieno-[2,3-d]pirimidina (187 mg) en DCM anhidro (5 ml) y trietilamina (111 µl), se agregó cloruro de ciclopropanosulfonilo (65 µl) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante 4 horas. El tratamiento acuoso y la purificación en sílice dieron 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(ciclopropano-2-sulfonil)piperazin-1-ilmetil]tieno[2,3-d]pirimidina (159 mg), que se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **413**. NMR (DMSO): 0,90-0,92 (2H, m), 0,97-1,00 (2H, m), 2,53-2,58 (4H, m), 2,60-2,64 (1H, m), 3,20-3,23 (4H, m), 3,74-3,77 (4H, m), 3,80 (2H, s), 3,88-3,91 (4H, m), 7,08 (2H, br), 7,52 (1H, s), 9,08 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 517,22 (50%).

Ejemplo 331 2-(1-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ilsulfonil)-N,N-dimetilacetamida **414**

A hidruro de sodio (suspensión al 60% en peso en aceite mineral, 108 mg) en DMF seca (5 ml), se agregó tioglicolato de metilo (160 µl) gota a gota a 0°C. Después de 30 minutos, se agregó ter-butil éster del ácido 4-metanosulfonilpiperidina-carboxílico (500 mg) como una solución en DMF (1,5 ml), y la mezcla de reacción fue entibiada hasta temperatura ambiente durante 5 horas. El tratamiento acuoso y la purificación en sílice proporcionaron ter-butil éster del ácido 4-metoxi-carbonilmetilsulfanilpiperidina-1-carboxílico (414 mg).

A ter-butil éster del ácido 4-metoxicarbonilmetil-sulfanilpiperidina-1-carboxílico (414 mg) en cloroformo (5 ml), se agregó mCPBA (796 mg) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El tratamiento acuoso y la purificación en sílice dieron ter-butil éster del ácido 4-

metoxicarbonilmetilsulfonil-piperidina-1-carboxílico (254 mg). ter-Butil éster del ácido 4-metoxicarbonilmetilsulfonil-piperidina-1-carboxílico (238 mg) se hizo reaccionar con exceso de una solución de dimetilamina en MeOH (2,0 M, 7 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La remoción de los materiales volátiles proporcionó ter-butil éster del ácido 4-N,N-dimetilamino-carbonilmetilsulfonil-piperidina-1-carboxílico (280 mg), que fue tratado con exceso de solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 M, 3 ml) a temperatura ambiente durante la noche, para dar 4-N,N-dimetilamino-carbonilmetil-sulfonilpiperidina sal de HCl (209 mg).

4-N,N-Dimetilamino-carbonilmetilsulfonilpiperidina sal de HCl (101 mg) se hizo reaccionar con 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (120 mg), usando condiciones estándar de aminación reductora. El tratamiento acuoso y la purificación en sílice proporcionaron 2-[1-(cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)piperidina-4-sulfonil]-N,N-dimetilacetamida (110 mg), que se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **414**. NMR (CDCl3): 1,98-2,08 (2H, m), 2,18-2,28 (4H, m), 3,04 (3H, s), 3,13-3,17 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,45-3,53 (1H, m), 3,85 (2H, s), 3,90-3,93 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 4,08 (2H, s), 5,20 (2H, br), 7,27 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 561,20 (100%).

Ejemplo 332 5-(4-Morfolino-6-((4-(tiazol-2-ilsulfonil)-piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **415**

A ter-butil éster del ácido 4-hidroxipiperidina-1-carboxílico (9,2 g) en diclorometano (170 ml) agitando a 0°C, se agregó cloruro de metanosulfonilo (5,33 ml) y trietilamina (0,24 ml). La mezcla de reacción fue entibiada lentamente hasta temperatura ambiente y agitada durante la noche. La mezcla de

reacción fue sometida a partición entre cloroformo y agua. Los orgánicos combinados fueron lavados con solución salina y secados ($MgSO_4$). El solvente fue removido al vacío para proporcionar 14 g de ter-butil éster del ácido 4-metanosulfonilpiperidina-carboxílico.

A hidruro de sodio (suspensión al 60% en peso en aceite mineral, 108 mg) en DMF seca (5 ml), se agregó 1,3-tiazol-2-tiol (315 mg) a 0°C. Después de 30 minutos, se agregó ter-butil éster del ácido 4-metanosulfonilpiperidinacarboxílico (500 mg) como una solución en DMF (2 ml), y la mezcla de reacción fue entibiada hasta temperatura ambiente durante la noche y luego calentada a 50°C por 3 horas. El tratamiento acuoso y la purificación en sílice proporcionaron ter-butil éster del ácido 4-(tiazol-2-ilsulfanil)piperidina-1-carboxílico (174 mg).

ter-Butil éster del ácido 4-(tiazol-2-ilsulfanil)-piperidina-1-carboxílico (172 mg) fue tratado con mCPBA (311 mg) en cloroformo (5 ml) a temperatura ambiente por 7 horas. La extracción con DCM/$NaHCO_3$ acuoso y la purificación en sílice dieron ter-butil éster del ácido 4-(tiazol-2-ilsulfonil)-piperidina-1-carboxílico (166 mg), que fue tratado con exceso de solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 M, 3 ml) a temperatura ambiente durante la noche, para dar 4-(tiazol-2-sulfonil)piperidina sal de HCl (126 mg).

4-(Tiazol-2-sulfonil)piperidina sal de HCl (124 mg) se hizo reaccionar con 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]-pirimidina-6-carbaldehído **10** (130 mg), usando condiciones estándar de aminación reductora. El tratamiento acuoso, la purificación en sílice y la trituración con acetato de etilo caliente proporcionaron 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4(tiazol-2-sulfonil)piperidin-1-ilmetil]tieno[3,2-d]pirimidina (73 mg), que se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el

compuesto **415**. NMR (CDCl3): 2,03-2,18 (4H, m), 2,18-2,22 (2H, m), 3,12-3,16 (2H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 3,84 (2H, s), 3,90-3,93 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 5,20 (2H, br), 7,26 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=3,0), 8,11 (1H, d, J=3,0), 9,29 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 559,13 (100%).

Ejemplo 333 5-(6-((4-(Metilsulfonilmetilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **416**

A 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetiltieno-[3,2-d]pirimidina (54 mg) en DCM (2 ml) y trietilamina (44 µl), se agregó cloruro de metilsulfonilmetilsulfonilo (45 µl) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante la noche. El tratamiento acuoso y la purificación en sílice dieron 2-cloro-6-(4-metanosulfonilmetanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (35 mg).

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilmetanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-aminopirimidina-5-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó el compuesto **416**. NMR (CDCl3): 2,67-2,70 (4H, m), 3,24 (3H, s), 3,49-3,54 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,90-3,93 (4H, m), 4,03-4,06 (4H, m), 4,42 (2H, s), 5,24 (2H, br s), 7,30 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS (ESI+): MH+ 569,17 (100%).

Ejemplo 334 N-Metil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **417**

A una solución de 5-bromo-2-(metilamino)pirimidina (200 mg) en 1,4-dioxano (10 ml), se agregó bis(tributilestaño) (1,07 ml), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (61 mg) y cloruro de litio (135 mg), y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la

mezcla fue filtrada a través de Celite lavando con acetato de etilo. El filtrado fue lavado con agua (2 x 20 ml) y solución salina (20 ml), secado ($MgSO_4$), reducido al vacío y purificado por cromatografía en columna, para dar metil(5-tributilestanil-pirimidin-2-il)amina como un aceite de color amarillo.

A una solución de 6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il-metil)-2-metilsulfanil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (80 mg) en 1,2-dimetoxietano (10 ml), se agregó metil(5-tributilestanilpirimidin-2-il)amina (143 mg) y bromuro de cobre(I)-sulfuro de dimetilo (74 mg), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Enseguida se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (10 mg) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (20 ml) y lavada con agua (2 x 20 ml) y solución salina (2 x 20 ml). La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$), reducida al vacío y purificada por cromatografía en columna para dar el compuesto **417**. NMR: ($CDCl_3$): 2,59-2,61 (4 H, m), 2,73 (3 H, s, Me), 3,01 (3 H, d, J 5,1, Me), 3,21-3,24 (4 H, m), 3,78-3,81 (6 H, m), 3,93-3,96 (4 H, m), 7,22 (1 H, s, Ar) y 9,21 (2 H, s, Ar). MS: (ESI+): MH+ = 505,20.

Ejemplo 335 4-(6-((4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina **418**

2-Cloro-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina se hizo reaccionar con ácido 2-fluoropiridina-4-borónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice proporcionó 2-(2-fluoropiridin-4-il)-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]-pirimidina.

2-(2-Fluoropiridin-4-il)-6-(4-metanosulfonilpiperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina (107 mg) fue calentada en hidróxido de amonio (90 ml) en un recipiente

presurizado de acero inoxidable sellado a 150°C por 5 días. La extracción con cloroformo y la purificación en sílice proporcionaron el compuesto **418** (57 mg). NMR (CDCl3): 2,67-2,71 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,29-3,33 (4H, m), 3,89 (2H, s), 3,89-3,93 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 4,55 (2H, br s), 7,36 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,65 (1H, d, J=5,3), 8,21 (1H, d, J=5,3). MS (ESI+): MH+ 490,16 (74%).

Ejemplo 336 5-(6-(((1-Isopropilpiperidin-4-il)(metil)amino)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **419**

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)metilamina fue preparada tratando 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** y metilamina al 40% en agua de acuerdo con el Procedimiento General B-4.

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)-(1-isopropilpiperidin-4-il)metilamina fue preparada tratando (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)metilamina y 1-isopropil-4-piperidona de acuerdo con el Procedimiento General B-4.

Una suspensión de (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-isopropilpiperidin-4-il)metilamina (61 mg, 0,144 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina (37 mg, 0,17 mmol), Na_2CO_3 1M (0,5 ml, 0,5 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (10 mg, 0,014 mmol) en acetonitrilo, fue calentada en un horno de microondas a 140°C por 25 minutos. Enseguida, la reacción fue acidificada con HCl (acuoso) 2N y extraída con acetato de etilo, la capa acuosa fue separada y basificada con K_2CO_3 (acuoso saturado) dando como resultado un precipitado. Se purificó en alúmina usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente, para dar el compuesto **419** (11 mg, 16%). NMR (CDCl3, 400 MHz), 1,05 (6H, d, J = 6,8), 1,60-1,69 (2H, m), 1,72-1,76 (2H, m), 2,08-2,15 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,48-2,54

(1H, m), 2,71-2,76 (1H, m), 2,95-3,00 (2H, m), 3,89 (4H, t, J = 4,4), 3,99 (2H, s), 4,05 (4H, t, J = 4,8), 5,2 (2H, s), 7,27 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 483.

Ejemplo 337 5-(6-(((2R,6S)-2,6-Dimetil-4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **420**

A una mezcla de cis-2,6-dimetilpiperazina y trietilamina en DCM a 0°C, se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Después de extinguir con agua, extraer con DCM y lavar con solución salina, los orgánicos fueron secados y el solvente fue removido bajo presión reducida, para proporcionar 1-metanosulfonil-3,5-dimetilpiperazina como un sólido de color amarillo pálido.

A una suspensión de 2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (400 mg, 1,34 mmol) en metanol a 0°C, se agregó borohidruro de sodio. Después de agitar por 2 horas, la mezcla fue extinguida con H_2O:$NaHCO_3$ (acuoso saturado) 50:50. El metanol fue removido bajo presión reducida para dar una suspensión, que fue filtrada y lavada con H_2O seguida por éter para dar (2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanol.

A una suspensión con agitación de (2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metanol en tolueno a 40°C, se agregó PBr_3 y la mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante la noche. La extracción con DCM/$NaHCO_3$ acuoso saturado de la mezcla enfriada dio 6-bromometil-2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina.

A una mezcla de 1-metanosulfonil-3,5-dimetilpiperazina y 6-bromometil-2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]-pirimidina en acetonitrilo, se agregó carbonato de potasio y la mezcla fue calentada a reflujo durante la noche. Después de

enfriar hasta temperatura ambiente, el acetonitrilo fue removido bajo presión reducida. La extracción con DCM/$NaHCO_3$ acuoso saturado y la purificación en sílice dieron 2-cloro-6-((2S,6R)-4-metanosulfonil-2,6-dimetilpiperazin-1-ilmetil)-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidina.

2-Cloro-6-((2S,6R)-4-metanosulfonil-2,6-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-7-metil-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]-pirimidina (135 mg, 0,29 mmol) se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (88 mg, 0,4 mmol) en el Procedimiento General A. Después de la extracción con HCl 2M, la mezcla fue lavada con acetato de etilo y luego basificada, y el precipitado fue recolectado por filtración. La purificación usando un cartucho SPE con tiourea dio el compuesto **420** como un sólido de color crema (90 mg, 0,17 mmol). NMR (CDCl3, 400 MHz), 9,25 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 3,95 (t, 4H, J = 4,6Hz); 3,95 (s, 2H); 3,82 (t, 4H, J = 4,8Hz); 3,51 (d, 2H, J = 11,3Hz); 2,82 (m, 2H); 2,74 (s, 3H); 2,55 (t, 2H, J = 10,8Hz); 2,33 (s, 3H); 1,06 (d, 6H, J = 6,3Hz). MS: (ESI+): MH+ = 533,30.

Ejemplo 338 1-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-(4-clorofenil)piperidin-4-ol **421**

A 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina (368 mg, 1,74 mmol) en dicloroetano, se agregó 2-cloro-4-morfolin-4-iltieno-[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **10** (400 mg, 1,41 mmol) y ortoformiato de trimetilo. Después de agitar por 1 hora a temperatura ambiente, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla de reacción fue agitada durante la noche. La mezcla fue extinguida con Na_2CO_3 acuoso saturado. La extracción con cloroformo/solución salina dio el material crudo, que después fue triturado con acetato de etilo caliente para dar 1-(2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-4-(4-clorofenil)-piperidin-4-ol (272 mg, 0,56 mmol).

1-(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-

metil)-4-(4-clorofenil)piperidin-4-ol (146 mg, 0,30 mmol) se hizo reaccionar con pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (94 g, 0,45 mmol) en el Procedimiento General A. Después de la extracción con HCl 2M, la mezcla fue lavada con EtOAc y luego basificada, y el precipitado fue recolectado por filtración. La purificación en sílice dio el compuesto **421** como un sólido de color amarillo pálido (75 mg, 0,14 mmol). NMR (CD_3OD, 400 MHz), 9,19 (s, 2H); 7,52 (m, 2H); 7,39 (s, 1H), 7,35 (m, 2H); 4,08 (t, 4H, J = 4,1Hz); 3,97 (s, 2H); 3,89 (t, 4H, J = 4,8Hz); 2,87 (d, 2H); 2,70 (t, 2H, J = 11,2Hz); 2,18 (m, 2H); 1,77 (d, 2H, J = 13,2Hz). MS: (ESI+): MH+ = 538,27.

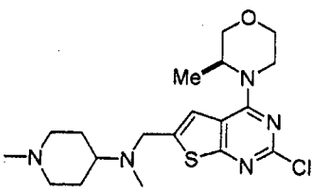
Ejemplo 339 (S)-3-Metil-4-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina **422**

Siguiendo el Procedimiento General D, (S)-2-cloro-4-(3-metilmorfolino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (100 mg, 0,34 mmol), HOAc (25 mg), $NaBH(OAc)_3$ (80 mg, 0,37 mmol), N-metilpiperazina (41 mg, 0,40 mmol), 1,2-dicloroetano (1,0 ml) y ortoformiato de trimetilo, se hicieron reaccionar a temperatura ambiente. El producto crudo fue usado en la etapa siguiente sin purificación. MS (Q1) 382 (M)+. Siguiendo el Procedimiento General A, el producto crudo obtenido más arriba, ácido pirimidina-5-borónico (27 mg), $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg), MeCN (1 ml) y KOAc 1M en H_2O (1 ml), fueron irradiados a 150°C por 30 minutos. La mezcla de reacción fue diluida con CH_2Cl_2 y filtrada. El filtrado fue concentrado para dar el compuesto **422** crudo, que fue purificado por HPLC de fase inversa (14 mg). MS (Q1) 426 (M)+.

Ejemplo 340 (S)-5-(6-((Metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-metil)-4-(3-metilmorfolino)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **423**

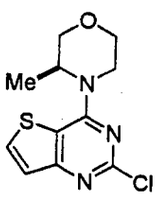
A una solución de 2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]-pirimidina-6-carbaldehído (0,3 g, 1,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (3,6 ml), se agregó *N*,1-dimetilpiperidin-4-amina (1,4 mmol) y

AcOH (1,0 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción por 10 minutos a temperatura ambiente, se agregó $Na(OAc)_3BH$ (1,1 mmol) y luego la mezcla fue agitada por 72 horas a temperatura ambiente. La reacción fue extinguida por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2. Los orgánicos combinados fueron secados sobre Na_2SO_4 y concentrados al vacío. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel (0-20% de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar *N*-((2-cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-metil)-*N*,1-dimetilpiperidin-4-amina pura (0,2 g). MS (Q1) 410 (M)+.



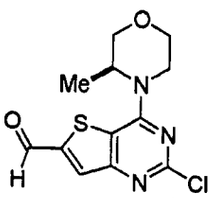
N-((2-Cloro-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-metil)-*N*,1-dimetilpiperidin-4-amina (80 mg) fue utilizada en un acoplamiento de Suzuki con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina, de acuerdo con el Procedimiento General de Suzuki, para proporcionar el compuesto **423** después de la purificación por HPLC de fase inversa. MS (Q1) 469 (M)+.

Ejemplo 341 (S)-5-(4-(3-Metilmorfolino)-6-((4-(metilsulfonil)-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **424**



Siguiendo el Procedimiento General B, 3-(S)-metilmorfolina (2,2 eq), 2,4-diclorotieno[2,3-d]pirimidina (400 mg, 1,95 mmol) en 5 ml de MeOH se hicieron reaccionar a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla fue concentrada a

sequedad, diluida con $NaHCO_3$ saturado y extraída con CH_2Cl_2. Los extractos combinados fueron concentrados y purificados por cromatografía en sílica gel, para dar (S)-4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (286 mg, 54%). MS (Q1) 270 (M)+.



Siguiendo el Procedimiento General C: (S)-4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-3-metilmorfolina (670 mg, 2,48 mmoles) en THF (20 ml) fue tratada con nBuLi (1,48 ml, 2,5 M en hexanos, 3,7 mmoles) y después con dimetilformamida (DMF, 0,58 ml). El (S)-2-cloro-4-(3-metilmorfolino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído crudo era lo suficientemente puro como para ser usado en manipulaciones subsiguientes sin purificación. MS (Q1) 298 (M)+.

Siguiendo el Procedimiento General D: (S)-2-cloro-4-(3-metilmorfolino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (110 mg, 0,37 mmol), HOAc (22 mg), $NaBH(OAc)_3$ (94 mg, 0,44 mmol), 1-metanosulfonilpiperazina (70 mg, 0,43 mmol), 1,2-dicloroetano (1,0 ml) y ortoformiato de trimetilo, se hicieron reaccionar a temperatura ambiente por 1 hora. El producto crudo fue usado en la etapa siguiente sin purificación. MS (Q1) 445 (M)+. Siguiendo el Procedimiento general A: el producto crudo obtenido más arriba, pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (106 mg, 0,48 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg), MeCN (1,5 ml) y KOAc 1M en H_2O (1,5 ml), fueron irradiados a 140°C por 30 minutos. La mezcla de reacción fue diluida con CH_2Cl_2 y filtrada. El filtrado fue concentrado para dar el compuesto **424**, que fue purificado por HPLC de fase inversa (28 mg). MS (Q1) 505 (M).

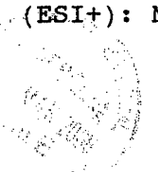
Ejemplo 342 (S)-1-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-4-(3-metil-

morfolino)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)-etanona **425**

Siguiendo el Procedimiento General D, (S)-2-cloro-4-(3-metilmorfolino)tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (110 mg, 0,37 mmol), HOAc (22 mg), $NaBH(OAc)_3$ (101 mg, 0,48 mmol), N-acetilhomopiperazina (63 mg, 0,44 mmol), 1,2-dicloroetano (1,0 ml) y ortoformiato de trimetilo, se hicieron reaccionar a temperatura ambiente por 2 horas. El producto crudo fue usado en la etapa siguiente sin purificación. MS (Q1) 424 (M)+. Siguiendo el Procedimiento general A: el producto crudo obtenido más arriba, pinacol éster del ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (106 mg, 0,48 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg), MeCN (1,5 ml) y KOAc 1M en H_2O (1,5 ml), fueron irradiados a 140°C por 30 minutos. La mezcla de reacción fue diluida con CH_2Cl_2 y filtrada. El filtrado fue concentrado para dar el compuesto **425** crudo, que fue purificado por HPLC de fase inversa (68 mg). MS (Q1) 483 (M)+.

Ejemplo 343 5-(6-((Metil(piridin-4-ilmetil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **426**

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)metilamina se hizo reaccionar con piridina-4-carbaldehído, usando condiciones estándar de aminación reductora. El sólido crudo resultante fue triturado con éter dietílico para dar (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)metil-piridin-4-ilmetilamina como un sólido (93% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue triturado con éter dietílico y metanol para dar el compuesto **426** como un sólido (80% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 2,35 (3H, s), 3,66 (2H, s), 3,88 (2H, s), 3,91 (4H, t, J = 5,2), 4,07 (4H, t, J = 5,2), 5,27 (2H, s), 7,32 (1H, s), 7,36 (2H, d, J = 6), 8,61-8,62 (2H, m), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 449.



Ejemplo 344 5-(6-((Metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **427**

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)metilamina se hizo reaccionar con piridina-3-carbaldehído, usando condiciones estándar de aminación reductora. El sólido crudo resultante fue triturado con éter dietílico para dar (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)metilpiridin-3-ilmetilamina como un sólido (71% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue triturado con éter dietílico y metanol para dar el compuesto **427** como un sólido (99% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 2,34 (3H, s), 3,67 (2H, s), 3,88 (2H, s), 3,92 (4H, t, J = 5,2), 4,06 (4H, t, J = 5,2), 5,25 (2H, s), 7,30-7,33 (2H, m), 7,73-7,75 (2H, m), 8,55-8,57 (1H, m), 8,66-8,67 (1H, m), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 449.

Ejemplo 345 5-(6-((Metil(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **428**

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)metilamina se hizo reaccionar con piridina-2-carbaldehído, usando condiciones estándar de aminación reductora. El sólido crudo resultante fue triturado con una pequeña cantidad de éter dietílico para dar (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]-pirimidin-6-ilmetil)metilpiridin-2-ilmetilamina como un sólido (71% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue triturado con éter dietílico y metanol para dar el compuesto **428** como un sólido (93% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 2,41 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,91 (4H, t, J = 5,2), 3,94 (2H, s), 4,06 (4H, t, J = 5,2), 5,24 (2H, s), 7,20-7,23 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 4,8), 7,70-7,74 (1H, m), 8,59-8,60 (1H, m), 9,30

(2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 449.

Ejemplo 346 5-(6-((Metil((4-metiltiazol-2-il)metil)amino)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina **429**

(2-Cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-il-metil)metilamina se hizo reaccionar con 4-metil-2-tiazol-carboxaldehído, usando condiciones estándar de aminación reductora. El sólido crudo resultante fue triturado con éter dietílico para dar (2-cloro-4-morfolin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)metil(4-metiltiazol-2-ilmetil)amina como un sólido (62% de rendimiento), que se hizo reaccionar con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina de acuerdo con el Procedimiento General A. El sólido resultante fue triturado con éter dietílico y metanol para dar el compuesto **429** como un sólido (95% de rendimiento). NMR (CDCl3, 400 MHz), 2,46 (3H, s), 2,47 (3H, s), 3,91 (4H, t, J = 4,4), 3,97 (2H, s), 3,99 (2H, s), 4,07 (4H, t, J = 5,2), 5,24 (2H, s), 6,90 (1H, d, J = 0,8), 7,34 (1H, s), 9,30 (2H, s). MS: (ESI+): MH+ = 469.

Ejemplo 347 Ensayo de unión a p110α (alfa) de PI3K

Ensayos de unión: Los experimentos de polarización iniciales se efectuaron en un equipo Analyst HT 96-384 (Molecular Devices Corp, Sunnyvale, CA.). Las muestras para las mediciones de afinidad por polarización de fluorescencia se prepararon por adición de diluciones seriadas 1:3 de p110 alfa de PI3K (Upstate Cell Signaling Solutions, Charlottesville, VA), partiendo a una concentración final de 20 µg/ml en tampón de polarización (Tris 10 mM, pH 7,5, 50 mM de NaCl, 4 mM de $MgCl_2$, 0,05% de Chaps y 1 mM de DTT) a PIP_2 10 mM (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) de concentración final. Después de un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, las reacciones fueron detenidas por la adición de GRP-1 y sonda PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) a concentraciones finales de 100 nM y 5 nM,

respectivamente. Se leyó con filtros de corte estándar para el fluoróforo de rodamina (λex = 530 nm; λem = 590 nm) en placas Proxiplates de 384 pocillos negros de pequeño volumen (PerkinElmer, Wellesley, MA.). Los valores de polarización de fluorescencia fueron graficados como una función de la concentración de proteína, y los valores de EC_{50} se obtuvieron ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros usando software KaleidaGraph (Synergy software, Reading, PA). Este experimento también establece la concentración de proteína apropiada para usar en experimentos de competencia subsiguientes con inhibidores.

Los valores de IC_{50} de los inhibidores se determinaron por adición de p110 alfa de PI3K a 0,04 mg/ml (concentración final) combinada con PIP_2 (10 mM de concentración final) a pocillos que contenían diluciones seriadas 1:3 de los antagonistas en una concentración final de 25 mM de ATP (Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA) en el tampón de polarización. Después de un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, las reacciones fueron detenidas por la adición de GRP-1 y sonda PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) a concentraciones finales de 100 nM y 5 nM, respectivamente. Se leyó con filtros de corte estándar para el fluoróforo de rodamina (λex = 530 nm; λem = 590 nm) en placas Proxiplates de 384 pocillos negros de pequeño volumen (PerkinElmer, Wellesley, MA.) Los valores de polarización de fluorescencia fueron graficados como una función de la concentración del antagonista, y los valores de IC_{50} se obtuvieron ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros en software Assay Explorer (MDL, San Ramon, CA.).

Alternativamente, la inhibición de PI3K se determinó en un ensayo radiométrico usando enzima recombinante purificada y ATP a una concentración de 1 μM. El compuesto fue diluido

seriadamente en DMSO al 100%. La reacción de quinasa fue incubada por 1 hora a temperatura ambiente, y la reacción fue terminada por adición de PBS. Los valores de IC_{50} se determinaron posteriormente usando un ajuste de curva de dosis-respuesta sigmoidal (pendiente variable).

Ejemplo 348 Ensayo de proliferación celular *in vitro*

La eficacia de los compuestos de Fórmula Ia-d fue medida por un ensayo de proliferación celular, empleando el siguiente protocolo (Promega Corp. Technical Bulletin TB288; Mendoza y colaboradores (2002) Cancer Res. 62:5485-5488):

1. Una alícuota de 100 µl de cultivo celular que contenía alrededor de 10^4 células (PC3, Detroit562 o MDAMB361.1) en medio fue depositada en cada pocillo de una placa de 384 pocillos de paredes opacas.

2. Se prepararon pocillos de control que contenían medio sin células.

3. El compuesto fue agregado a los pocillos experimentales y se incubó por 3-5 días.

4. Las placas fueron equilibradas a temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos.

5. Se agregó un volumen de reactivo CellTiter-Glo igual al volumen del medio de cultivo celular presente en cada pocillo.

6. Los contenidos fueron mezclados por 2 minutos en una agitadora orbital para inducir la lisis celular.

7. La placa fue incubada a temperatura ambiente por 10 minutos para estabilizar la señal de luminiscencia.

8. La luminiscencia fue registrada e informada en los gráficos como RLU = unidades de luminiscencia relativa.

Alternativamente, las células se sembraron a una densidad óptima en una placa de 96 pocillos y se incubaron por 4

días en presencia de compuesto de prueba. Posteriormente se agregó Alamar Blue® al medio de ensayo, y las células se incubaron por 6 horas antes de leer a 544 nm de excitación y 590 nm de emisión. Los valores de EC_{50} se calcularon usando un ajuste de curva de dosis-respuesta sigmoidal.

Ejemplo 349 Permeabilidad en Caco-2

Se sembraron células Caco-2 en placas Millipore Multiscreen a razón de 1 x 10^5 células/cm^2, y se cultivaron por 20 días. Posteriormente se efectuó la evaluación de la permeabilidad de los compuestos. Los compuestos fueron aplicados a la superficie apical (A) de monocapas de células y se midió la la penetración del compuesto en el compartimiento basolateral (B). Esto se efectuó en la dirección inversa (B-A) para investigar el transporte activo. Se calculó un valor de coeficiente de permeabilidad, P_{app}, para cada compuesto, para medir la velocidad de penetración del compuesto a través de la membrana. Los compuestos fueron agrupados en potencial de absorción bajo (P_{app} </= 1,0 x 10^6 cm/s) o alto (P_{app} >/= 1,0 x 10^6 cm/s) en base a la comparación con compuestos de control con absorción humana establecida.

Para evaluar la capacidad de un compuesto para sufrir eflujo activo, se determinó la razón transporte basolateral (B) a apical (A) comparada con A a B. Valores de B-A/A-B >/= 1,0 indicaban la ocurrencia de eflujo celular activo. Los valores de P_{app} fueron de >/= 1,0 x 10^6 cm/s.

Ejemplo 350 Eliminación de hepatocitos

Se usaron suspensiones de hepatocitos humanos criopreservados. Se efectuaron incubaciones a una concentración del compuesto de 1 mM o 3 μM, a una densidad celular de 0,5 x 10^6 células viables/ml. La concentración final de DMSO en la incubación fue de 0,25%. También se efectuaron incubaciones de control en ausencia de células, para revelar cualquier

degradación no enzimática. Muestras duplicadas (50 µl) fueron retiradas de la mezcla de incubación a 0, 5, 10, 20, 40 y 60 minutos (la muestra de control a los 60 minutos solamente) y agregadas a MeOH - conteniendo estándar interno (100 µl) - para terminar la reacción. Tolbutamida, 7-hidroxicumarina y testosterona fueron usadas como compuestos de control. Las muestras fueron centrifugadas y los sobrenadantes en cada punto de tiempo fueron acumulados para el análisis por LC-MSMS. A partir de un gráfico de ln de razón de área pic (área pic del compuesto original/área pic del estándar interno) contra tiempo, la eliminación intrínseca (CL_{int}) se calculó como sigue: CL_{int} (µl/min/millón de células) = V x k, donde k es la constante de velocidad de eliminación, obtenida a partir de la gradiente de ln de concentración graficado contra tiempo; V es un término de volumen derivado del volumen de incubación y se expresa como µl 10^6 células^{-1}.

En base a eliminación baja (CL</= 4,6 µl/min/10^6 células), media (CL >/= 4,6; </= 25,2 µl/min/10^6 células) y alta (>/= 25,2 µl/min/10^6 células), se determinó que el compuesto de la invención tenía una baja eliminación de hepatocitos.

Ejemplo 351 Inhibición de Citocromo P450

Ciertos compuestos de la invención fueron sondeados contra cinco blancos de CYP450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) a 10 concentraciones en duplicado, usándose una concentración máxima de 100 µM. Inhibidores estándar (furafilina, sulfafenazol, tranilcipromina, quinidina, quetoconazol) fueron usados como controles. Las placas fueron leídas usando un equipo BMG LabTechnologies PolarStar en modo de fluorescencia. El compuesto presentó una actividad débil (IC_{50} >/=5 µM) contra todas las isoformas de CYP450.

Ejemplo 352 Inducción de Citocromo P450

Hepatocitos humanos recién aislados provenientes de un

donante único fueron cultivados por 48 horas, antes de la adición de un compuesto de prueba a tres concentraciones, y fueron incubados por 72 horas. Sustratos de sondeo para CYP3A4 y CYP1A2 fueron agregados por 30 minutos y 1 hora antes del final de la incubación. A las 72 horas, células y medio fueron retirados y la magnitud del metabolismo de cada sustrato de sondeo fue cuantificada por LC-MS/MS. El experimento se controló usando inductores de los P450s individuales incubados a una concentración en triplicado. El compuesto de la invención mostró efectos despreciables sobre la inducción de las enzimas citocromo P450.

Ejemplo 353 Unión a proteínas plasmáticas

Se prepararon soluciones de compuesto de prueba (5 uM, 0,5% de concentración final de DMSO) en tampón y 10% de plasma (v/v en el tampón). Se ensambló una placa de diálisis HT de 96 pocillos, de manera tal que cada pocillo estaba dividido en dos por una membrana de celulosa semipermeable. La solución tampón fue agregada a un lado de la membrana y la solución de plasma al otro lado; enseguida se efectuaron incubaciones a 37°C durante dos horas en triplicado. Posteriormente, las células fueron vaciadas, y las soluciones para cada lote de compuestos fueron combinadas en dos grupos (libres de plasma y conteniendo plasma) y después analizadas por LC-MSMS, usando dos conjuntos de estándares de calibración para soluciones libres de plasma (6 puntos) y conteniendo plasma (7 puntos). Se calculó el valor de la fracción libre para el compuesto: los compuestos altamente unidos a proteínas (unidos en >/=90%) tenían una Fu </=0,1. El compuesto de la invención tenía un valor Fu >/= 0,1.

Ejemplo 354 Bloqueo del canal hERG

El compuesto de la invención fue evaluado en cuanto a su capacidad para modular el eflujo de rubidio desde células HEK-294 que expresan en forma estable los canales de potasio hERG,

usando metodología de flujo establecida. Las células fueron preparadas en un medio que contenía RbCl, fueron sembradas en placas de 96 pocillos y cultivadas durante la noche para formar monocapas. El experimento de eflujo se inició aspirando el medio y lavando cada pocillo con 3 x 100 µl de tampón de pre-incubación (que contenía baja [K^+]) a temperatura ambiente. Después de la aspiración final, se agregaron 50 µl de compuesto stock de trabajo (2x) a cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente por 10 minutos. Enseguida se agregaron 50 µl de tampón de estimulación (que contenía alta [K+]) a cada pocillo, dando las concentraciones finales del compuesto de prueba. Después, las placas con células fueron incubadas a temperatura ambiente por 10 minutos más. Luego, 80 µl de sobrenadante de cada pocillo fueron transferidos a pocillos equivalentes de una placa de 96 pocillos, y fueron analizados por espectroscopía de emisión atómica. El compuesto fue sondeado como curvas de IC_{50} duplicadas de 10 puntos, n=2, a partir de una concentración máxima de 100 µM.

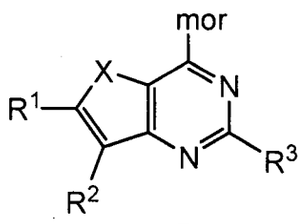
La siguiente descripción se considera como ilustrativa solamente de los principios de la invención. Además, debido a que numerosas modificaciones y cambios se pondrán de manifiesto fácilmente a los expertos en el arte, no se desea limitar la invención a la construcción exacta y el proceso mostrados y descritos más arriba. En consecuencia, puede considerarse que todas las modificaciones y equivalentes adecuados caen dentro del ámbito de la invención definida por las reivindicaciones siguientes.

Las palabras "comprenden" "comprendiendo", "incluyen", "incluyendo" e "incluye", cuando se usan en esta memoria y en las reivindicaciones siguientes, están destinadas a especificar la presencia de características, números enteros, componentes o etapas declaradas, pero no excluyen la presencia o adición de una

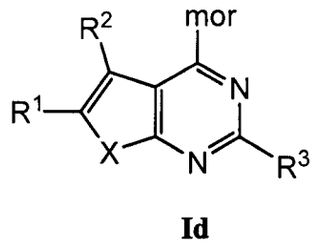
o más de otras características, números enteros, componentes, etapas o grupos de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO porque se selecciona entre la Fórmula Ic y la Fórmula Id:



Ic

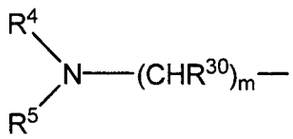


Id

y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

X es O ó S;

R^1 es un grupo de fórmula:



R^2 es seleccionado entre H, F, Cl, Br, I, C_6-C_{20}arilo, C_1-C_{20}heteroarilo, C_1-C_6alquilo, C_2-C_8alquenilo y C_2-C_8alquinilo;

R^3 es un grupo heteroarilo monocíclico seleccionado entre piridilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, furanilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, donde el grupo heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CN, $-NR^{10}R^{11}$, $-OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-N(C(O)R^{11})_2$, $-NR^{12}SO_2R^{10}$, $-NO_2$, $-SR^{10}$, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, C_6-C_{20}aril, C_1-C_{12}alquilo y (C_1-C_{12}alquil)-OR^{10};

R^4 y R^5 forman, junto con el átomo de N al cual están unidos, un grupo seleccionado entre piperazina, piperidina,

pirrolidina, oxazolidinona, morfolina, tiomorfolina, diazepano y 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano, cuyo grupo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CN, CF_3, $-NO_2$, oxo, $-C(=Y)R^{10}$, $-C(=Y)OR^{10}$, $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}SO_2R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)R^{10}$, $-NR^{12}C(=Y)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}SO_2R^{10}$, $=NR^{12}$, OR^{10}, $-OC(=Y)R^{10}$, $-OC(=Y)OR^{10}$, $-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-OS(O)_2(OR^{10})$, $-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$, $-OP(OR^{10})(OR^{11})$, SR^{10}, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2-(C_1-C_6alquil)-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-S(O)(OR^{10})$, $-S(O)_2(OR^{10})$, $-SC(=Y)R^{10}$, $-SC(=Y)OR^{10}$, $-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$, C_1-C_{12}alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_{12}-carbociclilo, C_2-C_{20}heterociclilo, C_6-C_{20}arilo y C_1-C_{20}heteroarilo;

o uno de R^4 y R^5 es C_1-C_6alquilo, $-(C_1-C_6alquil)_q-(C_2-C_{20})$-heterociclilo o $-(C_1-C_6alquil)_q-OR^{10}$ y el otro es un grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano, $-(C_1-C_6alquil)-(C_2-C_{20})$heterociclilo o $-(C_1-C_6alquil)-(C_1-C_{20})$heteroarilo, donde dicho grupo piperazina, piperidina, pirrolidina, sulfonilpirano, heterociclilo o heteroarilo es no sustituido o sustituido por C_1-C_6alquilo, $-(C_1-C_6alquil)_q-OR^{10}$ ó $-S(O)_2R^{10}$;

R^{10}, R^{11} y R^{12} son independientemente H, C_1-C_{12}alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_{12}carbociclilo, C_2-C_{20}-heterociclilo, C_6-C_{20}arilo o C_1-C_{20}heteroarilo;

o R^{10} y R^{11}, junto con el nitrógeno al cual están unidos, opcionalmente forman un anillo heterocíclico C_3-C_{20} que opcionalmente contiene uno o más átomos del anillo adicionales seleccionados entre N, O ó S, donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre oxo, $(CH_2)_nOR^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, CF_3, F, Cl, Br, I, SO_2R^{10}, $C(=O)R^{10}$, $NR^{12}C(=Y)R^{11}$, $C(=Y)NR^{10}R^{11}$, C_1-C_{12}alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_{12}carbociclilo, C_2-C_{20}heterociclilo, C_6-C_{20}arilo y C_1-C_{20}heteroarilo;

R^{14} y R^{15} son independientemente seleccionados entre H, C_1-C_{12}alquilo o $-(CH_2)_n$-arilo;

o R^{14} y R^{15}, junto con los átomos con los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico C_3-C_{12} saturado o parcialmente insaturado;

R^{30} es H o C_1-C_6alquilo;

mor es un grupo morfolina opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, Cl, Br, I, $-C(C_1$-C_6alquil$)_2NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{10}R^{11}$, $-C(R^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y)R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}S(O)_2R^{10}$, $-CH(OR^{10})R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-C(=Y)R^{10}$, $-C(=Y)OR^{10}$, $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-C(=Y)NR^{12}OR^{10}$, $-C(=O)NR^{12}S(O)_2R^{10}$, $-C(=O)NR^{12}(CR^{14}R^{15})_mNR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}S(O)_2R^{10}$, $-NR^{12}SO_2NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-SC(=Y)R^{10}$, $-SC(=Y)OR^{10}$, C_1-C_{12}alquilo, C_2-C_8alquenilo, C_2-C_8alquinilo, C_3-C_{12}carbociclilo, C_2-C_{20}heterociclilo, C_6-C_{20}arilo o C_1-C_{20}heteroarilo;

donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados entre F, Cl, Br, I, -CN, CF_3, $-NO_2$, oxo, $-C(=Y)R^{10}$, $-C(=Y)OR^{10}$, $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{10}R^{11}$, $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}SO_2R^{10}$, $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)R^{10}$, $-NR^{12}C(=Y)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}SO_2R^{10}$, $=NR^{12}$, OR^{10}, $-OC(=Y)R^{10}$, $-OC(=Y)OR^{10}$, $-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$, $-OS(O)_2(OR^{10})$, $-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$, $-OP(OR^{10})(OR^{11})$, SR^{10}, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-S(O)(OR^{10})$, $-S(O)_2(OR^{10})$, $-SC(=Y)R^{10}$, $-SC(=Y)OR^{10}$, $-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$, C_1-C_{12}alquilo opcionalmente sustituido, C_2-C_8alquenilo opcionalmente sustituido, C_2-C_8-alquinilo opcionalmente sustituido, C_3-C_{12}carbociclilo opcionalmente sustituido, C_2-C_{20}heterociclilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{20}arilo opcionalmente sustituido y C_1-C_{20}-heteroarilo opcionalmente sustituido;

Y es O, S ó NR^{12};

cada q es independientemente 0 ó 1;

m es 0 ó 1; y

n es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

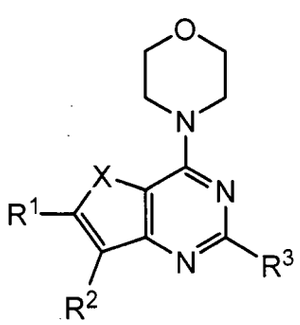
con las salvedades de que:

(i) cuando en la Fórmula (Ic) mor es morfolino no sustituido, X es S, R^1 es un grupo (4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metilo y R^2 es H, entonces R^3 no es un grupo seleccionado entre imidazolilo que es no sustituido o sustituido con un grupo CH_3, pirimidinilo que es no sustituido y piridinilo que es no sustituido o sustituido con un grupo F;

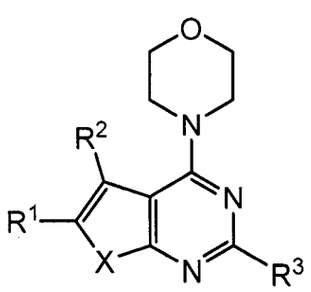
(ii) cuando en la Fórmula (Ic) mor es morfolino no sustituido, X es S, R^1 es un grupo (4-metilpiperazin-1-il)metilo y R^2 es H, entonces R^3 no es un grupo seleccionado entre pirazolilo que es no sustituido y piridinilo que está sustituido por un grupo OH; y

(iii) cuando en la Fórmula (Id) mor es morfolino no sustituido, X es S, R^1 es un grupo (4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metilo y R^2 es H, entonces R^3 no es un grupo seleccionado entre piridinilo que es no sustituido y pirimidinilo que es no sustituido o sustituido por un grupo $-OCH_3$ ó $-N(CH_3)_2$.

2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque se selecciona entre la Fórmula Ia y la Fórmula Ib:

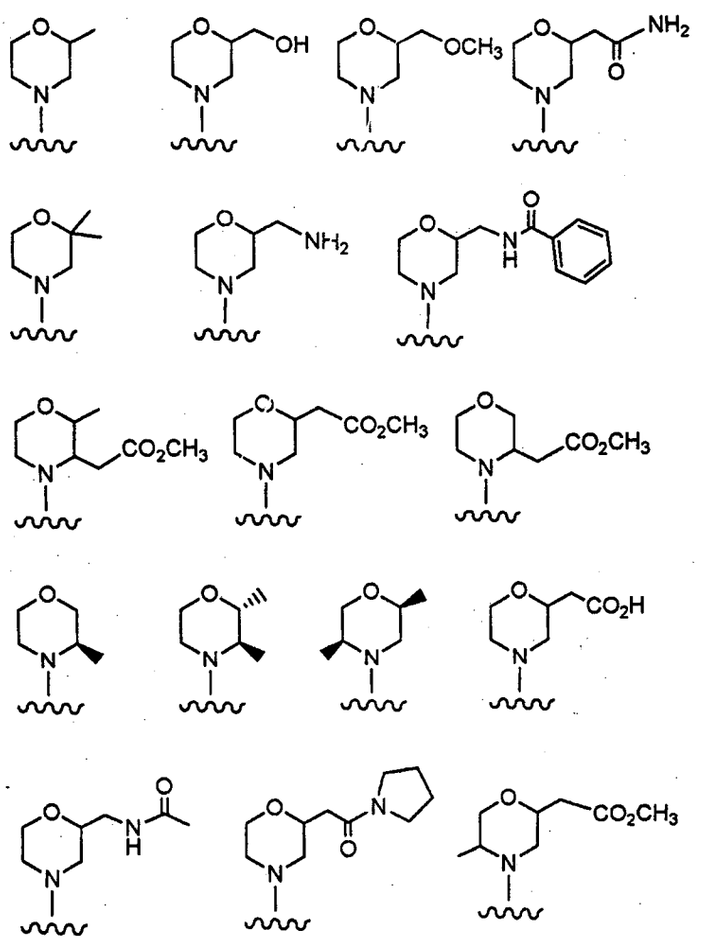


Ia



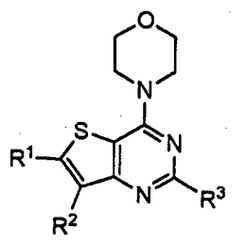
Ib

3. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque mor es seleccionado entre las estructuras:

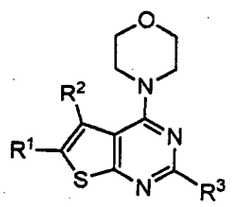


donde la línea ondulada indica la unión a la posición 4 del anillo pirimidina.

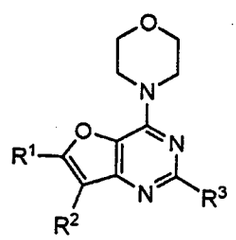
4. El compuesto de la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque tiene la Fórmula Ia, donde X es S y tiene la fórmula:



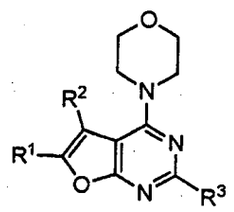
5. El compuesto de la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque tiene la Fórmula Ib, donde X es S y tiene la fórmula:



6. El compuesto de la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque tiene la Fórmula Ia, donde X es O y tiene la fórmula:

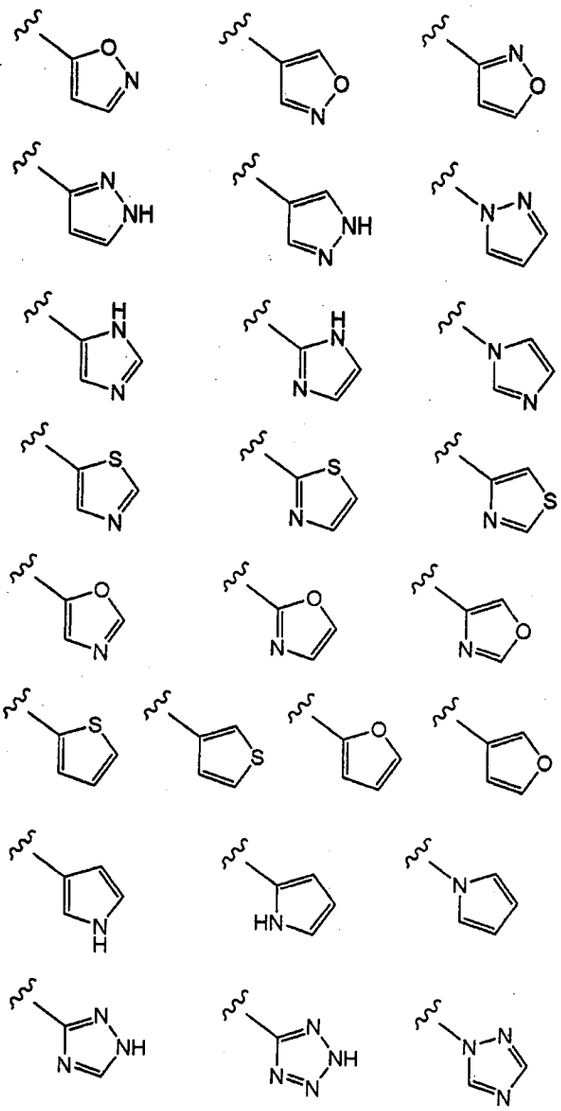


7. El compuesto de la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque tiene la Fórmula Ib, donde X es O y tiene la fórmula:

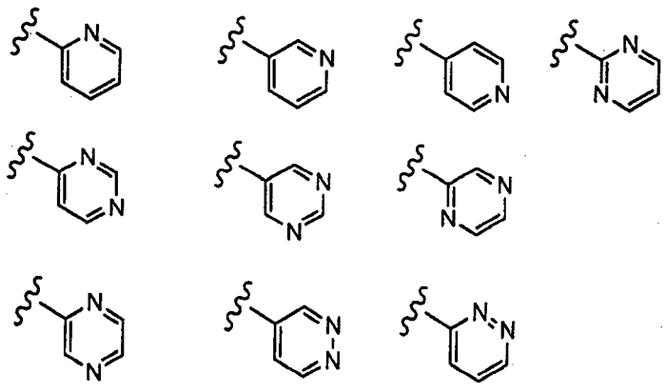


8. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^2 es seleccionado entre H, F, Cl, Br, I y C_1-C_6 alquilo.

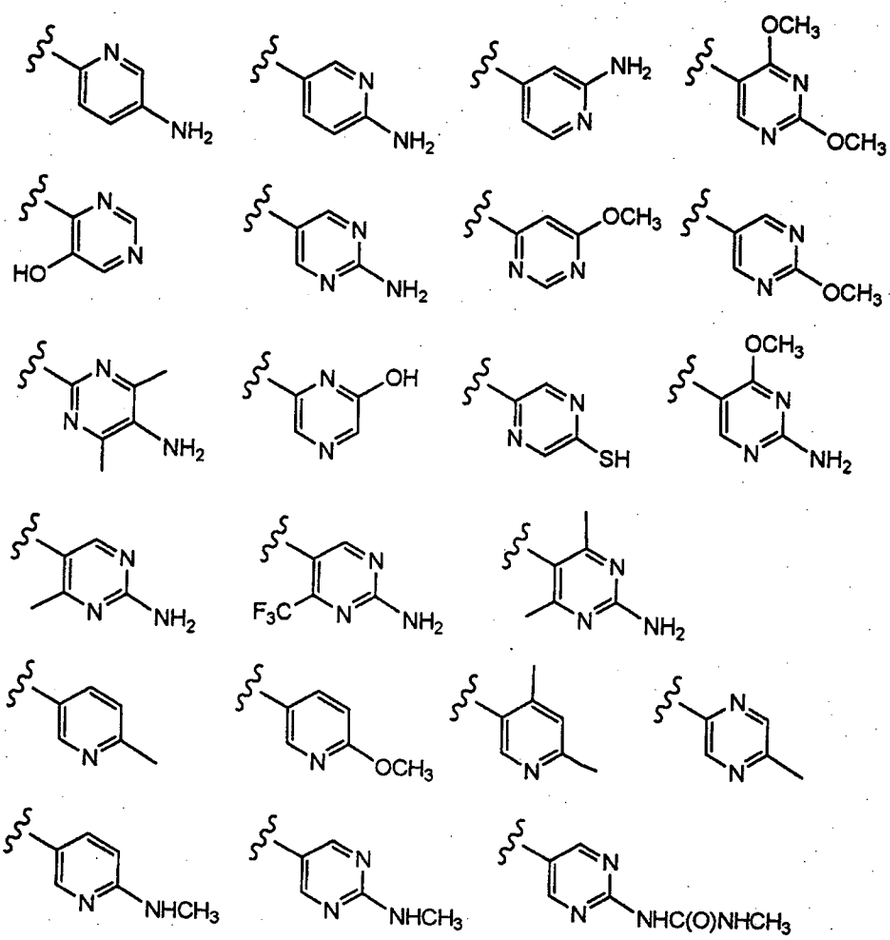
9. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^3 es seleccionado entre las estructuras:



10. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^3 es seleccionado entre las estructuras:



11. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^3 es seleccionado entre las estructuras:

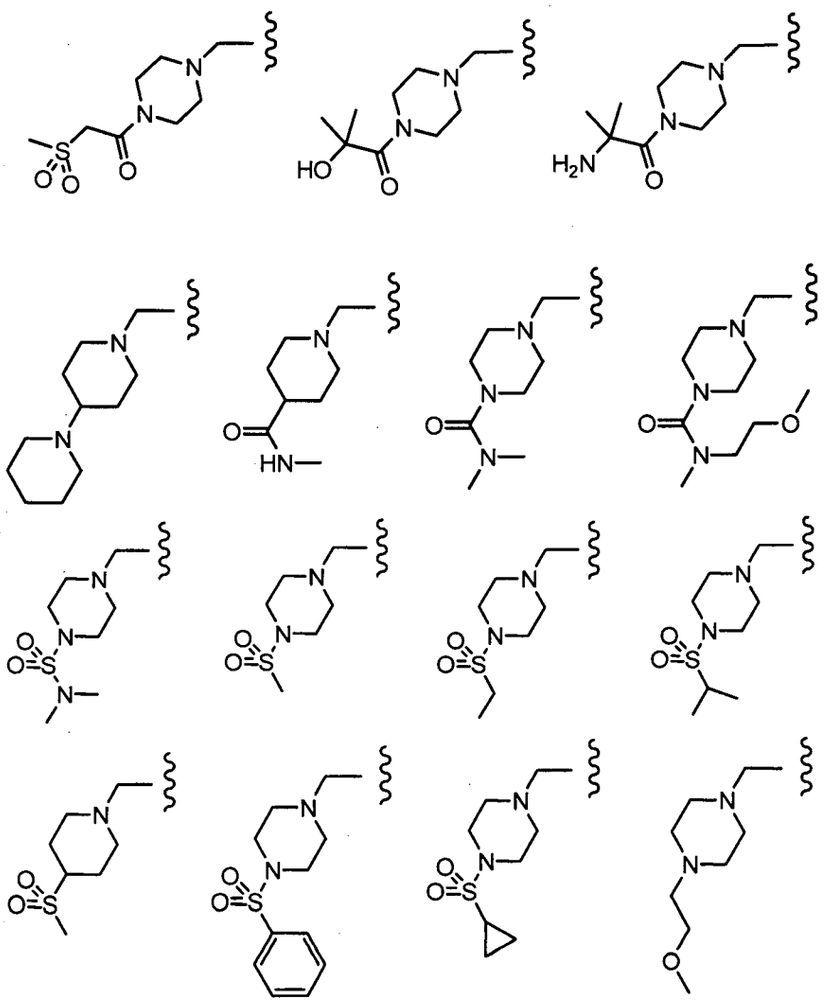


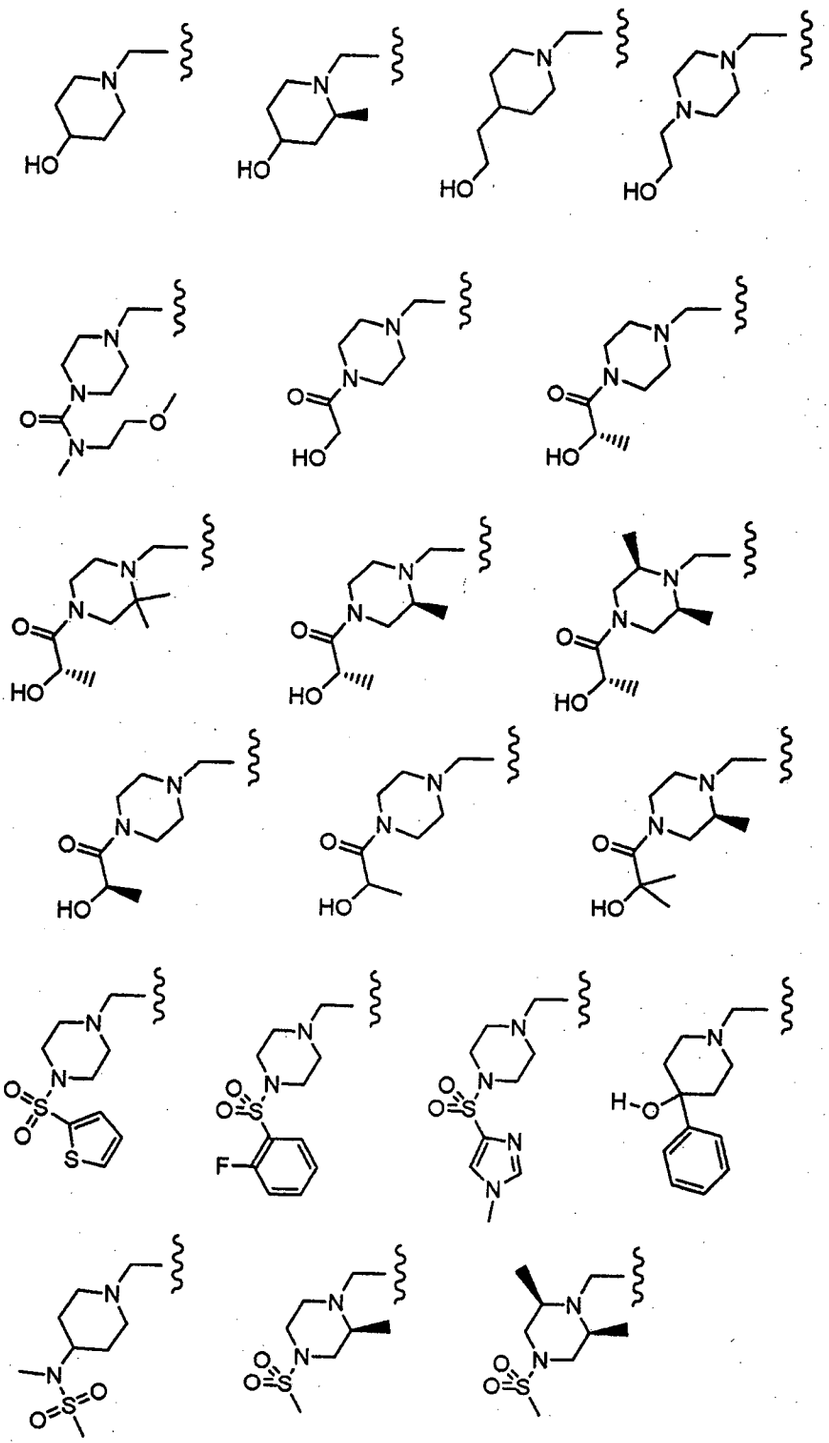
12. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el grupo heteroarilo monocíclico esta sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$,

$-OCH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-N(C(O)CH_3)_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-CO_2H$, -CHO, $-CH_2OH$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NH_2$ y $-CH_3$.

13. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^4 y R^5 forman, junto con el átomo de N al cual están unidos, un grupo seleccionado entre piperazina, piperidina, pirrolidina, oxazolidinona, diazepano y 2,5-diazabiciclo[2.2.1]-heptano, cuyo grupo es no sustituido o sustituido por $-[(C_1-C_6alquil)-NR]_q-S(O)_2-(C_1-C_6alquil)_q-Z$ ó $-C(O)-(C_1-C_6alquil)_q-S(O)_2Z$ donde Z es R^{10} ó $-NR^{11}R^{12}$, o por C_1-C_6alquilo no sustituido, hidroxil-C_1-C_6alquilo, oxo (=O), $-(C_1-C_6alquil)_q-OR$, $-C(O)-CR_2-NR_2$, $-CR_2-C(O)-NR_2$, $-C(O)-(NR)_q-(C_1-C_6alquil)_q-OR$, -C(O)-ciclilo, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, -C(O)-Tet ó $-NR^{13}R^{14}$.

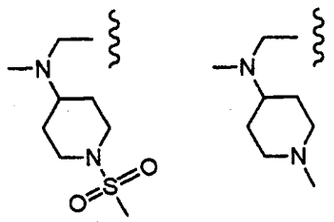
14. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^1 es seleccionado entre los grupos:





15. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^1 es seleccionado entre los grupos:

MAR 2005
CHILE



16. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque es seleccionado entre:

1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;

1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;

2-amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;

(S)-2-amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;

1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;

2-amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanona;

5-(4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

1-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida;

4-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida;

N-(2-metoxietil)-4-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida;

5-(4-morfolino-6-((4-N-dimetilaminosulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-dimetilaminosulfonilpiperazin-1-il)metil)-

MAR 2006
CHILE

tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-dimetilamino-sulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;

5-(4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida;

5-(4-morfolino-6-((4-N-isopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-7-metil-6-((4-(metilsulfonil)-piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;

5-(7-metil-6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

5-(7-metil-6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-fenilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

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

5-(4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

1-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metilpiperidina-4-carboxamida;

1-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida;

4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida;

1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida;

4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-

MAR 2008
CHILE

il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida;

5-(6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

5-(6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina;

2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)-piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;

1-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida;

2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)tiazol-2-amina;

5-(6-((4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina;

4-morfolino-2-(piridin-3-il)-6-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;

6-((3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina;

1-((4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ol;

2-(1-((4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-il)etanol;

5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-

MAR 2006
CHILE

d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ol;

(R)-1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-3-ol;

2-(1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-il)etanol;

(R)-1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)pirrolidin-3-ol;

2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina;

4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-2-(tiazol-5-il)tieno[3,2-d]pirimidina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)tiazol-2-amina;

N-(2-metoxietil)-N-metil-4-((2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxamida;

4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida;

4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilpiperazina-1-carboxamida;

2-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanol;

2-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanol;

5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-

MAR 2006
CHILE

il)piridin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

2-(4-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;

2-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;

6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-furo[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida;

2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina;

N,1-dimetil-N-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina;

6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidina;

5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbonitrilo;

2-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,2-dimetilpropanamida;

2-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,N-dimetilacetamida;

2-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-N,2-dimetilpropanamida;

N,N-dimetil-2-(4-((2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)acetamida;

4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida;

2-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)-4-morfolino-6-((piperazin-1-

MAR 2006

il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;

N,2-dimetil-2-(4-((2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propanamida;

1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona;

1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona;

1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona;

1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona;

(S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona;

(S)-1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona;

N-(5-(6-((4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona;

1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona;

5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirazin-2-amina;

2-(5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ilamino)etanol;

5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-ol;

5-(6-((1-metilpiperidin-4-il-N-metilamino)metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

7-metil-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-2-

MAR 2008

(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidina;

(S)-1-((S)-4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona;

2-(6-metilpiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;

N-metil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

N-metil-N-(5-(4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

5-(6-((1-metilpiperidin-4-ilamino)-N-metilaminometil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

N,1-dimetil-N-((7-metil-4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina;

N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)formamida;

N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-il)formamida;

(S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona;

(S)-1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona;

(S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(2-metoxipirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;

(S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;

(S)-2-hidroxi-1-(4-((7-metil-4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;

(S)-2-hidroxi-1-(4-((7-metil-4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno-

MAR 2006

[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;

(S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona;

(S)-1-(4-((2-(6-aminopiridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona;

(S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;

(S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;

(S)-2-hidroxi-1-(4-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;

(S)-2-hidroxi-1-(4-((4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;

N,1-dimetil-N-((4-morfolino-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina;

N,1-dimetil-N-((4-morfolino-2-(6-aminopiridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina;

N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-il)acetamida;

5-(6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

7-metil-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidina;

N-((2-(2-aminopiridin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil(N-1-metilsulfonil)piperidin-4-amina;

N-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil(N-1-metilsulfonil)piperidin-4-amina;

N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil(N-1-metilsulfonil)piperidin-4-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

MAR 2008
CHILE

5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo-[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-2-(piridin-3-il)furo[3,2-d]pirimidina;

2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;

(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)furan-2-il)metanol;

2-(6-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidina;

4-morfolino-6-((piperazin-1-il)metil)-2-(4-N-metilpiridin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidina;

(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)tiofen-2-il)metanol;

2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina;

2-(furan-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;

(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanol;

N-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-3-il)metanol;

5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-furo[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidina;

MAR 2006

5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbaldehído;

2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbaldehído;

2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;

N,N-dimetil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-2-(pirimidin-5-il)furo[3,2-d]pirimidina;

2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;

1-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)urea;

5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-metilsulfonilamina;

6-metil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-isobutilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-fenilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;

2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-ciclopropil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;

5-(6-(((S)-3-metil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbaldehído;

2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)furo[3,2-d]pirimidina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-3-carbaldehído;

2-(5-fluoropiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;

2-(5-metoxipiridin-3-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;

N,N-dimetil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-2-(pirimidin-5-il)furo[3,2-d]pirimidina;

2-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;

1-(5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)furo-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)urea;

5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-metilsulfonilamina;

6-metil-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-isobutilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-fenilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;

2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-ciclopropil-sulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;

5-(6-(((S)-3-metil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

MAR 2008
CHILE

5-(6-(((S)-3-metil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-(((2R,6S)-2,6-dimetil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

5-(6-(((2R,6S)-2,6-dimetil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)-metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((1-*O*,*O*-S-tiomorfolin-4-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

N,N-dimetil-1-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidina-4-carboxamida;

N,N-dimetil-4-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxamida;

N-metil-1-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidina-4-carboxamida;

N-(2-metoxietil)-N-metil-1-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina;

5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-fenilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(7-metil-4-morfolino-6-((4-N-isopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

N,1-dimetil-N-((4-morfolino-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]-2-aminopirimidin-6-il)metil)piperidin-4-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida;

5-(4-morfolino-6-((1-*O*,*O*-S-tiomorfolin-4-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-(((R)-3-metil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

5-(6-(((R)-3-metil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

MAR 2009
CHILE

4-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2,6-diamina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2-carbonitrilo;

5-(4-morfolino-6-((4-N-(tiofen-2-il)sulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-2-fluorofenilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolino-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-3-fluorofenilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-(1-metilimidazol-4-il)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-4-fluorofenilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-(dimetilaminosulfonil)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-(dimetilaminosulfonil)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-fenilpiperidin-4-ol;

5-(6-((4-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-etilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((4-(N-metil,N-metilsulfonilamino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

4-metoxi-5-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((4-(N-metil,N-metilsulfonilamino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

MAR 2006
CHILE

5-(4-morfolino-6-((4-N-isobutirilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

6-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)pirrolidin-3-ol;

5-(4-morfolino-6-(1-(4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)etil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-(1-(4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)etil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

(R)-1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-3-ol;

1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ol;

5-(6-((3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-il)metil)-4-morfolino-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

2-(2-metilpirimidin-5-il)-morfolino-6-(4-N-metilsulfonil-(piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina;

2-(2-metilaminopirimidin-5-il)-morfolino-6-(4-N-metilsulfonil-(piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidina;

2-(2-metilpirimidin-5-il)-4-morfolino-6-(4-N-metilsulfonil-(piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;

5-(4-morfolino-6-(4-N-(tiofen-2-il)sulfonil(piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-N-ciclopropilsulfonilpiperazin-1-il)metil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

2-(1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ilsulfonil)-N,N-dimetil-acetamida;

5-(4-morfolino-6-((4-(tiazol-2-ilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

4-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno-

MAR 2008
CHILE

[3,2-d]pirimidin-2-il)piridina-2,6-diamina;
5-(6-((4-((metilsulfonil)metilsulfonil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
2-(2-metilaminopirimidin-5-il)-morfolino-6-(4-N-metilsulfonil-(piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina;
4-(4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil)tieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
N-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-N-metil(N-1-isopropil)piperidin-4-amina;
5-(7-metil-6-(((2R,6S)-2,6-dimetil-(4-N-metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-(4-clorofenil)piperidin-4-ol; y
2-(2-(metiltio)pirimidin-5-il)-4-morfolino-6-((4-N-metilsulfonil-piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidina.

17. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque es seleccionado entre:
5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
5-(6-((metil(piperidin-4-ilmetil)amino)metil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
5-(6-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)-4-morfolinotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo;
5-(7-metil-4-morfolino-6-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;
(S)-1-(4-((2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona;

MAR 2006

(S)-1-(4-((2-(2-amino-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona;

1-(4-((2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;

5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina;

5-(6-((4-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-(morfolinometil)piperidin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)metil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)metil)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((1-metilpiperidin-4-ilamino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-(((1-isopropilpiperidin-4-il)(2-metoxietil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((metil((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(4-morfolino-6-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino)metil)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-(((1-ciclopropilpiperidin-4-il)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

MAR 2008

5-(6-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((metil(piperidin-4-il)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-(((1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((metil(1-propilpiperidin-4-il)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-(((1-ciclohexilpiperidin-4-il)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-(((1-isobutilpiperidin-4-il)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-(((1-etilpiperidin-4-il)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

4-metil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

(S)-1-(4-((2-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona;

1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metilsulfonil)etanona;

(1-aminociclopropil)(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-metanona;

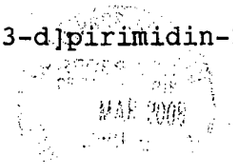
2-amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona;

(R)-2-amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;

(S)-2-amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolino-

MAR 2008

tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;
1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;
2-amino-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanona;
1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
5-(7-metil-4-morfolino-6-(piperazin-1-ilmetil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;
5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-3-amina;
5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-nitropiridin-2-amina;
N,3-dimetil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
(5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanol;
4-(2-(4-metilpiridin-3-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina;
4-(2-(5-metilpiridin-3-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina;
N-etil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
5-(6-((4-((2-metoxietil)(metil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;
5-(6-((4-((2-metoxietil)(metil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-N-metilpiridin-2-amina;
5-(6-((4-((2-metoxietil)(metil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-N-metilpirimidin-2-amina;
N-metil-5-(6-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;



4-metil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

4-(2-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina;

3,4-dimetil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

(S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(6-(metilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;

(S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(6-(metilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;

(S)-2-hidroxi-1-(4-((7-metil-2-(6-(metilamino)piridin-3-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;

3-cloro-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

3-cloro-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

3-metil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

4-metil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

1-((2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)pirrolidin-3-ol;

1-((2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ol;

1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-metilpiperidin-4-ol;

N-(5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

N-metil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

2-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-

MAR 2006
CHILE

d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)etanol;

N,N-dimetil-2-(5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-iloxi)etanamina;

4-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-(6-fenilpiridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina;

(S)-2-hidroxi-1-(4-((2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;

(S)-2-hidroxi-1-(4-((7-metil-2-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)propan-1-ona;

5-(6-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

N-isopropil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

N-etil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

N-isopropil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

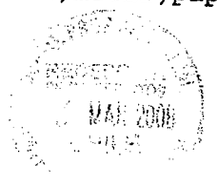
N-etil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((4-(bencil(metil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((4-((2-metoxietil)(metil)amino)piperidin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

(R)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona;

(R)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona;



(R)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona;

N-(5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)tiazol-2-il)acetamida;

1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperidin-4-ol;

4-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-(5-fenilpiridin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina;

(S)-5-(6-((4-(2-hidroxipropanoil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)picolinonitrilo;

(S)-5-(6-((4-(2-hidroxipropanoil)piperazin-1-il)metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)picolinonitrilo;

(S)-1-(4-((2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona;

(S)-1-(4-((2-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona;

1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-(tiazol-2-il)piperidin-4-ol;

4-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina;

N-metil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

4-(2-(2-metilpirimidin-5-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina;

5-(4-morfolino-6-((4-(tiofen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((4-(ciclopropilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

2-(1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]-pirimidin-6-il)metil)piperidin-4-ilsulfonil)-N,N-dimetil-

VALPARAISO CHILE

acetamida;

5-(4-morfolino-6-((4-(tiazol-2-ilsulfonil)piperidin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((4-(metilsulfonilmetilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

N-metil-5-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

4-(6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-4-morfolinotieno-[3,2-d]pirimidin-2-il)piridin-2-amina;

5-(6-(((1-isopropilpiperidin-4-il)(metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-(((2R,6S)-2,6-dimetil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-metil)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

1-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-4-(4-clorofenil)piperidin-4-ol;

(S)-3-metil-4-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-2-(pirimidin-5-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina;

(S)-5-(6-((metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)-4-(3-metil-morfolino)tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

(S)-5-(4-(3-metilmorfolino)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

(S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-(3-metilmorfolino)tieno-[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)-1,4-diazepan-1-il)etanona;

5-(6-((metil(piridin-4-ilmetil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((metil(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina;

5-(6-((metil((4-metiltiazol-2-il)metil)amino)metil)-4-morfolino-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina; y

RECEPCIÓN
MAR 2006
CHILE

5-(6-((metil((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)metil)-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)pirimidin-2-amina.

18. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

19. La composición de acuerdo con la reivindicación 18, CARACTERIZADA porque además comprende un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico, un agente anti-inflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrópico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar una enfermedad hepática, un agente antiviral, un agente para tratar trastornos de la sangre, un agente para tratar diabetes y un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

20. Una composición CARACTERIZADA porque comprende un compuesto de la reivindicación 1 en una cantidad para inhibir en forma detectable la actividad de PI3 quinasa, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

21. Un método para tratar el cáncer en un mamífero que necesita dicho tratamiento, CARACTERIZADO porque comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

22. El método de la reivindicación 21, CARACTERIZADO porque el cáncer es seleccionado entre tumores sólidos del estómago, piel, colon, mama, cerebro, hígado, ovarios, cérvix, hueso, próstata, testículo, páncreas, tracto genitourinario, esófago, cerebro y sistema nervioso central, laringe, pulmón, tiroides, riñón y cabeza y cuello, y cáncer seleccionado entre glioblastoma, neuroblastoma, melanoma, gástrico, endometrial, queratoacantoma, adenoma, adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no

MAR 2008
CHILE

pequeñas (NSCLC), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, sarcoma, linfoma de Hodgkin, leucemia no Hodgkin y hepatocelular.

23. Un proceso para preparar una composición farmacéutica, CARACTERIZADO porque comprende combinar un compuesto de la reivindicación 1 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque sirve para la preparación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.

25. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque sirve para el tratamiento del cáncer.

26. Un método para inhibir o modular la actividad de lípido quinasa, CARACTERIZADO porque comprende poner en contacto la lípido quinasa con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

27. El método de la reivindicación 26, CARACTERIZADO porque la lípido quinasa es PI3K.

28. El método de la reivindicación 27, CARACTERIZADO porque la PI3K es la subunidad p110 alfa.

29. Un método para inhibir o modular la actividad de lípido quinasa en un mamífero, CARACTERIZADO porque comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 29, CARACTERIZADO porque la lípido quinasa es PI3K.

31. Un kit para tratar una condición mediada por PI3K, CARACTERIZADO porque comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1; y

MAR 2006

b) instrucciones para el uso.

32. El kit de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque además comprende (c) una segunda composición farmacéutica, donde la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto que tiene actividad anti-hiperproliferativa.

33. El kit de la reivindicación 32, CARACTERIZADO porque además comprende instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dichas composiciones farmacéuticas primera y segunda a un paciente que las necesita.

34. El kit de la reivindicación 32, CARACTERIZADO porque dichas composiciones farmacéuticas primera y segunda están contenidas en contenedores separados.

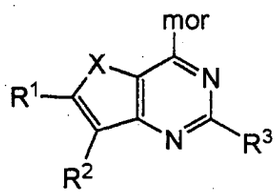
35. El kit de la reivindicación 32, CARACTERIZADO porque dichas composiciones farmacéuticas primera y segunda están contenidas en el mismo contenedor.

MAR 2008

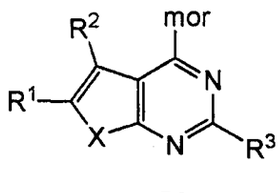
808.279

RESUMEN

Compuestos de las Fórmulas Ia-d donde X es S u O, mor es un grupo morfolina, y R^3 es un grupo heteroarilo monocíclico, e incluyendo estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para modular la actividad de lípido quinasas incluyendo PI3K, y para tratar trastornos tal como cáncer mediado por lípido quinasas. Se divulgan métodos para usar los compuestos de Fórmula Ia-d para diagnóstico, prevención o tratamiento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de estos trastornos en células de mamíferos, o condiciones patológicas asociadas.



Ic



Id

Título:

Compuestos inhibidores de fosfoinosítido 3-quinasas y métodos de uso

110901 402

P2396R1 WO (D)

RECEIVED

APR 10 2008

17

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

HARRIS, Robert, J.
Attn. Harris, Robert J.
Viksnins Harris & Padys PLLP
P.O. Box 111098
St Paul, MN 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PCT

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 01005.013WO1	Date of mailing *(day/month/year)* 02/04/2008
International application No. PCT/US2007/086543	**FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
Applicant PIRAMED LIMITED	International filing date *(day/month/year)* 05/12/2007

1. [x] 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, Fascimile 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 90*bis*.1 and 90*bis*.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	Authorized officer
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	Birgit Hohmann

Form PCT/ISA/220 (October 2005) *(See notes on accompanying sheet)*

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	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
01005.013WO1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2007/086543	05/12/2007	07/12/2006
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 5 sheets.

[X] 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:
      [X] 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. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [X] **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**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,
   [X] 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/US2007/086543

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D491/04 C07D495/04 A61K31/5377 A61K31/519 A61P35/00

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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/046040 A (PIRAMED LTD [GB]; SHUTTLEWORTH STEPHEN J [GB]; FOLKES ADRIAN J [GB]; C) 4 May 2006 (2006-05-04) cited in the application page 2, line 9 - page 4, line 14; example 6; compound 178	1-35
A	WO 2006/046031 A (PIRAMED LTD [GB]; SHUTTLEWORTH STEPHEN J [GB]; FOLKES ADRIAN J [GB]; C) 4 May 2006 (2006-05-04) cited in the application page 2, line 8 - page 3, line 22	1-35
A	WO 2006/046035 A (PIRAMED LTD [GB]; SHUTTLEWORTH STEPHEN J [GB]; FOLKES ADRIAN J [GB]; C) 4 May 2006 (2006-05-04) cited in the application page 2, line 8 - page 3, line 23	1-35

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 March 2008	02/04/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
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	Usuelli, Ambrogio

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/086543

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/127175 A (PIRAMED LTD [GB]; GENENTECH INC [US]; GOLDSMITH RICHARD [US]; FOLKES A) 8 November 2007 (2007-11-08) page 14, line 20 - page 17, line 6; compounds 5,25,39,77,78,81-84,87,88	1-35

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/086543

Box No. 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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 21,22,25-30 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 No. 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 allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/086543

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006046040 A	04-05-2006	AU 2005298404 A1	04-05-2006
		AU 2005298408 A1	04-05-2006
		CA 2585089 A1	04-05-2006
		CA 2585112 A1	04-05-2006
		CN 101087794 A	12-12-2007
		CN 101087795 A	12-12-2007
		EP 1812444 A1	01-08-2007
		EP 1812445 A1	01-08-2007
		EP 1812446 A1	01-08-2007
		WO 2006046031 A1	04-05-2006
		WO 2006046035 A1	04-05-2006
		KR 20070084474 A	24-08-2007
		KR 20070097422 A	04-10-2007
		NO 20072115 B	24-07-2007
		NO 20072116 B	24-07-2007
WO 2006046031 A	04-05-2006	AU 2005298404 A1	04-05-2006
		AU 2005298408 A1	04-05-2006
		CA 2585089 A1	04-05-2006
		CA 2585112 A1	04-05-2006
		CN 101087794 A	12-12-2007
		CN 101087795 A	12-12-2007
		EP 1812444 A1	01-08-2007
		EP 1812445 A1	01-08-2007
		EP 1812446 A1	01-08-2007
		WO 2006046035 A1	04-05-2006
		WO 2006046040 A1	04-05-2006
		KR 20070084474 A	24-08-2007
		KR 20070097422 A	04-10-2007
		NO 20072115 B	24-07-2007
		NO 20072116 B	24-07-2007
WO 2006046035 A	04-05-2006	AU 2005298404 A1	04-05-2006
		AU 2005298408 A1	04-05-2006
		CA 2585089 A1	04-05-2006
		CA 2585112 A1	04-05-2006
		CN 101087794 A	12-12-2007
		CN 101087795 A	12-12-2007
		EP 1812444 A1	01-08-2007
		EP 1812445 A1	01-08-2007
		EP 1812446 A1	01-08-2007
		WO 2006046031 A1	04-05-2006
		WO 2006046040 A1	04-05-2006
		KR 20070084474 A	24-08-2007
		KR 20070097422 A	04-10-2007
		NO 20072115 B	24-07-2007
		NO 20072116 B	24-07-2007
WO 2007127175 A	08-11-2007	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.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.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2007/086543	05.12.2007	07.12.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D491/04 C07D495/04 A61K31/5377 A61K31/519 A61P35/00

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 43*bis*.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 notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(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:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Usuelli, Ambrogio Telephone No. +49 89 2399-7366

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/086543

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. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. 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.

4. ☐ 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.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/086543

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. 21,22,25-30 (with regard to the patentability)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 21,22,25-30 (with regard to the patentability) 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/US2007/086543

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-35
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-35
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-35
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

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

and / or

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

see form 210

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/US2007/086543

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 21,22,25-30 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1 (iv)/67.1(iv) PCT.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1- Reference is made to the following documents:

d1: WO 2006/046040 A (PIRAMED LTD [GB]; SHUTTLEWORTH STEPHEN J [GB]; FOLKES ADRIAN J [GB]; C) 4 May 2006 (2006-05-04)
d2: WO 2006/046031 A (PIRAMED LTD [GB]; SHUTTLEWORTH STEPHEN J [GB]; FOLKES ADRIAN J [GB]; C) 4 May 2006 (2006-05-04)
d3: WO 2006/046035 A (PIRAMED LTD [GB]; SHUTTLEWORTH STEPHEN J [GB]; FOLKES ADRIAN J [GB]; C) 4 May 2006 (2006-05-04)

2- Novelty

Present formulae Ic and Id overlap with formula (I) of d1. Starting from this formula or from the preferred embodiments of d1, a plurality of selections would be necessary to arrive to present formulae. Thus, the generic formulae of d1 do not anticipate present compounds. The compound 178 of d1 (page 61) is encompassed by present formula Ic but it is excluded from the scope of the claims in view of the proviso (ii).
In view of the above, present claims are novel over d1.
Present compounds differ from the compounds of d2 and d3 on account of group R3.

The requirements of Art. 33.2 PCT are therefore met.

3- inventive step

3.1- Present compounds can be used in the treatment of cancer in view of their activity as PI3 kinase inhibitors.
D1 to d3 disclose compounds having the same therapeutic application and the same mechanism of action.
D1 is regarded as the closest state of the art.

Starting from this document, the technical problem underlying the invention can be defined as the provision of further PI3 kinase inhibitors.
Tough the application does not appear to contain any experimental data showing the activity of individual compounds of formulae Ic or Id, it appears credible that present compounds are PI3 kinase inhibitors in view of their structural similarity to the compounds of d1 which are already known as PI3K inhibitors.
Hence, it is considered that the technical problem defined above has been solved by the provision of the compounds of formulae Ic and Id.

3.2- The person skilled in the art would assume that substantially all the compounds included in the general formula (I) of d1 are PI3 kinase inhibitors.
Thus, when faced with the technical problem defined above, he would consider obvious to select compounds included in formula (I) of d1 because this document teaches that the compounds of formula (I) are PI3K inhibitors.
The mere fact of selecting within a general formula a subclass of novel compounds, and observing that these compounds have the activity already disclosed for the general formula, is an activity which does not appear to involve any inventive skill.

In view of the above it is considered that the subject-matter claimed does not fulfil the requirements of Art. 33.3 PCT.

4- Claims 21,22,25-30 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1 (iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a product for a first or further medical treatment.

Re Item VI
Certain documents cited

d4: WO 2007/127175 A (PIRAMED LTD [GB]; GENENTECH INC [US]; GOLDSMITH RICHARD [US]; FOLKES A) 8 November 2007 (2007-11-08)

AS: 97708

415

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by AIDA MICLAT GUIAM*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of AIDA MICLAT GUIAM, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 15th day of December 2005*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 267083*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá - Colombia
Agustín Castillo Zárate

Secretary of State

BY

NP-24 A (REV. 4-05)

OSP 05 90772

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Mateo } ss.

On December 6, 2005 (Date) before me, Aida Miclat Guiam (Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")),

personally appeared Timothy R. Schwartz (Name(s) of Signer(s)),

☐ personally known to me

☒ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person~~(s)~~ whose name~~(s)~~ is/~~are~~ subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/~~she/they~~ executed the same in his/~~her/their~~ authorized capacity~~(ies)~~, and that by his/~~her/their~~ signature~~(s)~~ on the instrument the person~~(s)~~, or the entity upon behalf of which the person~~(s)~~ acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Aida Miclat Guiam
Signature of Notary Public

AIDA MICLAT GUIAM
Commission # 1455662
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Dec 9, 2007

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____

☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney-in-Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

© 1999 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.nationalnotary.org Prod. No. 5907 Reorder: Call Toll-Free 1-800-876-6827

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **BEATRIZ JARAMILLO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de cesión y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **BEATRIZ JARAMILLO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**,, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200

Firma

Nombre
Cargo

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

POWER OF ATTORNEY

I (We) **Genentech, Inc.**
1 DNA Way

domiciled in **South San Francisco, California 94080-4990 USA**

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or explotation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Executed and signed in **South San Francisco, California USA**

this 6th day of December 2005

Signature

Name Timothy R. Schwartz, Ph.D.

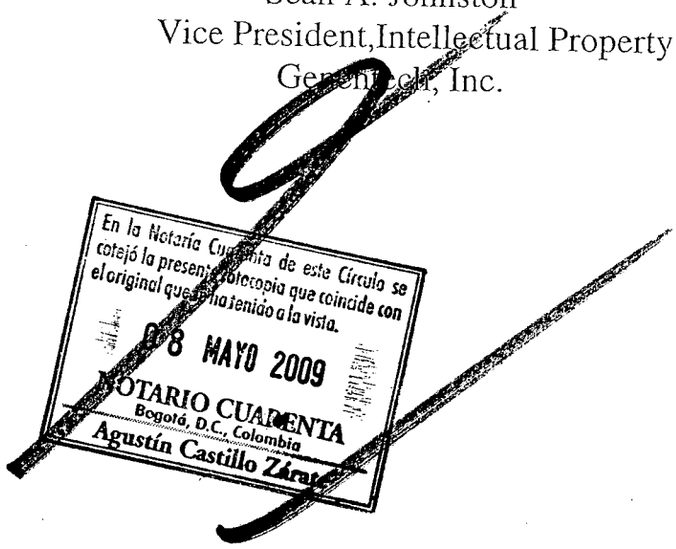
Title Section Patent Counsel
Authorized Corporate Signatory
Genentech, Inc.

AUTHORIZATION

Genentech, Inc. hereby authorizes any of Janet E. Hasak, Mark T. Kresnak, Jeffrey S. Kubinec and Timothy R. Schwartz, for so long as they remain employees of Genentech, Inc., to execute, on its behalf, any submissions associated with the filing, prosecution, granting, and extension and maintenance of grant of patent and trademark applications in the U.S. and foreign countries, contracts relating to biological deposits with the American Type Culture Collection, and assignments to publishers of copyrights covering works authored by Genentech employees.

August 27, 2002
Dated

Sean Johnston
Sean A. Johnston
Vice President, Intellectual Property
Genentech, Inc.



TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por **Genentech, Inc.** domiciliada en **1 DNA Way, South San Francisco, California 94080-4990, Estados Unidos de América**.

ESTADO DE CALIFORNIA
SECRETARIA DE ESTADO

APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1 País: Estados Unidos de América
Esta documento público
2. ha sido firmado por AIDA MICLAT GUIAM
3. actuando en capacidad de Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/timbre de AIDA MICLAT GUIAM, Notario Público
Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el 15 de diciembre de 2005
7. por el Secretario de Estado Delegado, Estado de California
8. No. 267083
9. Sello/Timbre

10. Firma

(Firma)
Secretario de Estado

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

RECONOCIMIENTO TODO-PROPOSITO DE CALIFORNIA

Estado de California)
} ss.
Condado de San Mateo)

El 6 de diciembre de 2005, ante mi, AIDA MICLAT GUIAM, apareció personalmente Thimoty R. Schwartz

☐ a quien conozco personalmente

☒ quien demostró ante mi en base a evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre esta suscrito en el instrumento y quien reconoció ante mi que ejecutó el mismo en su capacidad autorizada, y que por su firma en el instrumento la persona o la entidad a nombre de la cual la persona actuó, ejecutó el instrumento.

Hay un sello que dice:
AIDA MICLAT GUIAM
COMISIÓN # 14556612
Notario Público-California
Condado de San Mateo
Mi comisión expira Dic. 9 de 2007

Atestigua mi firma y sello oficial,

AIDA MICLAT GUIAM

----------**OPCIONAL**----------

Aunque la información en esta sección no es requerida por la ley, puede probar ser valiosa para las personas que se basan en el documento y puede prevenir la remoción y readhesión fraudulenta de esta forma a otro documento

Descripción adicional de cualquier documento anexo

Título o tipo de documento: _____

Fecha del Documento: _____ Número de páginas: _____

Firmante(s) diferente(s) a (los) nombrado(s) arriba: _____

Capacidad(es) Reivindicada(s) por el (los) firmante(s)

Nombre del firmante: _____

☐ Individuo
☐ Funcionario Corporativo – Titulo(s): _____
☐ Socio - ☐ Limitado ☐ General
☐ Abogado de hecho
☐ Fideicomisario
☐ Guardián o conservador
☐ Otro: _____

El firmante representa: _____

Huella Índice derecho del firmante
Parte alta del dedo aquí

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

AUTORIZACION

Genentech, Inc. por la presente autoriza a cualquiera de Janet E. Hasak, Mark T. Kresnak, Jeffrey S. Kubinec y Thomity R. Schwartz, mientras permanezcan como empleados de Genentech, Inc., a ejecutar, a su nombre, cualquier solicitud asociada con presentación, procesamiento, consecución, y extensión y mantenimiento de concesión de solicitudes de patente y marca registrada en los Estados Unidos y países extranjeros, contratos relacionados con depósitos biológicos con la Colección Americana de Tipo de Cultivo, y cesiones a publicistas de derechos de autor que cubran los trabajos de autoría de los empleados de Genentech.

27 de Agosto de 2002
Fechado

(Firma)
Sean A. Johnston
Vicepresidente, Propiedad Intelectual
Genentech, Inc.



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the twenty-fourth day of May, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0254030

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.

08 MAYO 2009

NOTARIO CUARENTA

Bogotá, D.C., Colombia

Agustín Castillo Zárate

Delaware

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE TWENTY-SECOND DAY OF JULY, A.D. 1999, AT 9 O'CLOCK A.M.

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2112549

050426506

AUTHENTICATION: 3900384

DATE: 05-24-05

AMENDED AND RESTATED

CERTIFICATE OF INCORPORATION

GENENTECH, INC.

Genentech, Inc. (the "**Corporation**"), a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware, does hereby amend the Certificate of Incorporation of the Corporation, which was originally filed on December 23, 1986 under the name "Genentech Delaware, Inc.", and subsequently amended.

The Certificate of Incorporation of the Corporation is hereby restated and further amended to read in its entirety as follows:

ARTICLE 1

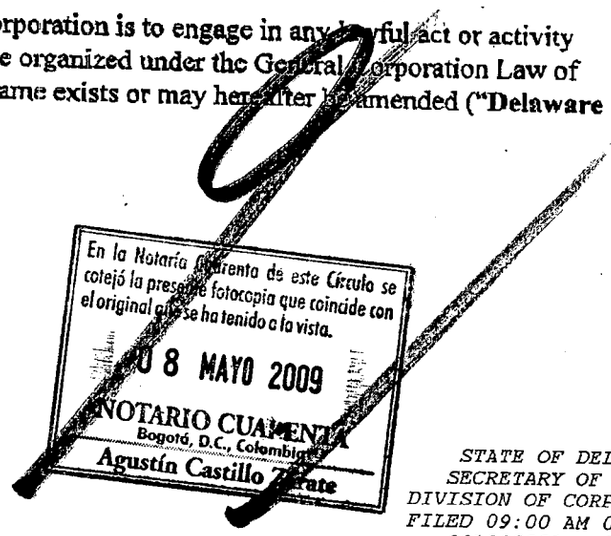
The name of the Corporation is: Genentech, Inc.

ARTICLE 2

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is Corporation Service Company, 1013 Centre Road, City of Wilmington, County of New Castle, Delaware 19805. The name of its registered agent at such address is Corporation Service Company.

ARTICLE 3

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which corporations may be organized under the General Corporation Law of the State of Delaware as the same exists or may hereafter be amended ("**Delaware Law**").



STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 09:00 AM 07/22/1999
991302331 - 2112549

ARTICLE 4

SECTION 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is four hundred million (400,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value $0.02 per share ("**Preferred Stock**"). Three hundred million (300,000,000) shares shall be designated common stock, par value $0.02 per share ("**Common Stock**") The Common Stock of the Corporation shall be all of one class.

(b) The number of authorized shares of any class or classes of stock may be increased or decreased (but not below the number of shares thereof then outstanding) by the affirmative vote of a majority in voting power of the outstanding stock of the Corporation entitled to vote thereon irrespective of the provisions of Section 242(b)(2) of Delaware Law.

SECTION 4.02. *Common Stock.* (a) *Issuance and Consideration.* Any unissued or treasury shares of the Common Stock may be issued for such consideration as may be fixed in accordance with applicable law from time to time by the Board of Directors.

(b) *Dividends.* Subject to the rights of holders of the Preferred Stock, the holders of the Common Stock shall be entitled to receive, when and as declared by the Board of Directors, out of the assets of the Corporation which are by law available therefor, dividends payable either in cash, in property, or in shares of stock and the holders of the Preferred Stock shall not be entitled to participate in any such dividends (unless otherwise provided by the Board of Directors in any resolution providing for the issue of a series of Preferred Stock).

SECTION 4.03. *Preferred Stock.*

(a) *Series and Limits of Variations between Series.* Any unissued or treasury shares of the Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series for such consideration as may be fixed from time to time by the Board of Directors. Before any shares of Preferred Stock of any particular series shall be issued, a certificate shall be filed with the Secretary of State of Delaware setting forth the designation, rights, privileges, restrictions and conditions to be attached to the Preferred Stock of such series and such other matters as may be required, and the Board of Directors shall fix and determine, and is hereby expressly empowered to fix and determine, in the manner provided by law, the particulars of

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. - Colombia
Agustín Castillo Zárate

the shares of such series (so far as not inconsistent with the provisions of this Article 4 applicable to all series of Preferred Stock), including, but not limited to, the following:

(i) the distinctive designation of such series and the number of shares which shall constitute such series, which number may be increased (except where otherwise provided by the Board of Directors in creating such series) or decreased (but not below the number of shares thereof then outstanding) from time to time by like action of the Board of Directors;

(ii) the annual rate of dividends payable on shares of such series, the conditions upon which such dividends shall be payable and the date from which dividends shall be cumulative in the event the Board of Directors determines that dividends shall be cumulative;

(iii) whether such series shall have voting rights, in addition to the voting rights provided by law and, if so, the terms of such voting rights;

(iv) whether such series shall have conversion privileges and, if so, the terms and conditions of such conversion, including, but not limited to, provision for adjustment of the conversion rate upon such events and in such manner as the Board of Directors shall determine;

(v) whether or not the shares of such series shall be redeemable and, if so, the terms and conditions of such redemption, including the date or dates upon or after which they shall be redeemable, and the amount per share payable in case of redemption, which amount may vary under different conditions and at different redemption dates;

(vi) whether such series shall have a sinking fund for the redemption or purchase of shares of that series and, if so, the terms and amount of such sinking fund;

(vii) the rights of the shares of such series in the event of voluntary or involuntary liquidation, dissolution or winding up of the Corporation, and the relative rights of priority, if any, of payment of shares of that series; and

(viii) any other relative rights, preferences and limitations of such series.

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.

03 MAYO 2009

NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

ARTICLE 5

SECTION 5.01. *Amendment of Bylaws by Directors.* (a) In furtherance and not in limitation of the powers conferred by statute, the Board of Directors is expressly authorized to make, alter, amend, repeal and rescind the bylaws of the Corporation, subject to Sections 5.01(b) and 5.01(c) hereof.

(b) Sections 2.02, 3.02, 3.03(a), 3.03(b), 3.04, 3.05, 3.14, and 5.06 of the bylaws may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 60% of the shares entitled to be voted thereon.

(c) Sections 3.03(c) and 3.15 of the bylaws may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 90% of the shares entitled to be voted thereon.

SECTION 5.02. *Amendment of Certificate of Incorporation.* Section 5.01(b) of this Certificate of Incorporation may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 60% of the shares entitled to be voted thereon. Section 5.01(c) and Articles 8 and 9 of this Certificate of Incorporation may only be altered, amended, repealed, or rescinded by the affirmative vote of holders of capital stock entitled to vote thereon representing more than 90% of the shares entitled to be voted thereon.

ARTICLE 6

SECTION 6.01. *Election of Directors by Holders of Preferred Stock.* During any period when the holders of any Preferred Stock or any one or more series thereof, voting as a class, shall be entitled to elect a specified number of directors, by reason of dividend arrearages or other provisions giving them the right to do so, then and during such time as such right continues (i) the then otherwise authorized number of directors shall be increased by such specified number of directors, and the holders of such Preferred Stock or such series thereof, voting as a class, shall be entitled to elect the additional directors so provided for, pursuant to the provisions of such Preferred Stock or series; (ii) each such additional director shall serve for such term, and have such voting powers, as shall be stated in the provisions pertaining to such Preferred Stock or series; and (iii) whenever the holders of any such Preferred Stock or series thereof are

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zapata

divested of such rights to elect a specified number of directors, voting as a class, pursuant to the provisions of such Preferred Stock or series, the terms of office of all directors elected by the holders of such Preferred Stock or series, voting as a class pursuant to such provisions or elected to fill any vacancies resulting from the death, resignation or removal of directors so elected by the holders of such Preferred Stock or series, shall forthwith terminate and the authorized number of directors shall be reduced accordingly.

SECTION 6.02. *Ballots*. Elections of directors at an annual or special meeting of stockholders need not be by written ballot unless the bylaws of the Corporation shall provide otherwise.

SECTION 6.03. *Elimination of Certain Personal Liability of Directors*. (a) A director of the Corporation shall not be liable to the Corporation or its stockholders for monetary damages for breach of fiduciary duty as a director to the fullest extent permitted by Delaware Law.

(b) Each person (and the heirs, executors or administrators of such person) who was or is a party or is threatened to be made a party to, or is involved in any threatened, pending or completed action, suit or proceeding, whether civil, criminal, administrative or investigative, by reason of the fact that such person is or was a director of the Corporation or is or was serving at the request of the Corporation as a director of another corporation, partnership, joint venture, trust or other enterprise, shall be indemnified and held harmless by the Corporation to the fullest extent permitted by Delaware Law. The right to indemnification conferred in this Section 6.03 shall also include the right to be paid by the Corporation the expenses incurred in connection with any such proceeding in advance of its final disposition to the fullest extent authorized by Delaware Law. The right to indemnification conferred in this Section 6.03 shall be a contract right.

(c) The Corporation may, by action of its Board of Directors, provide indemnification to such of the officers, employees and agents of the Corporation to such extent and to such effect as the Board of Directors shall determine to be appropriate and authorized by Delaware Law.

(d) The Corporation shall have power to purchase and maintain insurance on behalf of any person who is or was a director, officer, employee or agent of the Corporation, or is or was serving at the request of the Corporation as a director, officer, employee or agent of another corporation, partnership, joint venture, trust or other enterprise against any expense, liability or loss incurred by such person in any such capacity or arising out of his status as such, whether or

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castro Zárate

not the Corporation would have the power to indemnify him against such liability under Delaware Law.

(e) The rights and authority conferred in this Section 6.03 shall not be exclusive of any other right which any person may otherwise have or hereafter acquire.

(f) Neither the alteration, amendment, repeal or recission of this Section 6.03, nor the adoption of any provision of this Certificate of Incorporation or the bylaws of the Corporation, nor, to the fullest extent permitted by Delaware Law, any modification of law, shall eliminate or reduce the effect of this Section 6.03 in respect of any acts or omissions occurring prior to such alteration, amendment, repeal, recission, adoption or modification.

ARTICLE 7

SECTION 7.01. *Section 203 of Delaware Law.* The Corporation hereby elects not to be governed by Section 203 of Delaware Law.

ARTICLE 8

SECTION 8.01. *Relationship With Roche.* In anticipation that the Corporation will cease to be a wholly owned subsidiary of Roche Holdings, Inc., but that Roche (as defined in Section 8.05) will remain a stockholder of the Corporation, and in anticipation that the Corporation (as defined in Section 8.05) and Roche may engage in the same or similar activities or lines of business and have an interest in the same areas of corporate opportunities, and in recognition of (i) the benefits to be derived by the Corporation through its continued contractual, corporate and business relations with Roche (including service of officers and directors of Roche as directors of the Corporation) and (ii) the difficulties attendant to any director, who desires and endeavors fully to satisfy such director's fiduciary duties, in determining the full scope of such duties in any particular situation, the provisions of this Article 8 are set forth to regulate, define and guide the conduct of certain affairs of the Corporation as they may involve Roche and its officers and directors, and the powers, rights, duties and liabilities

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

of the Corporation and its officers, directors and stockholders in connection therewith.

SECTION 8.02. *Similar Business Activities*. Except as Roche Holdings, Inc. may otherwise agree in writing,

(a) Roche shall not have a duty to refrain from engaging directly or indirectly in the same or similar business activities or lines of business as the Corporation, and

(b) neither Roche nor any officer or director thereof shall be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty by reason of any such activities of Roche or of such person's participation therein.

In the event that Roche acquires knowledge of a potential transaction or matter that may be a corporate opportunity for both Roche and the Corporation, Roche shall have no duty to communicate or offer such corporate opportunity to the Corporation and shall not be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty as a stockholder of the Corporation or controlling person of a stockholder by reason of the fact that Roche pursues or acquires such corporate opportunity for itself, directs such corporate opportunity to another person or entity, or does not communicate information regarding, or offer, such corporate opportunity to the Corporation.

SECTION 8.03. *Corporate Opportunities*. In the event that a director, officer or employee of the Corporation who is also a director, officer or employee of Roche acquires knowledge of a potential transaction or matter that may be a corporate opportunity for the Corporation and Roche (whether such potential transaction or matter is proposed by a third-party or is conceived of by such director, officer or employee of the Corporation), such director, officer or employee shall be entitled to offer such corporate opportunity to the Corporation or Roche as such director, officer or employee deems appropriate under the circumstances in his sole discretion, and no such director, officer or employee shall be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty or duty of loyalty or failure to act in (or not opposed to) the best interests of the Corporation or the derivation of any improper personal benefit by reason of the fact that (i) such director, officer or employee offered such corporate opportunity to Roche (rather than the Corporation) or did not communicate information regarding such corporate opportunity to the Corporation or (ii) Roche pursues or acquires such corporate opportunity for itself or directs such corporate opportunity to another person or does not communicate information regarding such corporate opportunity to the Corporation.

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

SECTION 8.04. *Deemed Consent of Stockholders.* Any person or entity purchasing or otherwise acquiring any interest in any shares of capital stock of the Corporation shall be deemed to have notice of and to have consented to the provisions of this Article 8.

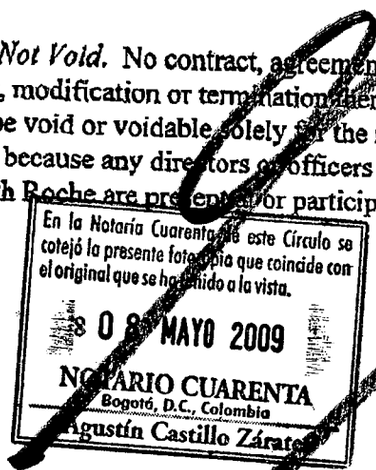
SECTION 8.05. *Definitions.* For purposes of this Article 8 and Article 9 only, (i) the term "**Corporation**" shall mean the Corporation and all corporations, partnerships, joint ventures, associations and other entities in which the Corporation beneficially owns (directly or indirectly) fifty percent or more of the outstanding voting stock, voting power or similar voting interests, and (ii) the term "**Roche**" shall mean Roche Holdings, Inc. and all corporations, partnerships, joint ventures, associations and other entities (other than the Corporation, defined in accordance with clause (i) of this Section 8.05) that are "**affiliates**" (as defined in Rule 12b-2 under the Securities Exchange Act of 1934, as amended) of Roche Holdings, Inc.

SECTION 8.06. *Termination; Binding Effect.* Notwithstanding anything in this Certificate of Incorporation to the contrary, the foregoing provisions of this Article 8 shall expire on the date that Roche ceases to own beneficially Common Stock representing at least 5% of the number of outstanding shares of Common Stock of the Corporation and no person who is a director or officer of the Corporation is also a director or officer of Roche. Neither such expiration, nor the alteration, amendment, change or repeal of any provision of this Article 8 nor the adoption of any provision of this Amended and Restated Certificate of Incorporation inconsistent with any provision of this Article 8 shall eliminate or reduce the effect of this Article 8 in respect of any matter occurring, or any cause of action, suit or claim that, but for this Article 8, would accrue or arise, prior to such expiration, alteration, amendment, repeal or adoption.

SECTION 8.07. *Article 9.* The provisions of this Article 8 are in addition to the provisions of Article 9.

ARTICLE 9

SECTION 9.01. *Contracts Not Void.* No contract, agreement, arrangement or transaction (or any amendment, modification or termination thereof) between the Corporation and Roche shall be void or voidable solely for the reason that Roche is a party thereto, or solely because any directors or officers of the Corporation who are affiliated with Roche are present at or participate in the



meeting of the Board of Directors or committee thereof which authorizes the contract, agreement, arrangement, transaction, amendment, modification or termination or solely because his or their votes are counted for such purpose, but any such contract, agreement, arrangement or transaction (or any amendment, modification or termination thereof) shall be governed by the provisions of this Amended and Restated Certificate of Incorporation, the Corporation's Bylaws, Delaware Law and other applicable law. For purposes of this Article 9, the terms the "**Corporation**" and "**Roche**" have the meanings set forth in Section 8.05.

SECTION 9.02. *Quorum.* Directors of the Corporation who are also directors or officers of Roche may be counted in determining the presence of a quorum at a meeting of the Board of Directors or of a committee that authorizes or approves any such contract, agreement, arrangement or transaction (or amendment, modification or termination thereof). Outstanding shares of Common Stock owned by Roche may be counted in determining the presence of a quorum at a meeting of stockholders that authorizes or approves any such contract, agreement, arrangement or transaction (or amendment, modification or termination thereof).

SECTION 9.03. *No Liability For Good Faith Actions.* Neither Roche nor any officer or director thereof shall be liable to the Corporation or its stockholders for breach of any fiduciary duty or duty of loyalty or failure to act in (or not opposed to) the best interests of the Corporation or the derivation of any improper personal benefit by reason of the fact that Roche or an officer of director thereof in good faith takes any action or exercises any rights or gives or withholds any consent in connection with any agreement or contract between Roche and the Corporation. No vote cast or other action taken by any person who is an officer, director or other representative of Roche, which vote is cast or action is taken by such person in his capacity as a director of this Corporation, shall constitute an action of or the exercise of a right by or a consent of Roche for the purpose of any such agreement or contract.

SECTION 9.04. *Deemed Consent by Stockholders.* Any person or entity purchasing or otherwise acquiring any interest in any shares of capital stock of the Corporation shall be deemed to have notice of and to have consented to the provisions of this Article 9.

SECTION 9.05. *Contracts Covered.* For purposes of this Article 9, any contract, agreement, arrangement or transaction with the Corporation or any corporation, partnership, joint venture, association or other entity in which the Corporation beneficially owns (directly or indirectly) fifty percent or more of the outstanding voting stock, voting power or similar voting interests shall be deemed to be a contract, agreement, arrangement or transaction with the Corporation.

En la Notaría Cuarenta del este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

SECTION 9.06. *Binding Effect.* Neither the alteration, amendment, change or repeal of any provision of this Article 9 nor the adoption of any provision inconsistent with any provision of this Article 9 shall eliminate or reduce the effect of this Article 9 in respect of any matter occurring, or any cause of action, suit or claim that, but for this Article 9, would accrue or arise, prior to such alteration, amendment, change, repeal or adoption.

SECTION 9.07. *Article 8.* The provisions of this Article 9 are in addition to the provisions of Article 8.



IN WITNESS WHEREOF, this Amended and Restated Certificate of Incorporation, having been duly adopted in accordance with Sections 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware and by the written consent of the sole stockholder of the Corporation in accordance with Section 228 of the General Corporation Law of the State of Delaware, has been executed this 22nd day of July, 1999.

GENENTECH, INC.

By: /s/ Stephen G. Juelsgaard
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Senior Vice President,
General Counsel and Secretary



TRADUCCION AL ESPAÑOL del Certificado de Incorporación de Genentech, Inc.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando en capacidad de Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello/timbre de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el veinticuatro de mayo, A. D. 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0254030
9. Sello/timbre
10. Firma

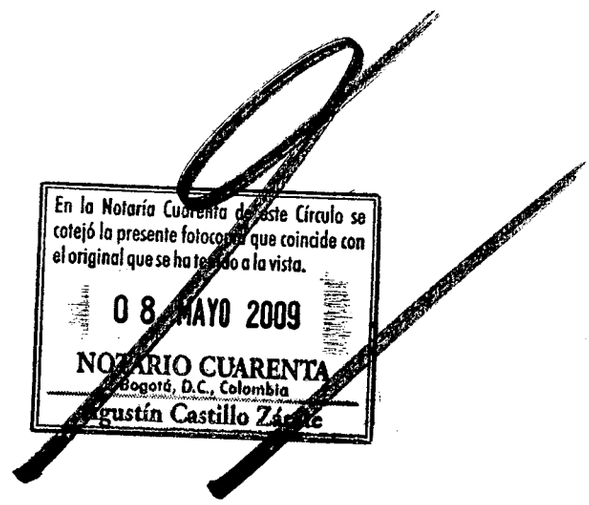
Harriet Smith Windsor (Firma)
Secretaria de Estado

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se tuvo a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, CERTIFICO POR LA PRESENTE QUE EL ANEXO ES UNA COPIA AUTÉNTICA Y CORRECTA DEL CERTIFICADO VUELTO A REDACTAR DE "GENENTECH, INC", PRESENTADO EN ESTA OFICINA EL VIGÉSIMO SEGUNDO DÍA DE JULIO, A. D. 1999, A LAS 9 EN PUNTO DE LA MAÑANA.



Harriet Smith Windsor (Firma)
Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado
AUTENTICACIÓN: 3900384

FECHA: 05 – 24 – 05

CORREGIDO Y VUELTO A REDACTAR
CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN
GENENTECH, INC.

Genentech, Inc (la "**Corporación**"), una corporación organizada y existente bajo y por virtud de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware, por la presente corrige el Certificado de Incorporación, el fue presentado originalmente el 23 de diciembre de 1986, bajo el nombre "Genentech Delaware, Inc.", y corregido subsiguientemente.

Por la presente se vuelve a redactar el certificado de incorporación de la Corporación y se corrige aun más para que diga en su totalidad lo que sigue:

ARTICULO 1

El nombre de la Corporación es: Genentech, Inc.

ARTICULO 2

La dirección de la oficina registrada de la Corporación en el Estado de Delaware es Corporation Service Company, 1013 Centre Road, Ciudad de Wilmington, Condado de New castle, Delaware 19805. El nombre de su agente registrado en tal dirección es Corporation Service Company.

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se expide la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate.

ARTICULO 3

El propósito de a Corporación es el de participar en cualquier acto o actividad legal para las cuales las corporaciones pueden ser organizadas bajo la Ley General de Corporación del Estado de Delaware como existe o puede se modificada la misma en adelante ("**Delaware Law**").

ARTICULO 4

SECCION 4.01. *Acciones de Capital.* (a) la Corporación está autorizada a emitir dos clases de acciones que deben designarse, respectivamente, acciones preferenciales y acciones comunes. El número total de acciones que la Corporación esta autorizada a emitir es de cuatrocientos millones (400,000,000) de acciones. Cien millones (100,000,000) de acciones serán designadas acciones

preferenciales, por un valor de $0.02 por acción ("**Acción Preferencial**"). Trecientos millones (300,000,000) de acciones serán designadas acciones comunes, por un valor de $0.02 por acción ("**Acción Común**"). La acción común de la Corporación será toda de una misma clase.

(b) El número de acciones autorizadas de cualquier clase o clases de acciones puede incrementarse o disminuirse (pero no por debajo del número del número de acciones de las mismas que en su momento están vigentes) por el voto afirmativo de una mayoría con poder de votación de las acciones vigentes de la Corporación con derecho a votar por la misma independiente de las consideraciones de la Sección 242(b)(2) de la Ley de Delaware.

SECCION 4.02. *Acción Común*. (a) *Emisión y Consideración*. Cualquier acción sin emitir o del tesoro del las Acciones Comunes puede emitirse para tal consideración como pueda fijarse de acuerdo con la ley aplicable cada cierto tiempo por la Junta Directiva.

(b) *Dividendos*. Sujeto a los derechos de los accionistas de las Acciones Preferenciales, los accionistas de Acciones Comunes deberán tener el derecho a recibir, cuando y como se declare por la Junta Directiva, de los activos de la Corporación los cuales están disponibles para ello por ley, dividendos pagables ya sea en dinero, propiedad, o acciones y los accionistas de la Acción Preferencial no tendrán derecho a participar en tales dividendos a menos que la Junta Directiva determine lo contrario en cualquier resolución que condicione la emisión de una serie de Acciones Preferenciales).

En la Notaría a mi cargo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se tuvo a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zafra

SECCIÓN 4.03. *Acción Preferencial*

(a) *Series y Límites de Variaciones entre Series*. Cualquier acción no emitida o del tesoro de las Acciones Preferenciales puede emitirse cada cierto tiempo en una o más series para tal consideración como pueda ser fijada cada cierto tiempo por la Junta Directiva. Antes de que se emita cualquier acción de las Acciones Preferenciales de cualquier serie particular, se deberá presentar un certificado ante el Secretario de Estado de Delaware estableciendo las designaciones, derechos, privilegios, restricciones, y condiciones que irán anexas a las Acciones Preferenciales de tal serie y tales otras cuestiones como puedan requerirse, y la Junta Directiva deberá fijar y determinar, y por la presente está expresamente autorizada para fijar y determinar, en la forma provista por la ley, los

particulares de las acciones de tal serie (siempre y cuando no sean inconsistentes con las condiciones de este Artículo 4 aplicables a todas las series de Acciones Preferenciales), incluyendo, pero sin limitarse a, las siguientes:

(i) la designación distintiva de tal serie y el número de las acciones que han de constituir tal serie, numero que puede incrementarse (excepto cuando lo determine de otro modo la Junta Directiva al crear tal serie) o reducida (pero no por debajo del número de acciones de las mismas que están vigentes) cada cierto tiempo por una acción semejante de la Junta Directiva;

(ii) la tasa anual de dividendos a pagar sobre las acciones de tal serie, las condiciones sobre las cuales se pagarán tales dividendos y le fecha a partir de la cual los dividendos serán acumulativos en el evento que la Junta Directiva determine que los dividendos serán acumulativos;

(iii) si la serie tendrá o no derechos de voto, además de los derechos de voto provistos por la ley, y de ser así, los términos de tales derechos de voto;

(iv) si tal serie tendrá o no privilegios de conversión y, de ser así, los términos y condiciones de tal conversión, incluyendo, pero sin estar limitado a, la condición para ajuste de la tasa de conversión en tales eventos y de tal forma como la Junta Directiva lo determine;

(v) si las acciones de tal serie serán o no redimibles y, de ser así, los términos y condiciones de tal redención, incluyendo la fecha o fechas en las cuales o después de las cuales pueden ser redimidas, y la cantidad a pagar por acción en caso de redención, cantidad que variará bajo diferentes condiciones y en diferentes fechas de redención;

(vi) si tal serie tendrá o no un fondo de inversión para la redención o compra de acciones de esa serie y, de ser así, los términos y la cantidad de tal fondo de inversión;

(vii) los derechos de las acciones de tal serien caso de una liquidación, disolución o cierre voluntaria o involuntaria de la Corporación, y

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

los derechos relativos de prioridad, de haber, de pago de acciones de esa serie; y

(viii) cualquier otro derecho relativo, preferencia y limitación de tal serie.

ARTICULO 5

SECCION 5.01. *Enmiendas a los estatutos por los Directores.* (a) En adición y no limitando los poderes conferidos por estatutos, la Junta Directiva esta expresamente autorizada para hacer, alterar, enmendar, rechazar y rescindir los estatutos de la Corporación, sujetos a las secciones 5.01(b) y 5.01(c) a continuación.

(b) Las secciones 2.02, 3.02, 3.03(a), 3.04, 3.05, 3.14 y 5.06 de los estatutos solo pueden alterarse, enmendarse, repelerse, o rescindirse por el voto afirmativo de los accionistas de capital con derecho a votar las mismas que representen más del 60% de las acciones con derecho a votar las mismas.

(c) Las secciones 3.03(c) y 3.15 de los estatutos solo pueden ser alteradas, enmendadas, repelidas, o rescindidas por le voto afirmativo de los accionistas de capital con derecho a votar las mismas que representen más del 90% de las acciones con derecho a votar las mismas.

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se expide la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Arrate

SECCION 5.02. *Enmienda del Certificado de Incorporación.* La sección 5.01 (b) de este Certificado de Incorporación solo puede ser alterada, enmendada, repelida, o rescindida por el voto afirmativo de los accionistas de capital con derecho a voto sobre la misma que representen a más del 60% de las acciones con derecho a votar la misma. La sección 5.01(c) y los Artículos 8 y 9 de este Certificado de Incorporación solo pueden alterarse, enmendarse, repelerse, o rescindirse por el voto afirmativo de los accionistas de capital con derecho a votar la misma que representen más del 90% de las acciones con derecho a votar la misma.

ARTICULO 6

SECCION 6.01. *Elección del Directorio por los Accionistas de Acción Preferencial.* Durante cualquier periodo cuando los accionistas de cualquier

acción preferencial cualquiera de una o más series de las mismas, que voten como una clase, tengan derecho a elegir un número específico de directores, por razón a atrasos en los dividendos u otras condiciones que les dan el derecho a hacerlo, entonces y durante el tiempo que continúe el derecho (i) el número de directores autorizado de otro modo será incrementado por tal número de directores especificado, y los accionistas de tales Acciones Preferenciales o tales series de las mismas, que votan como una clase, tendrán derecho a elegir los directores adicionales para lo que se provee, de acuerdo con las condiciones de tales Acciones Preferenciales o series; (ii) cada uno de tales directores adicionales servirá durante tal termino, y tendrá tales poderes de voto, como se han de otorgar en las provisiones pertinentes a tales Acciones Preferenciales o series; y (iii) siempre que los accionistas de cualquiera de tales Acciones Preferenciales o series de las mismas están desprovistos de tales derechos a elegir un número específico de directores, votando como clase, de acuerdo con las condiciones de tales Acciones preferenciales o series, los términos de oficio de todos los directores elegidos por los accionistas de tales Acciones preferenciales o series, que votan como clase, de acuerdo con las condiciones o elegidos para llenar cualquier vacante resultante de la muerte, renuncia o remoción de directores así elegidos por los accionistas de tales Acciones Preferenciales o series, terminarán en adelante y el número autorizado de directores será reducido en concordancia.

SECCION 6.02. *Votaciones*. Las elecciones de directores en una reunión anual o especial de accionistas necesaria no serán por los escritos a menos que los estatutos de la Corporación digan lo contrario.

En la Notaría Cuarenta del Círculo de Bogotá se cotejó la anterior fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. - Colombia
Agustín Castillo Espitia

SECCION 6.03. *Eliminación de cierta responsabilidad personal de los directores*. (a) Un director de la Corporación no será responsable ante la Corporación o sus accionistas por daños monetarios por violación del deber fiduciario como director hasta donde lo permita la Ley de Delaware.

(b) Cada persona (y sus herederos, ejecutores o administradores de tal persona) quien fue o es una parte o esta amenazado de ser parte de, o esta involucrado en cualquier acción, demanda o proceso amenazado, pendiente, o completado, ya sea civil, criminal, administrativo o investigativo, por razón del hecho de que esa persona es o fue un director de la Corporación o es o estaba sirviendo por solicitud de la Corporación como un director de otra corporación, sociedad, sociedad de riesgo compartido, fideicomiso u otra empresa, será indemnizado y completamente protegido por la Corporación hasta donde lo

permita la Ley de Delaware. El derecho a la indemnización concedido en esta sección 6.03 también debe incluir el derecho a que la Corporación le pague los gastos incurridos en conexión cuna cualquiera de tales procesos por adelantado de su decisión final hasta donde los autoriza la Ley de Delaware. El derecho a indemnización conferido en esta sección 6.03 será un derecho contractual.

(c) La Corporación puede, por acción de su Junta Directiva, proporcionar indemnización a tales funcionarios, empleados y agentes de la Corporación hasta tal punto y a tal efecto como lo determine apropiado la Junta Directiva y lo autorice la Ley de Delaware.

(d) La Corporación tendrá el poder de comprar y mantener un seguro a nombre de cualquier persona quien es o fue director, funcionario, empleado o agente de la corporación, o esta o estuvo en servicio por pedido de la Corporación como director, funcionario, empleado o agente de otra corporación, sociedad, sociedad de riesgo compartido, fideicomiso u otra empresa contra cualquier gasto, responsabilidad o pérdida incurrida por tal persona en cualquier capacidad o que surge de su estado como tal, ya sea si la Corporación tiene o no el poder de indemnizarlo contra tal responsabilidad bajo la ley de Delaware.

(e) Los derechos y autoridad conferidos en esta Sección 6.03 no serán exclusivos de ningún otro derecho el cual cualquier otra persona pueda tener o adquirir de aquí en adelante.

(f) Ni la alteración, enmienda, rechazo o rescisión de esta Sección 6.03, ni la adopción de ninguna condición de este Certificado de Incorporación o de los Estatutos de la Corporación, ni, hasta donde lo permita la Ley de Delaware, ninguna modificación de la ley, debe eliminar o reducir el efecto de esta Sección 6.03 respecto a ninguno de los actos u omisiones que ocurran antes de tal alteración, enmienda, rechazo, rescisión, adopción o modificación.

ARTICULO 7

SECCION 7.01, *Sección 203 de la Ley de Delaware.* Por la presente la Corporación elige no ser gobernada por la Sección 203 de la Ley de Delaware.

ARTICULO 8

SECCION 8.01. *Relación con Roche.* Anticipándose a que la Corporación cese de ser un subsidiaria completamente de propiedad de Roche Holdings, Inc., pero que Roche (como se define en la sección 8.05) permanezca siendo un accionista de la Corporación, y anticipándose a que la Corporación (como se define en la Sección 8.05) y Roche puede entrar en actividades o líneas de negocios semejantes o similares y tener un interés en las mismas áreas de oportunidades corporativas, y en reconocimiento de (i) los beneficios a ser derivados por la Corporación a través de sus relaciones contractuales, corporativas y de negocios con Roche (incluyendo el servicio de funcionarios y directores de Roche como directores de la Corporación) y (ii) las dificultades concomitantes a cualquier director, quien desea y se propone satisfacer completamente tales deberes fiduciarios del director, al determinar el alcance completo de tales deberes en cualquier situación particular, las condiciones de este artículos 8 se establecen para regular, definir y guiar la conducta de ciertas cuestiones de la Corporación ya que pueden involucrar a Roche y sus funcionaros y directores, y los poderes, derechos, deberes y responsabilidades de la Corporación y sus funcionarios, directores y accionistas en conexión con éste.

SECCION 8.02. *Actividades en Negocios Similares.* Excepto que Roche Holdings, Inc. pueda de otra forma acordarlo por escrito:

(a) Roche no tendrá el deber de abstenerse de entrar directamente o indirectamente en actividades de negocios o líneas de negocios semejantes o similares a las de la Corporación, y

(b) ni Roche ni ninguno de sus funcionarios o directores de la misma será responsable a la Corporación o sus accionistas por violar cualquier deber fiduciario por razón de alguna de tales actividades de Roche o de la participación de tal persona en las mismas.

En el evento que Roche adquiera conocimientos de una transacción o materia potencial que pueda ser una oportunidad corporativa tanto para Roche como para la Corporación, Roche no tendrá el deber de comunicar u ofrecer tal oportunidad corporativa a la Corporación y no será responsable ante la Corporación o sus accionistas por violar ningún deber fiduciario como accionista de la Corporación o la persona que controla a un accionista por razón del hacho

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se declara que el presente fotocopiado concuerda con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Ospina Zárate

que Roche prosigue o adquiere tal oportunidad corporativa para si misma, dirige tal oportunidad corporativa a otra persona o entidad, o no comunica información respecto, u ofrece, tal oportunidad corporativa a la Corporación.

SECCION 8.03. *Oportunidades Corporativas.* En el evento que un director, funcionario o empleado de la Corporación quien también es director, funcionario o empleado de Roche adquiera conocimiento de una transacción o materia potencial que pueda ser una oportunidad corporativa para la Corporación y Roche (ya se si esta transacción o materia potencial es propuesta por un tercero o es concebida por tal director, funcionario o empleado de la Corporación o no), tal director, funcionario o empleado debe tener el derecho a ofrecer tal oportunidad corporativa a la Corporación o Roche como tal director, funcionario o empleado los considere apropiado bajo las circunstancias de su discreción, y tal director, funcionario o empleado no será responsable a la Corporación o sus accionistas por violar ningún deber fiduciario o deber de lealtad o faltar en actuar en (o no oponerse a) los mejores intereses de la Corporación o la derivación de ningún beneficio personal inapropiado por razón del hecho que (i) tal director, funcionario o empleado ofreció tal oportunidad corporativa a Roche (en lugar de a la Corporación) o no comunicó información respecto a tal oportunidad corporativa a la Corporación o (ii) Roche busca o adquiere tal oportunidad corporativa para si misma o dirige tal oportunidad corporativa a otra persona o no comunica información respecto a tal oportunidad corporativa a la Corporación.

SECCION 8.04. *Consentimiento estimado de los accionistas.* Se considerará que cualquier persona o entidad que compre o de otro modo adquiera algún interés en cualquiera de las acciones de capital de la Corporación ha tenido noticia o ha estado de acuerdo con las condiciones de este Artículo 8.

Esta Notaría Cuarenta de Bogotá certifica que el presente documento es fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

SECCION 8.05, *Definiciones.* Para propósitos de este Artículo 8 y el Artículo 9 solamente, (i) el término ***"Corporación"*** debe significar la Corporación y todas las corporaciones, sociedades, sociedades de riesgo compartido y otras entidades en las cuales la Corporación posee con beneficio (directa o indirectamente) cincuenta por ciento o más de las acciones con voto, poder de voto o intereses de voto similares, y (ii) el término ***"Roche"*** debe significar Roche Holdings, Inc y todas las corporaciones, sociedades, sociedades de riesgo compartido, asociaciones y otras entidades (diferentes a la Corporación, definida de acuerdo con la cláusula (i) de esta sección 8.05) que son ***"afiliados"*** (como se

define en la Regla 12b-2 bajo el Acta de Intercambio de Valores de 1934, como se enmendó) de Roche Holdings, Inc.

SECCION 8.06, *Finalización: Efecto Obligante.* Son consideración con nada en este Certificado de Incorporación que lo contradiga, las condiciones anteriores de este Artículo 8 deberán expirar en la fecha que Roche cese de poseer con beneficios Acciones Comunes que representen al menos 5% del número de acciones vigentes de las Acciones Comunes de la Corporación y nadie que se director o funcionario de la Corporación sea también director o funcionario de Roche. Ni tal vencimiento, ni la alteración, enmienda, cambio o rechazo de alguna de las condiciones de este Artículo 8 así como tampoco ninguna condición de este Certificado de Incorporación Enmendado y Vuelto a Redactar inconsistente con alguna de las condiciones de este Artículo 8 eliminará o reducirá el efecto de este Artículo 8 respecto a cualquier materia, o cualquier causa de acción, demanda o reclamo que, excepto por este Artículo 8, pueda acaecer o surgir, antes de tal vencimiento, alteración, enmienda o adopción.

SECCION 8.07. *Artículo 9.* Las condiciones de este Artículo son adicionales a las condiciones del Artículo 9.

ARTICULO 9

SECCION 9.01. *Contratos no nulos.* Ningún contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o cualquier enmienda, modificación o finalización de los mismos) entre la Corporación y Roche será nulo u anulable solamente por razón de que Roche es parte del mismo, o solamente porque cualquiera de los directores o funcionarios de la Corporación quienes están afiliados a Roche están presentes en o participan en la reunión de la Junta Directiva o comité de la misma que autoriza el contrato, acuerdo, arreglo, transacción, enmienda, modificación o finalización o solamente porque su o sus votos se cuentan para tal propósito, pero cualquiera de tal contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o cualquier enmienda, modificación o finalización del mismo) estará gobernado por las condiciones de este Cerificado de Incorporación Enmendado y vuelto a Redactar, los Estatutos de la Corporación, la Ley de Delaware y otras leyes aplicables. Para propósitos de este Artículo 9, los términos "***Corporación***" y "***Roche***" tienen los significados establecidos en la Sección 8.05.

La Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

SECCION 9.02. *Quórum.* Los Directores de la Corporación que son también directores o funcionarios de Roche pueden contarse al determinar la presencia de un quórum en una reunión de la Junta Directiva o de un comité que autoriza o aprueba cualquiera de tal contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o cualquier enmienda, modificación o finalización del mismo). Las acciones vigentes de las Acciones Comunes de propiedad de Roche pueden contarse al determinar la presencia de un quórum en una reunión de accionistas que autorice o apruebe tal contrato, acuerdo, arreglo o transacción (o cualquier enmienda, modificación o finalización del mismo).

SECCION 9.03. *No responsabilidad por acciones de buena fe.* Ni Roche ni ningún funcionario o director de la misma será responsable ante la Corporación o sus accionistas por violar cualquiera de los deberes fiduciarios o deberes de lealtad o por fallar en actuar en (o no oponerse a) los mejores intereses de la Corporación o por derivación de cualquier beneficio personal por razón del hecho que Roche o un funcionario o director de la misma de buena fe tome cualquier acción o ejerza cualquier derecho o de o retenga cualquier consentimiento en conexión con cualquier acuerdo o contrato entre Roche y la Corporación. Ningún voto dado u otra acción tomada por cualquier persona que es un funcionario, director o representante de Roche, donde el voto o acción es tomado por tal persona en su capacidad como director de esta Corporación, constituirá una acción de o el ejercicio de un derecho o un consentimiento de Roche para los propósitos de cualquiera de tal acuerdo o contrato.

SECCION 9.04. *Consentimiento estimado de los accionistas.* Se considerará que cualquier persona o entidad que compre o de otro modo adquiera algún interés en cualquiera de las acciones de capital de la Corporación ha tenido noticia o ha estado de acuerdo con las condiciones de este Artículo 9.

SECCION 9.05. *Contratos cubiertos.* Para propósitos de este Artículo 9, cualquier contrato, acuerdo, arreglo o transacción con la Corporación o cualquier corporación, sociedad, sociedad de riesgo conjunto, asociación u otra entidad en la cual la Corporación posee con beneficio (directa o indirectamente) el cincuenta por ciento o más de las acciones con voto, poderes de voto o intereses de voto similares vigentes se considerará un contrato, acuerdo o transacción con la Corporación.

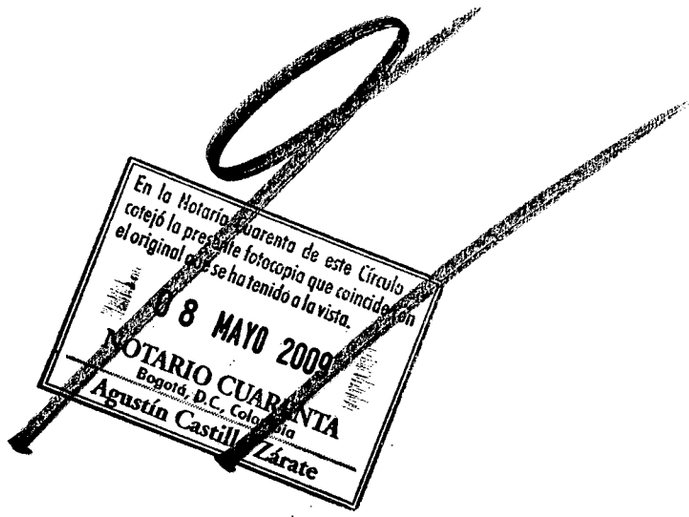
En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

SECCION 9.06. *Efecto obligante.* Ni la alteración, enmienda, cambio o rechazo de alguna de las condiciones de este Artículo 9 ni la adopción de alguna condición inconsistente con cualquier condición de este Artículo 9 eliminará o reducirá el efecto de este Artículo 9 respecto a cualquier materia que ocurra, o cualquier causa de acción, demanda o reclamo que, a no ser por este Artículo 9, pueda acaecer o surgir, antes de tal alteración, enmienda, cambio, rechazo o adopción.

SECCION 9.07. *Artículo 8.* Las condiciones de este Artículo 9 son adicionales a las condiciones del Artículo 8.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, este Certificado de Incorporación Enmendado y vuelto a Redactar, el cual ha sido adoptado de acuerdo con las secciones 242 y 245 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware y por consentimiento escrito de el único accionista de la Corporación de acuerdo con la sección 228 de Ley General de Corporación del Estado de Delaware, ha sido ejecutado este 22 de Julio de 1999.

GENENTECH, INC.
Por: /s/ Stephen G. Juelsgaard
Nombre: Stephen G. Juelsgaard
Título: Vicepresidente
Consejo General y Secretaría



97.200

448

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the twenty-fourth day of May, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0254031

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.

08 MAYO 2009

NOTARIO CUARENTA

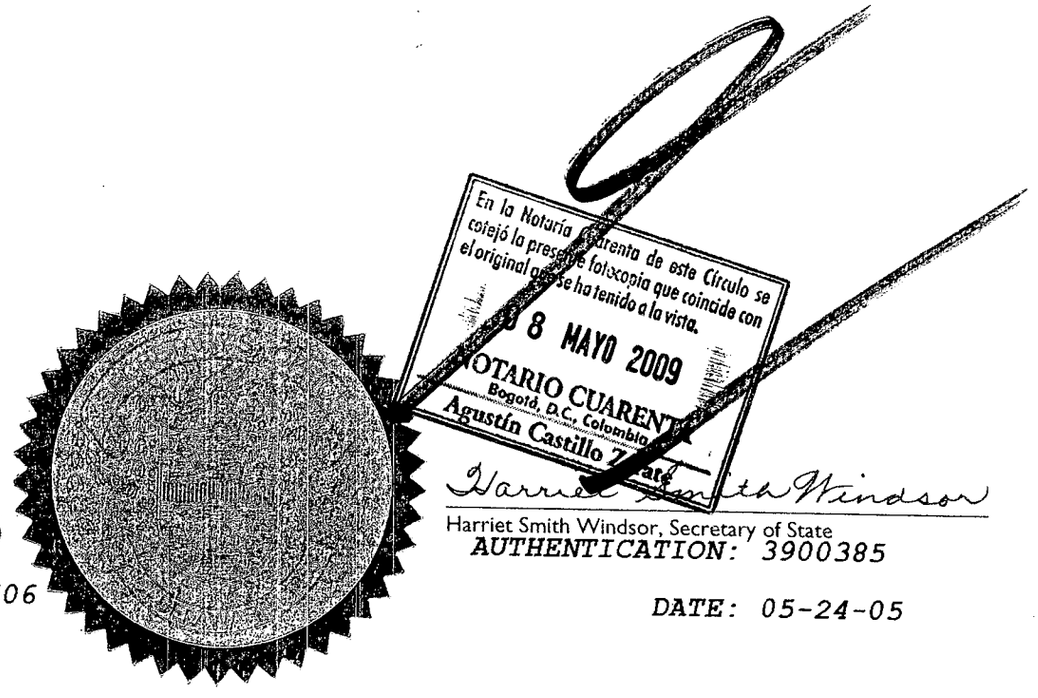
Bogotá, D.C. Colombia

Agustín Castillo Zárate

Delaware

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF AMENDMENT OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE FIFTEENTH DAY OF MAY, A.D. 2000, AT 5 O'CLOCK P.M.



Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2112549

050426506

AUTHENTICATION: 3900385

DATE: 05-24-05

STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 05:00 PM 05/15/2000
001245251 – 2112549

450

CERTIFICATE OF AMENDMENT OF AMENDED AND RESTATED CERTIFICATE OF INCORPORATION

Genentech, Inc. a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware.

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That at a meeting of the Board of Directors of Genentech, Inc. resolutions were duly adopted setting forth a proposed amendment of the Amended and Restated Certificate of Incorporation of said corporation, declaring said amendment to be advisable and calling a meeting of the stockholders of said corporation for consideration thereof. The resolution setting forth the proposed amendment is as follows:

RESOLVED, that the Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation be amended by changing "Section 4.01(a)" of the Article thereof numbered "4" so that, as amended, said Section of said Article shall be and read as follows:

> "Section 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is seven hundred million (700,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value $0.02 per share ("Preferred Stock"). Six hundred million (600,000,000) shares shall be designated common stock, par value $0.02 per share ("Common Stock"). The Common Stock of the Corporation shall be all of one class."

SECOND: That thereafter, pursuant to resolution of its Board of Directors, the regular meeting of the stockholders of said corporation was duly called and held upon notice in accordance with Section 222 of the General Corporation Law of the State of Delaware at which meeting the necessary number of shares as required by statute were voted in favor of the amendment.

THIRD: That said amendment was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

IN WITNESS WHEREOF, said Genentech, Inc. has caused this Certificate of Amendment to be signed by Stephen G. Juelsgaard, an Authorized Officer, this 15th day of May, 2000.

GENENTECH, INC.

By: Stephen Juelsgaard
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Senior Vice President, General Counsel and Secretary

75841

Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Certificado de Incorporación de Genentech, Inc.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando en capacidad de Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello/timbre de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el veinticuatro de mayo, A. D. 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0254031
9. Sello/timbre
10. Firma

Harriet Smith Windsor (Firma)
Secretaria de Estado



DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, CERTIFICO POR LA PRESENTE QUE EL ANEXO ES UNA COPIA AUTÉNTICA Y CORRECTA DEL CERTIFICADO VUELTO A REDACTAR DE "GENENTECH, INC", PRESENTADO EN ESTA OFICINA EL DECIMOQUINTO DIA DE MAYO, A. D. 2000, A LAS 5 EN PUNTO DE LA TARDE.



Harriet Smith Windsor (Firma)
Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado
AUTENTICACIÓN: 3900385

FECHA: 05 – 24 – 05

CERTIFICADO DE ENMIENDA DEL CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN CORREGIDO Y VUELTO A REDACTAR

Genentech, Inc. una corporación organizada y existente bajo y por virtud de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

CERTIFICA POR LA PRESENTE:

PRIMERO: Que en una reunión de la Junta Directiva de Genentech, Inc. se adoptaron debidamente resoluciones que establecen una enmienda propuesta del certificado de Incorporación Corregido y vuelto a Redactar de dicha corporación, declarando dicha enmienda como aconsejable y llamando a una reunión de accionistas de dicha corporación para consideración de la misma. La resolución establece la enmienda propuesta de la siguiente manera:

RESUELVE, que el Certificado de Incorporación Corregido y vuelto a Redactar de esta corporación se enmiende cambiando "la Sección 4.01(a)" del Artículo allí numerado "4" tal que, como se enmienda, dicha Sección de dicho Artículo se lea de la siguiente manera:

> SECCION 4.01. *Acciones de Capital.* (a) la Corporación está autorizada a emitir dos clases de acciones que deben designarse, respectivamente, acciones preferenciales y acciones comunes. El número total de acciones que la Corporación esta autorizada a emitir es de setecientos millones (700,000,000) de acciones. Cien millones (100,000,000) de acciones serán designadas acciones preferenciales, por un valor de $0.02 por acción ("**Acción Preferencial**"). Seiscientos millones (600,000,000) de acciones serán designadas acciones comunes, por un valor de $0.02 por acción ("**Acción Común**"). La acción común de la Corporación será toda de una misma clase.

En la Notaría Cuarenta y Uno del Círculo se coteja la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARÍA CUARENTA Y UNO
Bogotá, D.C. - Colombia
Agustín Castillo Zamorate

SEGUNDO: Que por lo tanto, de acuerdo con la resolución de su Junta Directiva, la reunión ordinaria de accionistas de dicha corporación se convocó debidamente y se sostuvo al ser anunciada de acuerdo con la sección 222 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware, en donde el número necesario de acciones requerido por los estatutos votaron a favor de la enmienda.

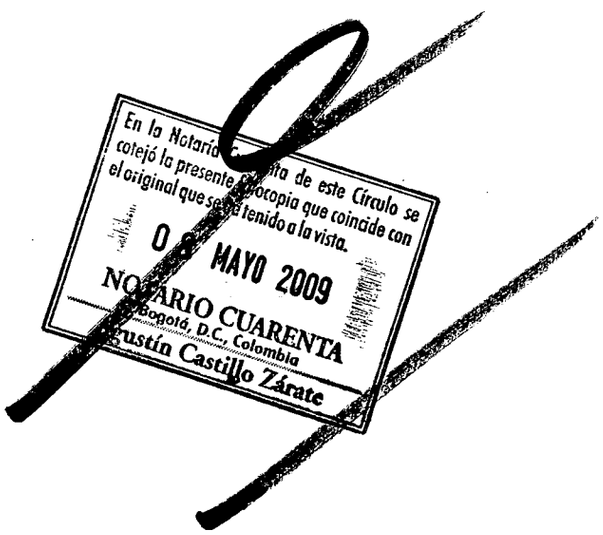
TERCERO: Que dicha enmienda se adoptó debidamente de acuerdo con lo previsto en la Sección 242 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

CUARTO: Que el capital de dicha corporación no será reducido bajo o por razón de dicha enmienda

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicha Genentech, Inc. ha causado este Certificado de Enmienda para que sea firmado por Stephen G. Juelsgaard, un Funcionario Autorizado, este 15 de Mayo de 2000.

GENENTECH, INC.

Por: (Firma)
Nombre: Stephen G. Juelsgaard
Título: Vicepresidente, Consejo
y Secretaría General.



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

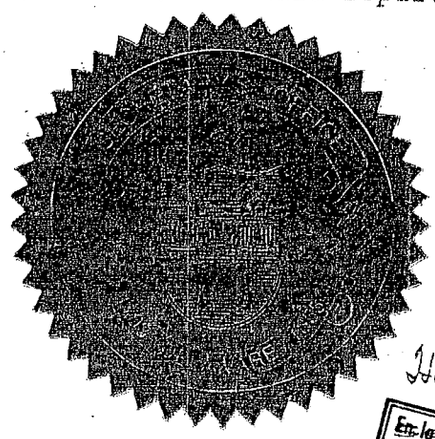
5. at Dover, Delaware

6. the twenty-fourth day of May, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0254033

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.

08 MAYO 2009

NOTARIO CUARENTA

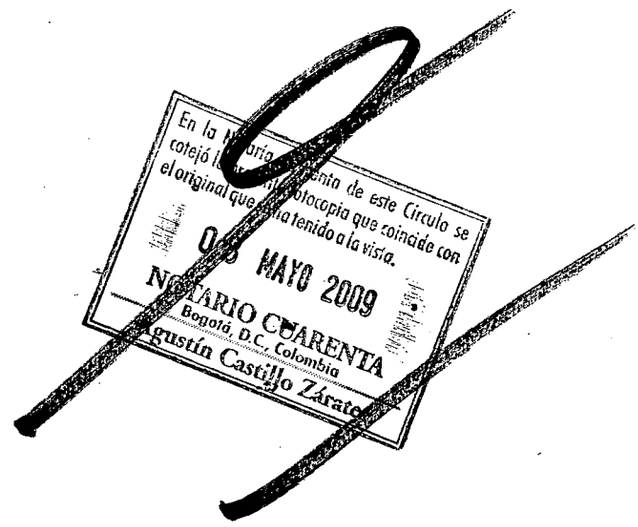
Bogotá, D.C., Colombia

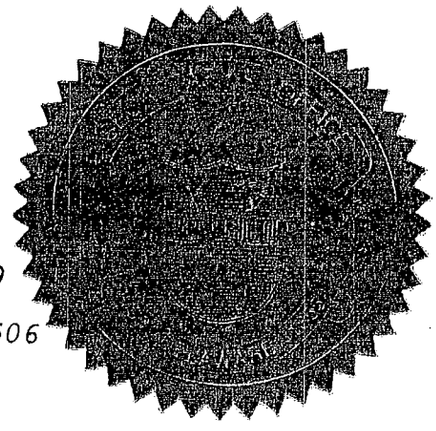
Agustín Castillo Zárate

Delaware

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF AMENDMENT OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE SIXTEENTH DAY OF APRIL, A.D. 2004, AT 7:39 O'CLOCK P.M.





Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2112549

050426506

AUTHENTICATION: 3900387

DATE: 05-24-05

State of Delaware
Secretary of State
Division of Corporations
Delivered 07:44 PM 04/16/2004
FILED 07:39 PM 04/16/2004
SRV 040281669 - 2112549 FILE

CERTIFICATE OF THIRD AMENDMENT OF AMENDED AND RESTATED CERTIFICATE OF INCORPORATION

Genentech, Inc., a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware,

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That at a meeting of the Board of Directors of Genentech, Inc. resolutions were duly adopted setting forth a proposed amendment of the Amended and Restated Certificate of Incorporation of said corporation, declaring said amendment to be advisable and calling a meeting of the stockholders of said corporation for consideration thereof. The resolution setting forth the proposed amendment is as follows:

RESOLVED, that the Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation be amended by changing "Section 4.01(a)" of the Article thereof numbered "4" so that, as amended, said Section of said Article shall be and read as follows:

> Section 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is three billion one hundred million (3,100,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value $0.02 per share ("Preferred Stock"). Three billion (3,000,000,000) shares shall be designated common stock, par value $0.02 per share ("Common Stock"). The common stock of the Corporation shall be all of one class.

SECOND: That thereafter, pursuant to resolution of its Board of Directors, the regular meeting of the stockholders of said corporation was duly called and held upon notice in accordance with Section 222 of the General Corporation Law of the State of Delaware at which meeting the necessary number of shares as required by statute were voted in favor of the amendment.

THIRD: That said amendment was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

IN WITNESS WHEREOF, said Genentech, Inc. has caused this Third Certificate of Amendment to be signed by Stephen G. Juelsgaard, an Authorized Officer, this 16th day of April, 2004.

GENENTECH, INC.

By: _____

Name: Stephen G. Juelsgaard

Title: Executive Vice President, General Counsel and Secretary

#153087

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2004
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

TRÁDUCCION AL ESPAÑOL del Certificado de Enmienda de Genentech, Inc.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando en capacidad de Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello/timbre de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el veinticuatro de mayo, A. D. 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0254033
9. Sello/timbre
10. Firma

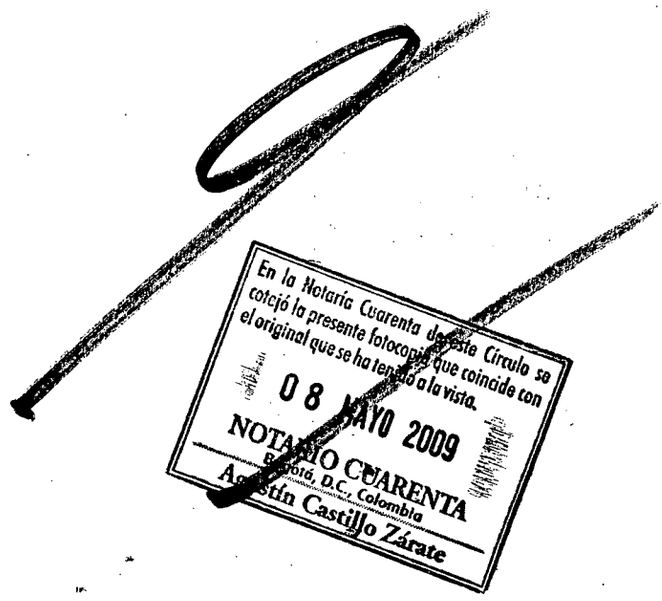
Harriet Smith Windsor (Firma)
Secretaria de Estado

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, CERTIFICO POR LA PRESENTE QUE EL ANEXO ES UNA COPIA AUTÉNTICA Y CORRECTA DEL CERTIFICADO DE ENMIENDA DE "GENENTECH, INC", PRESENTADO EN ESTA OFICINA EL DECIMOSEXTO DIA DE ABRIL, A. D. 2004, A LAS 7:39 EN PUNTO DE LA TARDE.



Harriet Smith Windsor (Firma)
Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado

CERTIFICADO DE TERCERA ENMIENDA DEL CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN CORREGIDO Y VUELTO A REDACTAR

Genentech, Inc. una corporación organizada y existente bajo y por virtud de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

CERTIFICA POR LA PRESENTE:

PRIMERO: Que en una reunión de la Junta Directiva de Genentech, Inc. se adoptaron debidamente resoluciones que establecen una enmienda propuesta del certificado de Incorporación Corregido y vuelto a Redactar de dicha corporación, declarando dicha enmienda como aconsejable y llamando a una reunión de accionistas de dicha corporación para consideración de la misma. La resolución establece la enmienda propuesta de la siguiente manera:

RESUELVE, que el Certificado de Incorporación Corregido y vuelto a Redactar de esta corporación se enmiende cambiando "la Sección 4.01(a)" del Artículo allí numerado "4" tal que, como se enmienda, dicha Sección de dicho Artículo se lea de la siguiente manera:

> SECCION 4.01. *Acciones de Capital*. (a) la Corporación está autorizada a emitir dos clases de acciones que deben designarse, respectivamente, acciones preferenciales y acciones comunes. El número total de acciones que la Corporación está autorizada a emitir es de tres mil cien millones (3,100,000,000) de acciones. Cien millones (100,000,000) de acciones serán designadas acciones preferenciales, por un valor de $0.02 por acción ("**Acción Preferencial**"). Tres mil millones (3,000,000,000) de acciones serán designadas acciones comunes, por un valor de $0.02 por acción ("**Acción Común**"). La acción común de la Corporación tendrá derecho de una misma clase.

Esto es fiel Notaría Cuarenta del Círculo se cotejó la presente fotocopia que se ha tenido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIA CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zarate

SEGUNDO: Que por lo tanto, de acuerdo con la resolución de la Junta Directiva, la reunión ordinaria de accionistas de dicha corporación se convoco debidamente

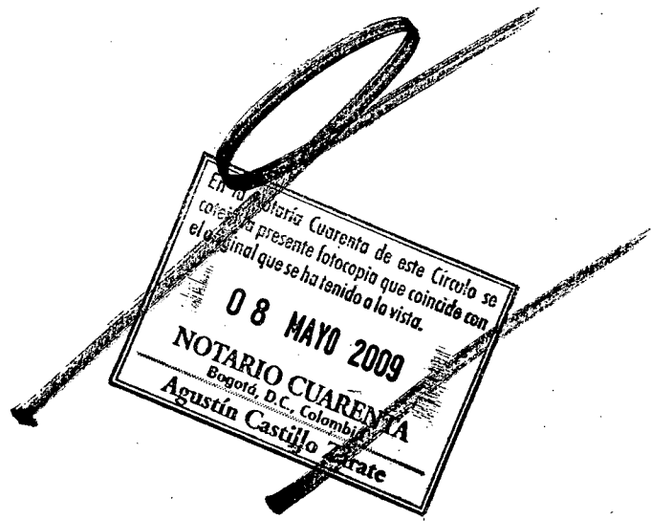
TERCERO: Que dicha enmienda se adoptó debidamente de acuerdo con lo previsto en la Sección 242 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

CUARTO: Que el capital de dicha corporación no será reducido bajo o por razón de dicha enmienda

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicha Genentech, Inc. ha causado este Certificado de Enmienda para que sea firmado por Stephen G. Juelsgaard, un Funcionario Autorizado, este 16 de Abril de 2004.

GENENTECH, INC.

Por: (Firma)
Nombre: Stephen G. Juelsgaard
Título: Vicepresidente, Consejo
y Secretaría General.



462

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

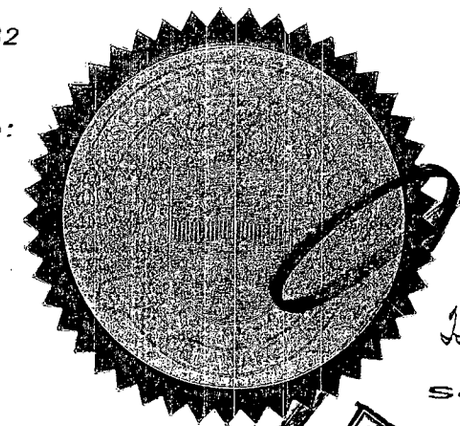
5. at Dover, Delaware

6. the twenty-fourth day of May, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0254032

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se tuvo a la vista.

08 MAYO 2009

NOTARIO CUARENTA

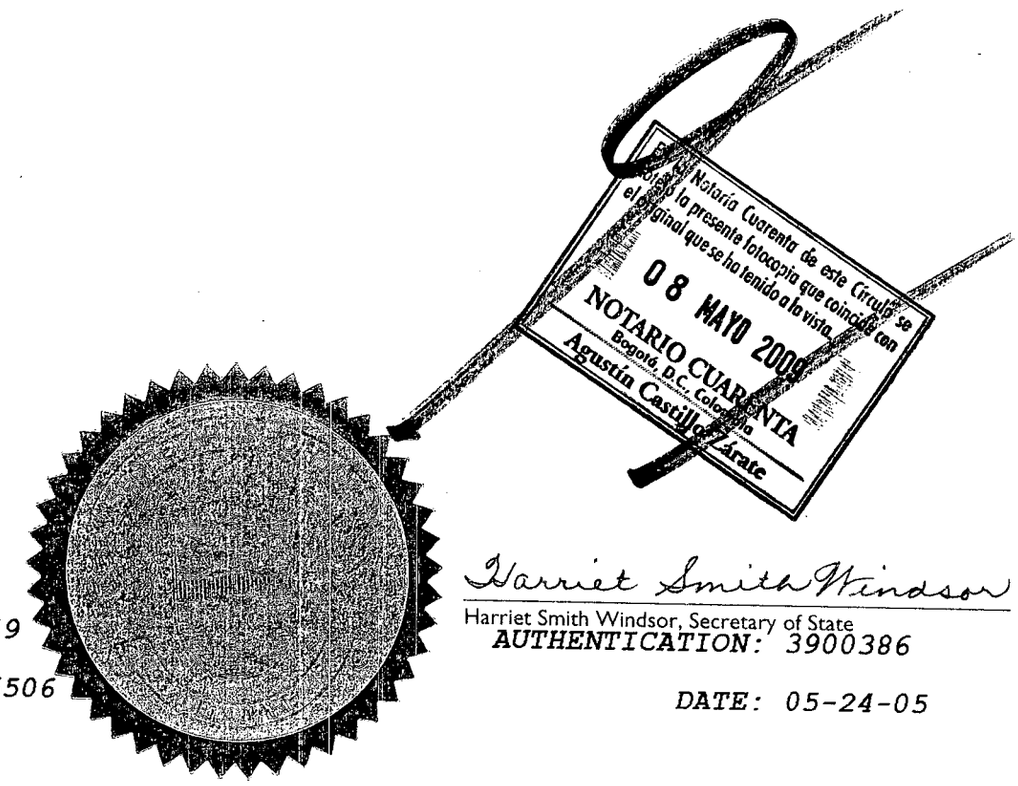
Bogotá, D.C., Colombia

Agustín Castillo Zárate

Delaware

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF AMENDMENT OF "GENENTECH, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE TENTH DAY OF MAY, A.D. 2001, AT 2:05 O'CLOCK P.M.



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2112549

050426506

AUTHENTICATION: 3900386

DATE: 05-24-05

STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 02:05 PM 05/10/2001
010227224 – 2112549

S ////STATE/OF/DELAWARE///// V
T ///SECRETARY/OF/STATE///// O
A DIVISION/OF/CORPORATIONS// I
M FILED/09/00/AM/05/10/2001/ D
P ///010227224/+/2112549////
BY Sandy Miller

464

CERTIFICATE OF AMENDMENT OF AMENDED AND RESTATED CERTIFICATE OF INCORPORATION

Genentech, Inc. a corporation organized and existing under and by virtue of the General Corporation Law of the State of Delaware.

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That at a meeting of the Board of Directors of Genentech, Inc. resolutions were duly adopted setting forth a proposed amendment of the Amended and Restated Certificate of Incorporation of said corporation, declaring said amendment to be advisable and calling a meeting of the stockholders of said corporation for consideration thereof. The resolution setting forth the proposed amendment is as follows:

RESOLVED, that the Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation be amended by changing "Section 4.01(a)" of the Article thereof numbered "4" so that, as amended, said Section of said Article shall be and read as follows:

> "Section 4.01. *Capital Stock.* (a) The Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, preferred stock and common stock. The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is one billion three hundred million (1,300,000,000) shares. One hundred million (100,000,000) shares shall be designated preferred stock, par value $0.02 per share ("Preferred Stock"). One billion two hundred million (1,200,000,000) shares shall be designated common stock, par value $0.02 per share ("Common Stock"). The Common Stock of the Corporation shall be all of one class."

SECOND: That thereafter, pursuant to resolution of its Board of Directors, the regular meeting of the stockholders of said corporation was duly called and held upon notice in accordance with Section 222 of the General Corporation Law of the State of Delaware at which meeting the necessary number of shares as required by statute were voted in favor of the amendment.

THIRD: That said amendment was duly adopted in accordance with the provisions of Section 242 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

FOURTH: That the capital of said corporation shall not be reduced under or by reason of said amendment.

IN WITNESS WHEREOF, said Genentech, Inc. has caused this Certificate of Amendment to be signed by Stephen G. Juelsgaard, an Authorized Officer, this 10th day of May, 2001.

GENENTECH, INC.

By: _____
Name: Stephen G. Juelsgaard
Title: Senior Vice President, General Counsel and Secretary

86747

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se le presentó a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Certificado de Enmienda de Genentech, Inc.

APOSTILLA

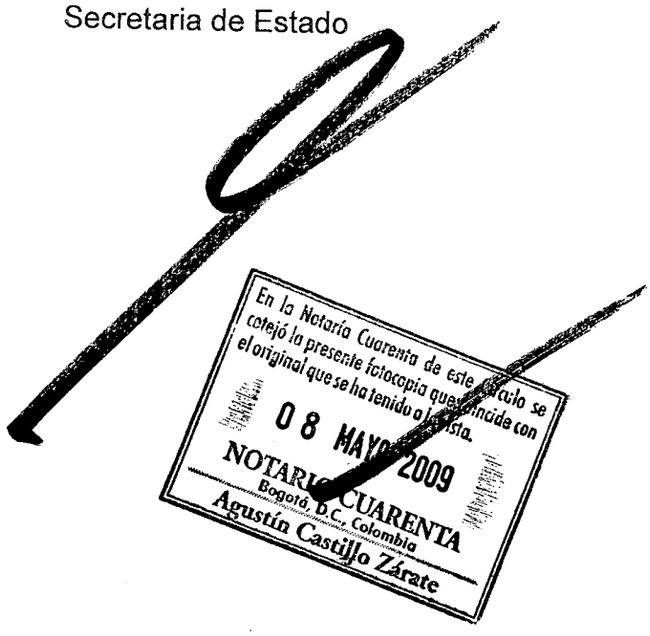
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando en capacidad de Secretaria de Estado de Delaware
4. lleva el sello/timbre de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el veinticuatro de mayo, A. D. 2005
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0254032
9. Sello/timbre
10. Firma

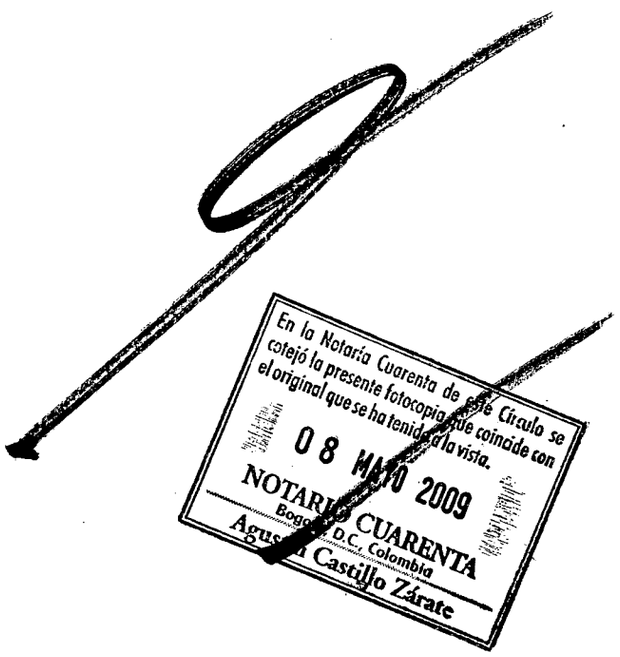
Harriet Smith Windsor (Firma)
Secretaria de Estado



DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIA DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, CERTIFICO POR LA PRESENTE QUE EL ANEXO ES UNA COPIA AUTÉNTICA Y CORRECTA DEL CERTIFICADO DE ENMIENDA DE "GENENTECH, INC", PRESENTADO EN ESTA OFICINA EL DECIMO DIA DE MAYO, A. D. 2001, A LAS 2:05 EN PUNTO DE LA TARDE.



Harriet Smith Windsor (Firma)
Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado
AUTENTICACIÓN: 3900386

FECHA: 05 – 24 – 05

CERTIFICADO DE TERCERA ENMIENDA DEL CERTIFICADO DE INCORPORACIÓN CORREGIDO Y VUELTO A REDACTAR

Genentech, Inc. una corporación organizada y existente bajo y por virtud de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

CERTIFICA POR LA PRESENTE:

PRIMERO: Que en una reunión de la Junta Directiva de Genentech, Inc. se adoptaron debidamente resoluciones que establecen una enmienda propuesta del certificado de Incorporación Corregido y vuelto a Redactar de dicha corporación, declarando dicha enmienda como aconsejable y llamando a una reunión de accionistas de dicha corporación para consideración de la misma. La resolución establece la enmienda propuesta de la siguiente manera:

RESUELVE, que el Certificado de Incorporación Corregido y vuelto a Redactar de esta corporación se enmiende cambiando "la Sección 4.01(a)" del Artículo allí numerado "4" tal que, como se enmienda, dicha Sección de dicho Artículo se lea de la siguiente manera:

> SECCION 4.01. *Acciones de Capital.* (a) la Corporación está autorizada a emitir dos clases de acciones que deben designarse, respectivamente, acciones preferenciales y acciones comunes. El número total de acciones que la Corporación esta autorizada a emitir es de mil trescientos millones (1,300,000,000) de acciones. Cien millones (100,000,000) de acciones serán designadas acciones preferenciales, por un valor de $0.02 por acción ("**Acción Preferencial**"). Mil doscientos millones (1,200,000,000) de acciones serán designadas acciones comunes, por un valor de $0.02 por acción ("**Acción Común**"). La acción común de la corporación será toda de una misma clase.

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se me ha exhibido a la vista.
08 MAYO 2009
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Arquitecto Castillo Zárate

SEGUNDO: Que por lo tanto, de acuerdo con la resolución de la Junta Directiva, la reunión ordinaria de accionistas de dicha corporación se convoco debidamente y se sostuvo al ser anunciada de acuerdo con la sección 222 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware, en donde el número necesario de acciones requerido por los estatutos votaron a favor de la enmienda.

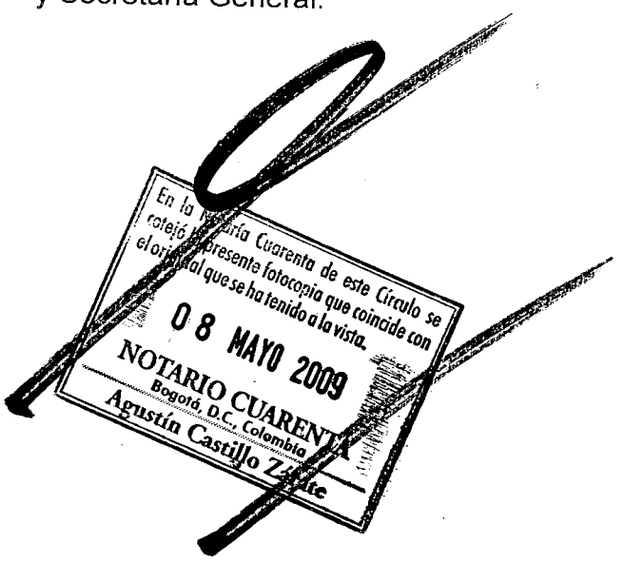
TERCERO: Que dicha enmienda se adoptó debidamente de acuerdo con lo previsto en la Sección 242 de la Ley General de Corporación del Estado de Delaware.

CUARTO: Que el capital de dicha corporación no será reducido bajo o por razón de dicha enmienda

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicha Genentech, Inc. ha causado este Certificado de Enmienda para que sea firmado por Stephen G. Juelsgaard, un Funcionario Autorizado, este 10 de Mayo de 2001.

GENENTECH, INC.

Por: (Firma)
Nombre: Stephen G. Juelsgaard
Título: Vicepresidente, Consejo
y Secretaría General.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-070151- -00000-0000

Fecha: 2009-07-07 16:55:23 Dep: 2020 NUECREACIONI :io
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 468 A

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Descripción de la invención [ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

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 [ ]

Edwar Nacoma

Firma Responsable

Fecha 07-07-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10´
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
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)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
GENENTECH, INC.
PIRAMED LIMITED

REFERENCIA		
	Radicación No.	9 70151
	Solicitud internacional	pct/us2007/086543
	Fecha inicio fase nacional	07/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	08454

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 Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.:9 70151

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 JUL. 2009
adpall