

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI 0710866-4 A2**

(22) Data de Depósito: 25/04/2007
(43) Data da Publicação: 14/08/2012
(RPI 2171)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 495/04
A61K 31/519

(54) **Título:** COMPOSTOS FARMACÊUTICOS

(30) **Prioridade Unionista:** 26/04/2006 GB 06 08264.8,
27/04/2006 GB 06 08397.6

(73) **Titular(es):** F.Hoffmann-La Roche AG

(72) **Inventor(es):** Neil Anthony Pegg, Paul John Goldsmith,
Stephen Joseph Schuttleworth, Stephen Price, Stewart James Baker,
Sukhjot Sohai, Timothy Colin Hancox

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT GB2007001504 de
25/04/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/122410de
01/11/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTOS FARMACÊUTICOS. Tienopirimidinas de Fórmula (Ia) ou (Ib), em que R^1 , R^2 , R^3 , são como definidos nas reivindicações.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS FARMACÊUTICOS**".

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se aos derivados de pirimidina e seu
5 uso como inibidores de fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K).

Antecedentes da Invenção

Fosfatidilinositol (a seguir abreviado como "PI") é um de diversos
fosfolipídeos encontrados em membranas celulares. Nos últimos anos tornou-se claro que o PI desempenha um papel importante em transdução de
10 sinal intracelular. Nos anos de 1980, uma PI3 cinase (PI3K) foi descoberta ser uma enzima que fosforila a posição 3 do anel inositol de fosfatidilinositol (D. Whitman e outro, 1988, Nature, 332, 664).

PI3K foi originalmente considerada ser uma enzima simples, porém recentemente foi esclarecido que uma pluralidade de subtipos está presente na PI3K. Cada subtipo tem seu próprio mecanismo para regular a atividade. Três principais classes de PI3Ks foram identificadas na base de sua especificidade de substrato *in vitro* (B. Vanhaesebroeck, 1997, Trend in Biol. Sci, 22, 267). Substratos para PI3Ks de classe I são PI, PI 4-fosfato (PI4P) e PI 4,5-bifosfato (PI (4,5)P2). As PI3Ks de classe I são também divididas em
20 dois grupos, classe Ia e classe Ib, nos termos de seu mecanismo de ativação. PI3Ks de classe Ia incluem subtipos p110 α , p110 β e p110 δ de PI3K, que transmitem sinais de receptores acoplados à tirosina cinase. A PI3K de classe Ib inclui um subtipo p110 γ ativado por um receptor acoplado à proteína G. PI e PI(4)P são conhecidos como substratos para PI3Ks de classe II.
25 As PI3Ks de classe II incluem subtipos C2 α , C2 β e C2 γ de PI3K, que são caracterizados por conter domínios de C2 no terminal C. O substrato para PI3Ks de classe III é PI apenas.

Nos subtipos de PI3K, o subtipo de classe Ia foi o mais extensivamente investigado até hoje. Os três subtipos de classe Ia são heterodímeros de uma subunidade 110 kDa catalítica e subunidades reguladores de 85
30 kDa ou 55 kDa. As subunidades reguladoras contêm domínios de SH2 e ligam-se aos resíduos de tirosina fosforilados por receptores de fator de cres-

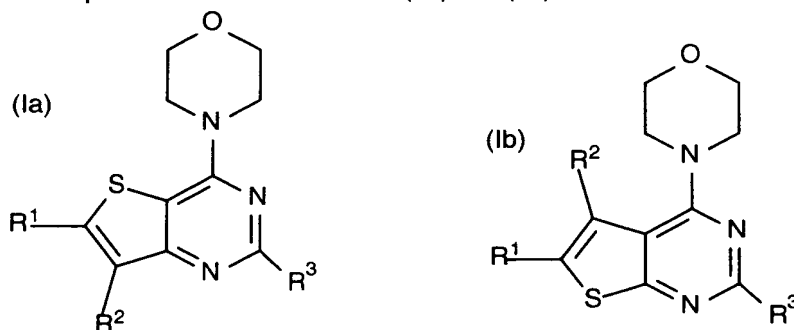
cimento com uma atividade de tirosina cinase ou produtos de oncogene, desse modo induzindo à atividade de PI3K da subunidade de p110 catalítica que fosforila seu substrato de lipídeo. Desse modo, os subtipos de classe la são considerados ser associados com proliferação celular e carcinogênese, distúrbios imunes e condições envolvendo inflamação.

WO 01/083456 descreve uma série de derivados de heteroarila condensados que têm atividade como inibidores de PI3K e que suprime o crescimento celular de câncer.

Sumário da Invenção

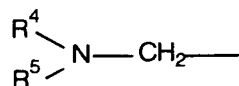
Descobriu-se recentemente que uma nova classe de compostos de pirimidina fundidos são inibidores eficazes de PI3K com propriedades físicoquímicas e farmacocinéticas semelhantes a fármaco. Os compostos exibem seletividade para PI3Ks de classe Ia acima da classe Ib, em particular para o subtipo P110δ (delta).

Conseqüentemente, a presente invenção fornece um composto que é uma tienopirimidina de Fórmula (Ia) ou (Ib):



em que

R¹ é um grupo de Fórmula;



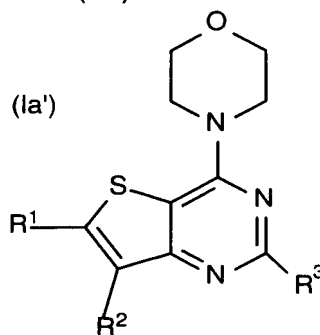
R² é H, halo ou C₁-C₆ alquila;

R³ é um grupo indol que é não-substituído ou substituído;

R⁴ e R⁵ formam, juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo selecionado de piperazina, piperidina e pirrolidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído por um ou mais grupos selecionados de C₁-C₆ alquila, -S(O)₂ R¹⁰, -S(O)₂-(alq)_q-NR¹¹R¹², oxo (=O), -alq-OR¹⁰, -(alq)_q-Het, um

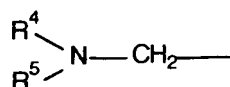
- grupo heterociclila e $-NR^{13}R^{14}$;
 ou um dentre R^4 e R^5 é C_1-C_6 alquila e o outro é um grupo piperazina, piperidina ou pirrolidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído;
 R^{10} é H ou C_1-C_6 alquila que é não-substituída;
 5 R^{11} e R^{12} são cada qual independentemente selecionado de H e C_1-C_6 alquila que é não-substituída, ou R^{11} e R^{12} juntos formam, com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros;
 R^{13} e R^{14} são cada qual independentemente selecionado de C_1-C_6 alquila, $-S(O)_2 R^{10}$, $alq-OR^{10}$, $-(alq)_q-Ph$ e $-(alq)_q-Het$;
 10 Ph é fenila;
 q é 0 ou 1;
 Het é um grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina ou pirimidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído; e
 alq é C_1-C_6 alquilenos;
 15 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;
 com a condição de que, em Fórmula (Ia) apenas, quando R^2 for H e R^3 for indol não-substituído, então $-NR^4R^5$ será diferente de (i) piperazina que é não-substituída ou substituída por um substituintes selecionados de metila, $-S(O)_2 Me$ e $-CH_2CH_2OH$; e (ii) piperidina que é substituída por um substituinte selecionado de $-NMe_2$,
 20 $-N(Me)(CH_2CH_2OMe)$ e morfolino.

Em uma modalidade a invenção fornece um composto que é uma tienopirimidina de Fórmula (Ia'):



em que

- 25 R^1 é um grupo de Fórmula;



R^2 é halo ou C_1-C_6 alquila;

R^3 é um grupo indol que é não-substituído ou substituído;

R^4 e R^5 formam, juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo selecionado de piperazina, piperidina e pirrolidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído por um ou mais grupos selecionados de C_1-C_6 alquila, $-S(O)_2 R^{10}$, $-S(O)_2-(alq)_q-NR^{11}R^{12}$, oxo ($=O$), $-alq-OR^{10}$, $-(alq)_q-Het$, um grupo heterociclila e $-NR^{13}R^{14}$;

ou um dentre R^4 e R^5 é C_1-C_6 alquila e o outro é um grupo piperazina, piperidina ou pirrolidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído;

10 R^{10} é H ou C_1-C_6 alquila que é não-substituída;

R^{11} e R^{12} são cada qual independentemente selecionado de H e C_1-C_6 alquila que é não-substituída, ou R^{11} e R^{12} juntos formam, com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros;

R^{13} e R^{14} são cada qual independentemente selecionado de C_1-C_6 alquila, -

15 $S(O)_2 R^{10}$, $alq-OR^{10}$, $-(alq)_q-Ph$ e $-(alq)_q-Het$;

Ph é fenila;

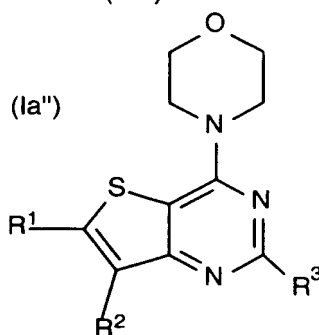
q é 0 ou 1;

Het é um grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina ou pirimidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído; e

20 alq é C_1-C_6 alquilenos;

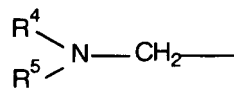
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Em outra modalidade a invenção fornece um composto que é uma tienopirimidina é de Fórmula (Ia''):



em que

R¹ é um grupo de Fórmula;

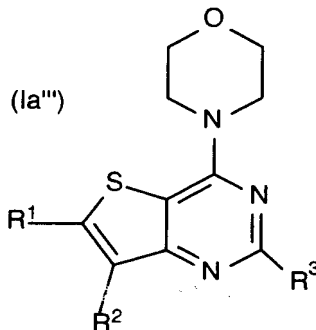


R² é H, halo ou C₁-C₆ alquila

R³ é um grupo indol que é substituído;

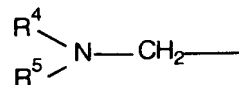
- R⁴ e R⁵ formam, juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo selecionado de piperazina, piperidina e pirrolidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído por um ou mais grupos selecionados de C₁-C₆ alquila, -S(O)₂ R¹⁰, -S(O)₂-(alq)_q-NR¹¹R¹², oxo (=O), -alq-OR¹⁰, -(alq)_q-Het, um grupo heterociclila e -NR¹³R¹⁴;
- ou um dentre R⁴ e R⁵ é C₁-C₆ alquila e o outro é um grupo piperazina, piperidina ou pirrolidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído;
- R¹⁰ é H ou C₁-C₆ alquila que é não-substituída;
- R¹¹ e R¹² são cada qual independentemente selecionado de H e C₁-C₆ alquila que é não-substituída, ou R¹¹ e R¹² juntos formam, com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros;
- R¹³ e R¹⁴ são cada qual independentemente selecionado de C₁-C₆ alquila, -S(O)₂ R¹⁰, alq-OR¹⁰, -(alq)_q-Ph e -(alq)_q-Het;
- Ph é fenila;
- q é 0 ou 1;
- Het é um grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina ou pirimidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído; e
- alq é C₁-C₆ alquilenos;
- ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Em uma outra modalidade a invenção fornece um composto que é uma tienopirimidina é de Fórmula (Ia'''):



em que

R¹ é um grupo de Fórmula;



R² é H, halo ou C₁-C₆-alquila;

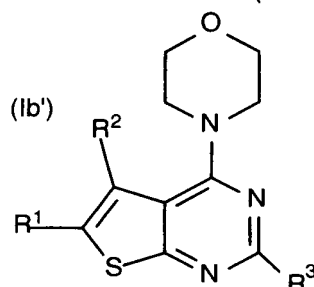
R³ é um grupo indol não-substituído;

- 5 R⁴ e R⁵ formam, juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo selecionado de:
 - 1 piperazina que é substituída por -S(O)₂-(alq)_q-NR¹¹R¹², C₂-C₆ alquila, oxo (=O), -(alq)_q-Het, um grupo heterociclila ou -NR¹³R¹⁴
 - 2 piperidina que é não-substituída ou substituída por -S(O)₂ R¹⁰, -
 - 10 S(O)₂-(alq)_q-NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquila, oxo (=O), -alq-OR¹⁰, -(alq)_q-Het ou um grupo heterociclila;
 - 3 pirrolidina que é não-substituída ou substituída por -S(O)₂ R¹⁰, -S(O)₂-(alq)_q-NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquila, oxo (=O), -alq-OR¹⁰, -(alq)_q-Het, um grupo heterociclila ou -NR¹³R¹⁴
 - 15 ou um dentre R⁴ e R⁵ é C₁-C₆ alquila e o outro é um grupo piperazina, piperidina ou pirrolidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído;
- R¹⁰ é H ou C₁-C₆ alquila que é não-substituída;
- R¹¹ e R¹² são cada qual independentemente selecionado de H e C₁-C₆ alquila que é não-substituída, ou R¹¹ e R¹² juntos formam, com o átomo de N ao qual
- 20 eles são ligados, um grupo heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros;
- R¹³ e R¹⁴ são cada qual independentemente selecionado de C₁-C₆ alquila, -S(O)₂ R¹⁰, alq-OR¹⁰, -(alq)_q-Ph e -(alq)_q-Het;
- Ph é fenila;
- q é 0 ou 1;
- 25 Het é um grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina ou pirimidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído; e
- alq é C₁-C₆ alquilenos;
- ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;
- com a condição de que a tienopirimidina não seja selecionada de
- 30 {1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metóxi-etil)-metil-amina;

2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etanol; e

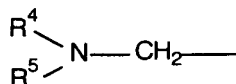
{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-dimetil-amina.

- 5 Ainda em uma outra modalidade a invenção fornece um composto que é uma tienopirimidina de Fórmula (Ib $\square$):



em que

R¹ é um grupo de Fórmula;



R² é H, halo ou C₁-C₆ alquila

- 10 R³ é um grupo indol que é não-substituído ou substituído;

R⁴ e R⁵ formam, juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo selecionado de piperazina, piperidina e pirrolidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído por -S(O)₂ R¹⁰, -S(O)₂-(alq)_q-NR¹¹R¹², C₁-C₆ alquila, oxo (=O), -alq-OR¹⁰, -(alq)_q-Het, um grupo heterociclila ou -NR¹³R¹⁴;

- 15 ou um dentre R⁴ e R⁵ é C₁-C₆ alquila e o outro é um grupo piperazina, piperidina ou pirrolidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído;

R¹⁰ é H ou C₁-C₆ alquila que é não-substituída;

R¹¹ e R¹² são cada qual independentemente selecionado de H e C₁-C₆ alquila que é não-substituída, ou R¹¹ e R¹² juntos formam, com o átomo de N ao

- 20 qual eles são ligados, um grupo heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros;

R¹³ e R¹⁴ são cada qual independentemente selecionado de C₁-C₆ alquila, -S(O)₂ R¹⁰, alq-OR¹⁰, -(alq)_q-Ph e -(alq)_q-Het;

Ph é fenila;

q é 0 ou 1;

- 25 Het é um grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina ou pirimidina, cujo grupo é

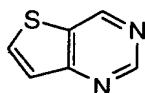
não-substituído ou substituído; e

alq é C₁-C₆ alquilenos;

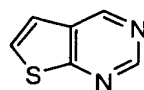
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Descrição Detalhada da Invenção

- 5 Compostos de Fórmulas Ia e Ib são regioisômeros, isto é, eles diferem pela disposição do átomo S na tienopirimidina. As duas formas regioisoméricas possíveis dos sistemas de anel abrangidas pelas Ia e Ib formas são:



thieno[3,2-*d*]pyrimidine



thieno[2,3-*d*]pyrimidine

- Os compostos da Invenção desse modo, incluem ambos os regioisômeros década um dos compostos de 4-morfolino tienopirimidina de Fórmulas (Ia), (Ia'), (Ia''), (Ia'''), (Ib) e (Ib').

- Como especificado aqui, um grupo alquila é um radical hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada que é não-substituído ou substituído. Tipicamente C₁-C₂₀ alquila, por exemplo, C₁-C₁₀ alquila, tal como
- 15 C₁-C₆ alquila. C₁-C₆ alquila é tipicamente C₁-C₄ alquila. Pode ser, por exemplo, metila (Me, -CH₃), etila (Et, -CH₂CH₃), 1-propila (n-Pr, n-propila, -CH₂CH₂CH₃), 2-propila (i-Pr, i-propila, -CH(CH₃)₂), 1-butila (n-Bu, n-butila, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propila (i-Bu, i-butila, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butila (s-Bu, s-butila, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propila (t-Bu, t-butila, -C(CH₃)₃), 1-
- 20 pentila (n-pentila, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentila (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentila (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butila (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butila (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butila (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butila (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexila (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexila (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexila (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-
- 25 pentila (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentila (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentila (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentila (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentila (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butila (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), ou 3,3-dimetil-2-butila (-CH(CH₃)C(CH₃)₃).

Quando um grupo alquila for substituído ele tipicamente trans-

porta um ou mais substituintes R^{20} selecionados de halogênio, alcóxi, carbociclila, um grupo heterocíclico contendo N saturado de 5 ou 6 membros como definido abaixo, OH, SR, CN, nitro, NR_2 , $-COOR$, $-C(O)R$, $S(O)_mR$ e $-CONR_2$, em que cada R é H, alquila não-substituída ou C_3-C_{10} cicloalquila e m é 1 ou 2. It is, por exemplo, a hydroxyalquila group, um grupo haloalquila ou um grupo $-alq-N(R^4)(R^5)$ em que alq é uma cadeia alquileno e R^4 e R^5 formam, juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo heterocíclico contendo N saturado de 5 ou 6 membros que inclui 0 ou 1 heteroátomo adicional selecionado de N, S e O, que pode ser fundido a um anel benzeno e que é não-substituído ou substituído.

Tipicamente R^{20} é selecionado de halogênio, alcóxi, carbociclila, um grupo heterocíclico contendo N saturado de 5 ou 6 membros como definido abaixo, OH, CN, NR_2 , $-COOR$ e $-CONR_2$, em que cada R é H ou alquila não-substituída como definido acima.

Alquila substituída pode ser, por exemplo, um grupo haloalquila ou um grupo $-alq-N(R^4)(R^5)$ em que alq é uma cadeia alquileno e R^4 e R^5 formam, juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo heterocíclico contendo N saturado de 5 ou 6 membros que inclui 0 ou 1 heteroátomo adicional selecionado de N, S e O, que pode ser fundido a um anel benzeno e que é não-substituído ou substituído. Mais tipicamente ele é um grupo haloalquila ou um grupo $-alq-N(R^4)(R^5)$ em que alq é uma cadeia alquileno e R^4 e R^5 formam, juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo heterocíclico contendo N saturado de 5 ou 6 membros como definido acima.

Um grupo alquileno é grupo hidrocarboneto divalente saturado de cadeia linear ou ramificado, não-substituído ou substituído. Tipicamente ele é C_1-C_8 alquileno, por exemplo, C_1-C_6 alquileno. Preferivelmente ele é C_1-C_4 alquileno, por exemplo, C_2-C_4 alquileno, tal como metileno, etileno, i-propileno, n-propileno, t-butileno, s-butileno ou n-butileno. Ele pode também ser pentileno, hexileno, heptileno, octileno e os vários isômeros de cadeia ramificada deste. Quando o grupo alquileno for substituído ele será tipicamente substituído por um grupo R^{20} como definido acima ou por alquila que

é não-substituída ou substituída por um grupo R^{20} como definido acima. Ele pode, por exemplo, ser $C_1 - C_3$ alquilenos, tal como $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, ou $-CH_2CH_2CH_2-$.

Um grupo alquenila é um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada, não-substituído ou substituído tendo uma ou mais ligações duplas. Tipicamente ele é C_2-C_8 alquenila, por exemplo, C_2-C_6 alquenila, tal como alila, butenila, butadienila, pentenila ou hexenila. Quando o grupo alquenila for substituído ele é tipicamente substituído por um grupo R^{20} como definido acima ou por alquila que é não-substituída ou substituída por um grupo R^{20} como definido acima.

Um grupo alquinila é um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada, não-substituído ou substituído tendo uma ou mais ligações triplas. Tipicamente ele é C_2-C_8 alquinila, por exemplo, C_2-C_6 alquinila, tal como etinila, propinila ou butinila. Quando o grupo alquinila for substituído ele será tipicamente substituído por um grupo R^{20} como definido acima ou por alquila que é não-substituída ou substituída por um grupo R^{20} como definido acima.

Um grupo haloalquila é um grupo alquila como definido acima, substituído por um ou mais átomos de halogênio. Ele pode ser um grupo perhaloalquila, por exemplo, trifluorometila ou perfluoroexila.

Um halogênio é cloro, flúor, bromo ou iodo. Ele é tipicamente bromo ou iodo.

Um grupo alcóxi é de cadeia linear ou ramificada. Ele é tipicamente C_1-C_6 alcóxi, por exemplo, C_1-C_4 alcóxi, tal como metóxi, etóxi, isopróxi, n-propóxi, t-butóxi, n-butóxi ou s-butóxi. Ele é não-substituído ou substituído, por exemplo, por um grupo R^{20} como definido acima ou por alquila que é não-substituída ou substituída por um grupo R^{20} como definido acima. Tipicamente ele é substituído por carbociclila, morfolino, OH, CN, NR_2 , $-COOR$ ou $-CONR_2$, em que cada R é H ou alquila não-substituída como definido acima.

Um grupo carbocíclico é anel hidrocarboneto monocíclico não aromático saturado ou insaturado, tipicamente tendo de 3 a 10 átomos de

carbono. Ele pode ser um grupo C₃-C₈ cicloalquila, ou grupo C₅-C₁₀ cicloalquila, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila ou ciclooctila. Alternativamente ele pode ser um grupo cicloalquenila, tipicamente C₄-C₈ cicloalquenila, por exemplo, ciclopentenila, cicloexenila, cicloexadienila, cicloeptenila, cicloepadienila, ciclooctenila ou ciclooctadienila. Um grupo carbocíclico pode ser não-substituído ou substituído, por exemplo, by um grupo R²⁰ como definido acima ou por alquila que é não-substituída ou substituída por um grupo R²⁰ como definido acima. Tipicamente ele é substituído por alcóxi, morfolino, OH, CN, NR₂, -COOR ou -CONR₂, em que cada R é H ou alquila não-substituída como definido acima.

Um grupo heterocíclico contendo N saturado de 5 ou 6 membros que inclui 0 ou 1 heteroátomo adicional selecionado de N, S e O, que pode ser fundido a um anel benzeno e que é não-substituído ou substituído é tipicamente selecionado de

morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, tiomorfolina, tetraidroquinoline e tetraidroisoquinolina.

Quando um grupo heterocíclico contendo N saturado de 5 ou 6 membros como definido acima é substituído ele pode ser substituído por um grupo R²⁰ como definido acima ou por alquila que é não-substituída ou substituída por um grupo R²⁰ como definido acima. Tipicamente ele é substituído por alquila que é não-substituída ou substituída, alcóxi que é não-substituído ou substituído, um segundo grupo heterocíclico contendo N saturado de 5 ou 6 membros como definido acima, um grupo heteroarila contendo N de 5 ou 6 membros que é não-substituído ou substituído e que pode ser fundido a um anel benzeno, -NR²⁰R²⁰, -alq-OR, -C(O)NR²⁰R²⁰, -alq-C(O)NR²⁰R²⁰, -alq-N(R)C(O)R, -C(O)N(R)-alq-OR, -S(O)₂-alq-NR²⁰R²⁰, -N(R)-alq-OR, -COOR, oxo (=O), OR, -N(R)SO₂R, -SO₂NR₂, -SO₂R²⁰R²⁰ ou -CO-alq-OR, em que alq é uma cadeia alquilenos, R é H ou alquila, each of R²⁰ e R²⁰ é independentemente H, alquila ou alcóxi, ou R²⁰ e R²⁰ juntamente forma um grupo heterocíclico contendo N saturado de 5 ou 6 membros como definido acima, e R²⁰R²⁰ é alquila que é não-substituída ou substituída, por exemplo, por NR₂ ou um grupo heterocíclico contendo N saturado de 5 ou 6 membros

como definido acima.

Um grupo heterocíclico saturado de 5, 6 ou 7 membros que contém 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, S e O e que é não-substituído ou substituído é tipicamente selecionado de tetraidropirano, tetraidrotiopirano, tetraidrofurano e tetraidrotiofurano.

Quando um grupo heterocíclico saturado de 5, 6 ou 7 membros que contém 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, S e O for substituído ele pode ser substituído por um grupo R^{20} como definido acima ou por alquila que é não-substituída ou substituída por um grupo R^{20} como definido acima. Tipicamente ele é substituído por um ou mais substituintes selecionados de alquila que é não-substituída ou substituída, por exemplo, por R^{20} como definido acima, haloalquila como definido acima, alcóxi como definido acima que é não-substituído ou substituído, halogênio, hidróxi, CN, nitro, amino, oxo ($=O$), e $-NR^1R^2$ em que cada um dentre R^1 e R^2 é independentemente H ou alquila.

Het é um grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina ou pirimidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído. Quando substituído, Het pode, por exemplo, ser substituído por um grupo R^{20} como especificado acima ou por alquila que é não-substituída ou substituída por um grupo R^{20} como definido acima. Em particular, Het é não-substituído ou substituído por C_1-C_6 alquila.

Exemplo de $-(alq)_q-Het$ inclui $-(CH_2)_m$ -piridina, $-(CH_2)_m$ -pirimidina, $-(CH_2)_m$ -pirrol, $-(CH_2)_m$ -imidazol e $-(CH_2)_m$ -tiazol, em que m é 0, 1, 2 ou 3 e em que o grupo piridina, pirimidina, pirrol, imidazol ou tiazol é não-substituído ou substituído como definido acima. O grupo Het é ligado por meio de qualquer heteroátomo ou carbono de anel disponível. Desse modo, por exemplo, pirimidina pode ser ligada como pirimidin-2-ila ou pirimidin-4-ila. Piridina pode ser ligada como piridina-2-ila, piridin-3-ila ou piridina-4-ila. Pirrol pode ser ligado como pirrol-1-ila, pirrol-2-ila ou pirrol-3-ila. Imidazol pode ser ligado como imidazol-1-ila, imidazol-2-ila, imidazol-3-ila, imidazol-4-ila ou imidazol-5-ila.

Exemplo de $-S(O)_2-(alq)_q-NR^{11}R^{12}$ inclui $-S(O)_2-N(Me)_2$, $-S(O)_2-NHMe$, $-S(O)_2-(CH_2)_mNMe_2$, $-S(O)_2-(CH_2)_mNHMe$ e $-S(O)_2-(CH_2)_mNH_2$ em que

m é 0, 1, 2 ou 3. Exemplos específicos incluem $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)\text{NMe}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$ e $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$. Outros exemplos incluem

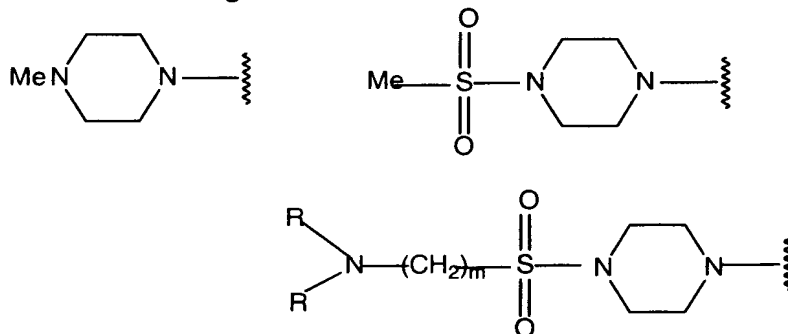


Exemplo de $-\text{alq}-\text{OR}^{10}$ inclui $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

- 5 Exemplo de Heterociclila inclui grupos piperidina, por exemplo, piperidin-1-ila, piperidin-2-ila, piperidin-3-ila ou piperidin-4-ila, em particular piperidin-4-ila; morfolina; e pirrolidina, por exemplo, pirrolidin-2-ila ou pirrolidin-3-ila.

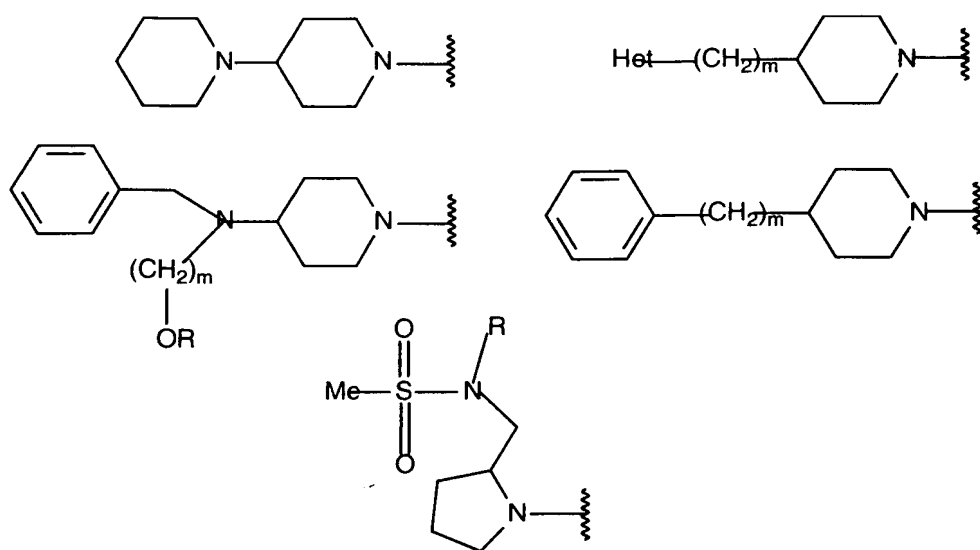
- 10 Em $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, R^{10} é tipicamente H, metila ou propila (ou n-propila ou i-propila).

Exemplo da porção $-\text{NR}^4\text{R}^5$ em compostos da invenção como definido acima inclui as seguintes estruturas:



- em que m é 0, 1, 2 ou 3, e cada R é independentemente metila ou H, ou os dois grupos R formam um anel morfolina com o átomo de N ao qual eles são ligados.
- 15

Outro exemplo da porção $-\text{NR}^4\text{R}^5$ inclui as seguintes estruturas:



em que m é 0, 1, 2 ou 3, e cada R é metila ou H.

R^2 é H, halo ou C_1 - C_6 alquila. Tipicamente ele é H, F, Cl ou Me.

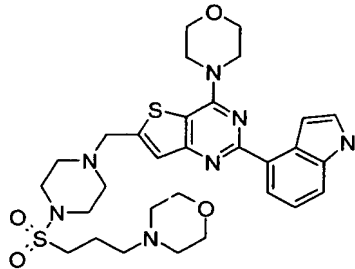
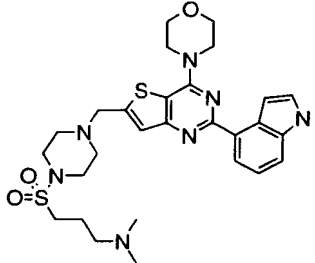
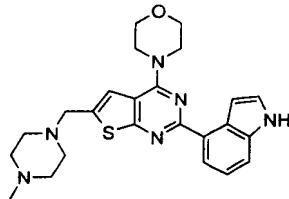
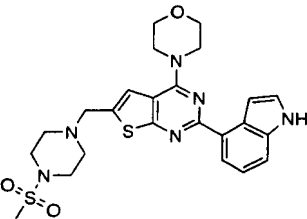
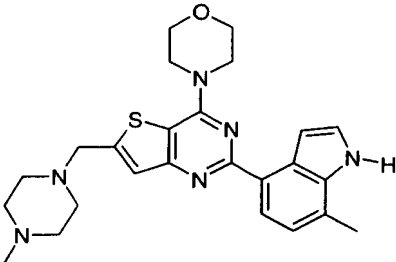
O grupo indol na definição de R^3 é ligado ao anel pirimidina do núcleo tienopirimidina por meio de qualquer átomo de N ou C de anel disponível. Desse modo, ele pode ser um grupo indol-1-ila, indol-2-ila, indol-3-ila, indol-4-ila, indol-5-ila, indol-6-ila, ou indol-7-ila.

O grupo indol é não-substituído ou substituído. Se ele for substituído ele pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados de: um grupo Z, em que Z é selecionado de H, -OR, -SR, CH_2OR , $-CO_2R$, CF_3 , CF_2OH , $CH(CF_3)OH$, $C(CF_3)_2OH$, $-(CH_2)_qOR$, $-(CH_2)_qNR_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-NR_2$, $-N(R)C(O)R$, $-S(O)_mN(R)_2$, $-OC(O)R$, $OC(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_mR$, $-NRC(O)N(R)_2$, CN, halogênio e $-NO_2$, em que cada R é independentemente selecionado de H, C_1 - C_6 alquila, C_3 - C_{10} cicloalquila e um grupo arila ou heteroarila de 5 a 12 membros, o grupo sendo não-substituído ou substituído, m é 1 ou 2 e q é 0, 1 ou 2; e um ou mais substituintes selecionados de halo, alquila, alquenila, alquinila, CN, NO_2 , OR, SR, NR_2 , $C(O)R$, SOR, SO_2R , SO_2NR_2 , $NRC(O)R$ e CO_2R , em que cada R é independentemente H ou alquila.

Tipicamente, se substituído, o grupo indol é substituído por -OR, C_1 - C_6 alquila, halo, ciano, NH_2 ou um grupo oxo, em que R é H ou C_1 - C_6 alquila. Em particular o grupo indol pode ser substituído por -OMe, -OEt, OH, -CN, F ou Cl.

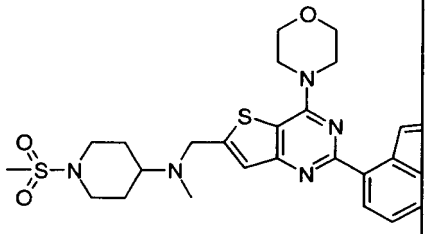
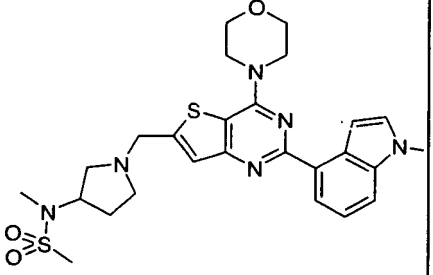
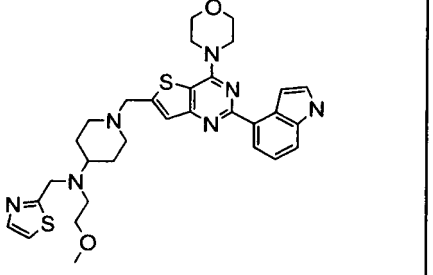
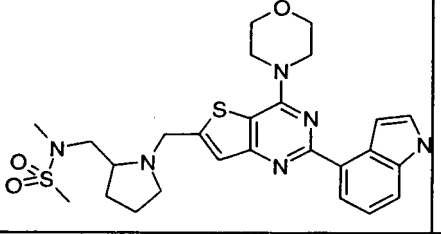
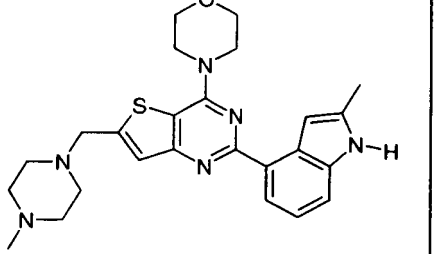
Exemplos específicos de compostos da invenção incluem aqueles listados na seguinte Tabela 1:

Tabela 1:

Composto Nº	Estrutura	Nome
2		2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-morfolin-4-il-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina
3		(3-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-sulfonil}-propil)-dimetil-amina
4		2-(1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina
5		2-(1H-indol-4-il)-6-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina
6		2-(7-metil-1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

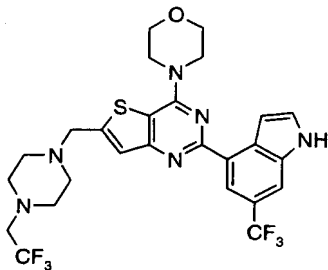
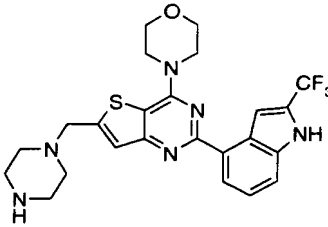
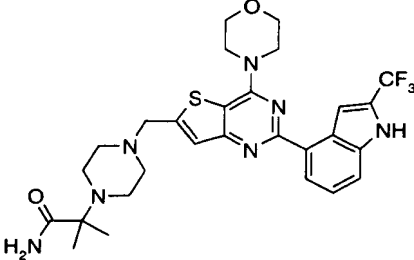
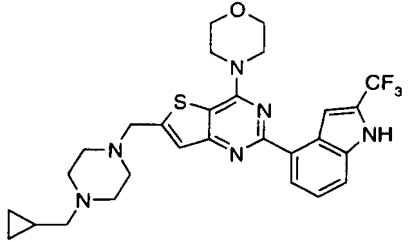
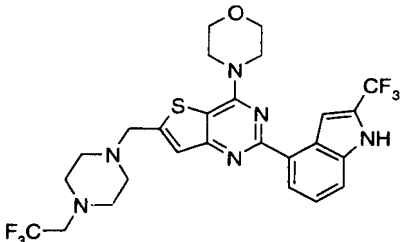
Composto Nº	Estrutura	Nome
7		2-(1H-indol-4-il)-7-metil-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
8		Benzil-{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metóxi-etil)-amina
9		2-(6-metóxi-1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
10		1-(2-hidróxi-etil)-4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-ilmetil]-piperazin-2-ona
11		2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-tiazol-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina

Composto Nº	Estrutura	Nome
12		6-[4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
13		2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina
14		2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina
15		1'-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-[1,4']bipiperidinila
16		2-(1H-indol-4-il)-6-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

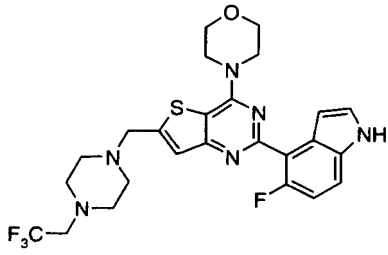
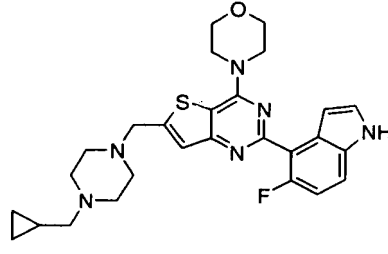
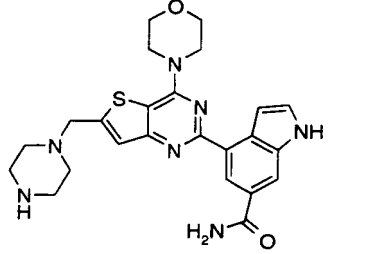
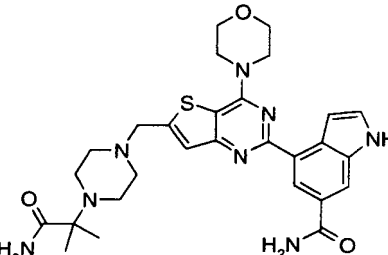
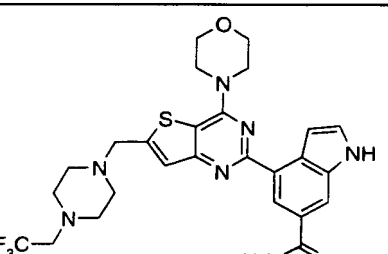
Composto Nº	Estrutura	Nome
17		[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)-metil-amina
18		N-{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-N-metil-metanossulfonamida
19		{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]piperidin-4-il}-(2-metóxi-etil)-tiazol-2-ilmetil-amina
20.		N-{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-2-ilmetil}-N-metil-metanossulfonamida
21		2-(2-metil-1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

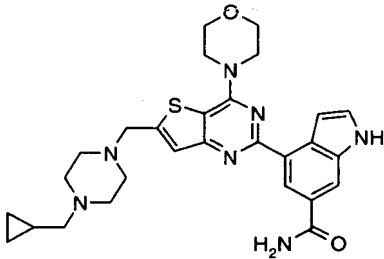
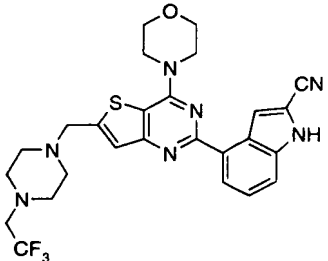
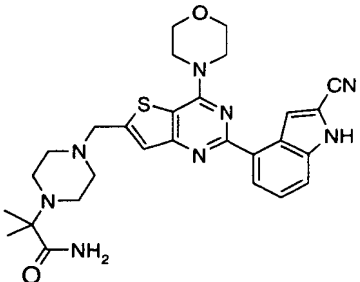
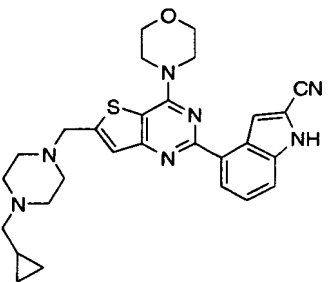
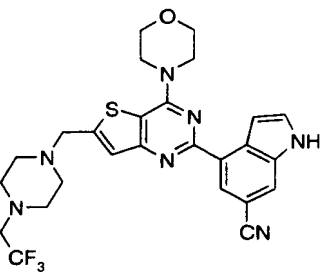
Composto Nº	Estrutura	Nome
22		2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
23		4-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrila
24		[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-il)-metil-amina
25		dimetilamida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-sulfônico
26		dimetilamida de ácido 4-[6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-sulfônico

Composto Nº	Estrutura	Nome
27		2-{4-[2-(6-dimetilsulfamoil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida
28		Dimetilamida de ácido 4-{4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluóretil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1 <i>H</i> -indol-6-sulfônico
29		4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-2-(6-trifluorometil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina
30		6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-(6-trifluóretil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina
31		2-{4-[4-morfolin-4-il-2-(6-trifluorometil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida

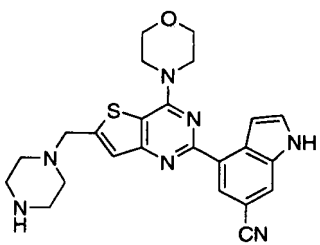
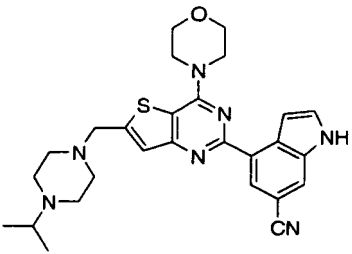
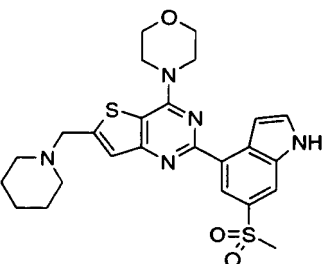
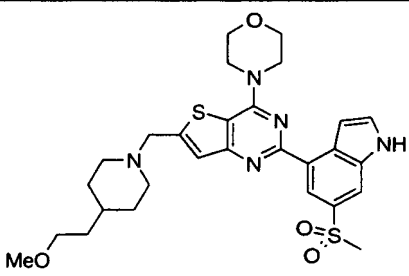
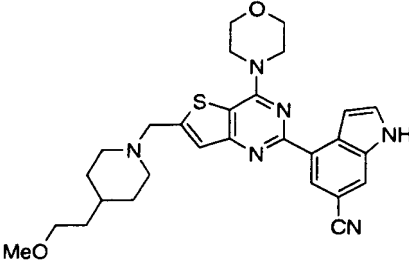
Composto Nº	Estrutura	Nome
32		4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluór-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(6-trifluorometil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina
33		4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-2-(2-trifluorometil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina
34		2-{4-[4-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida
35		6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-(2-trifluór-metil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina
36		4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluór-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(2-trifluorometil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina

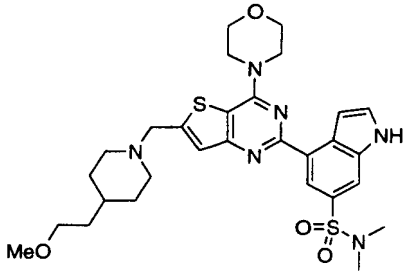
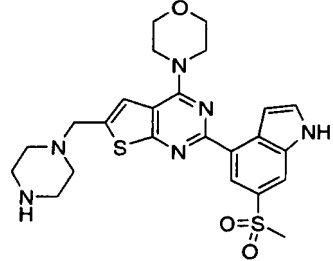
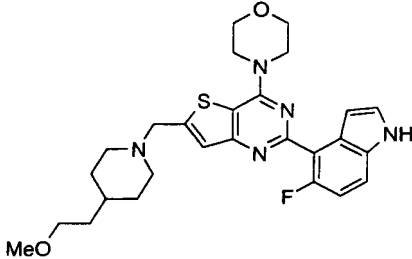
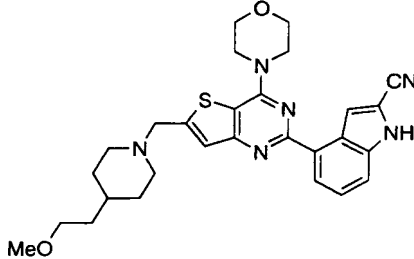
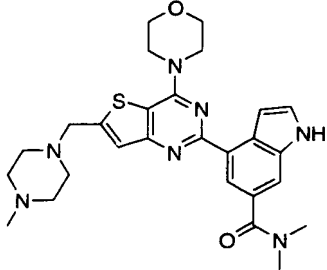
Composto Nº	Estrutura	Nome
37		2-(6-metanossulfonil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina
38		6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(6-metanossulfonil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
39		2-{4-[2-(6-metanossulfonil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida.
40		2-(6-metanossulfonil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluór-etil)piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina.
41		2-{4-[2-(5-flúor-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida.

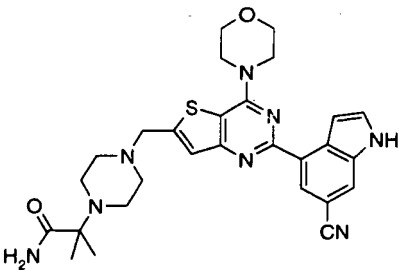
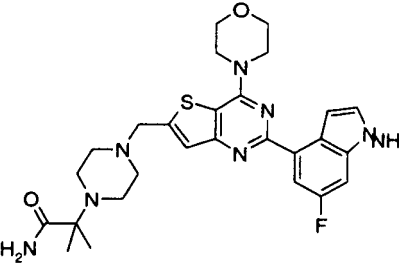
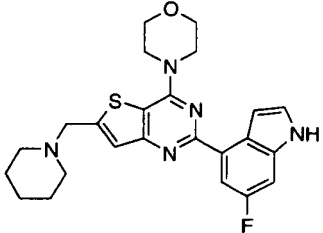
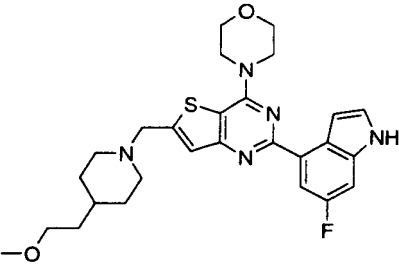
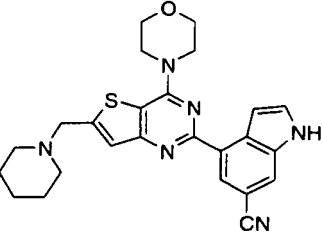
Composto Nº	Estrutura	Nome
42		2-(5-flúor-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-triflúor-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina
43		6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(5-flúor-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
44		Amida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -indol-6-carboxílico
45		Amida de ácido 4-{6-[4-(1-carbamoil-1-metil-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -indol-6-carboxílico
46		Amida de ácido 4-{4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-triflúor-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -indol-6-carboxílico.

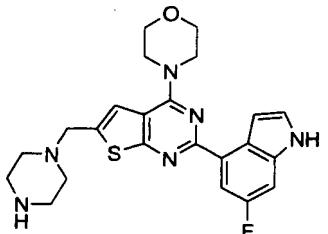
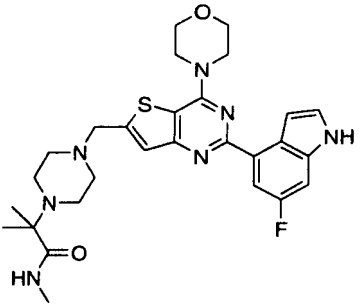
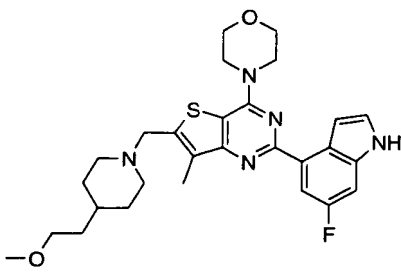
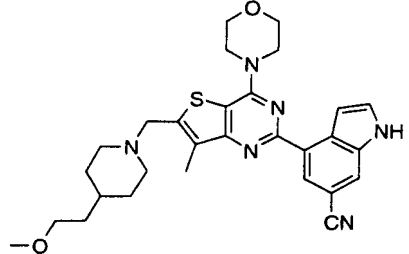
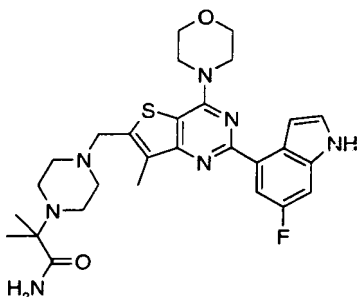
Composto Nº	Estrutura	Nome
47		Amida de ácido 4-[6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1 <i>H</i> -indol-6-carboxílico.
48		4-{4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-triflúor-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1 <i>H</i> -indol-2-carbonitrila.
49		2-{4-[2-(2-ciano-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida
50		4-[6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1 <i>H</i> -indol-2-carbonitrila
51		4-{4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-triflúor-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1 <i>H</i> -indol-6-carbonitrila

Composto Nº	Estrutura	Nome
52		4-[6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrila
53		6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
54		2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluóretil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina
55		2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina
56		2-(5-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina

Composto Nº	Estrutura	Nome
57		4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carbonitrila
58		4-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrila
59		2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina
60		2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
61		4-{6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrila

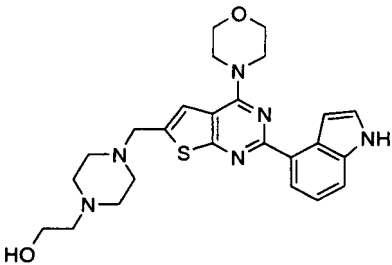
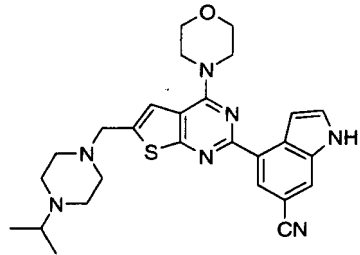
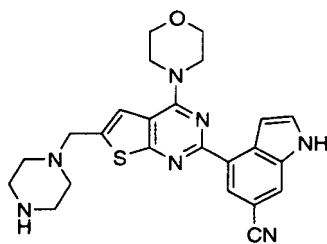
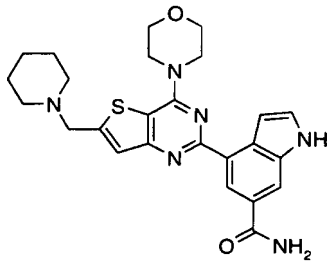
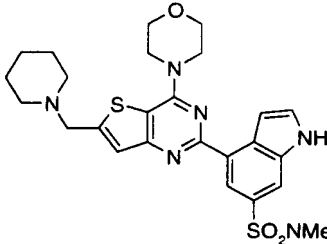
Composto Nº	Estrutura	Nome
62		Dimetilamida de ácido 4-{6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-sulfônico.
63		2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina
64		2-(5-flúor-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.
65		4-{6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-2-carbonitrila.
66		Dimetilamida de ácido 4-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carboxílico.

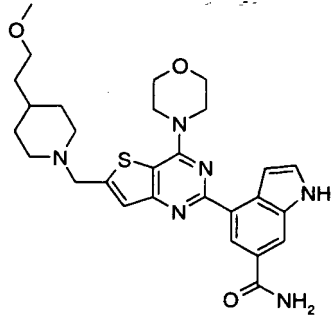
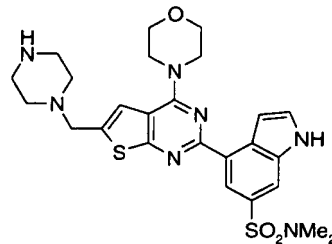
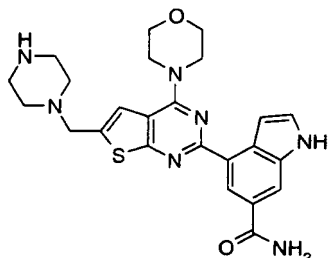
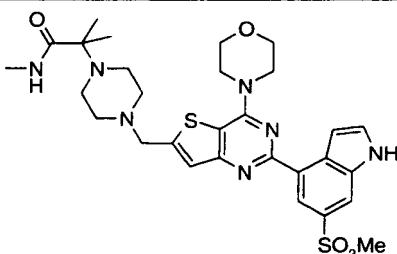
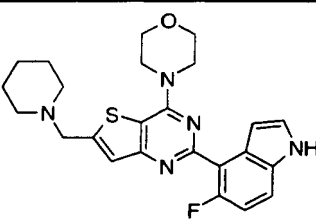
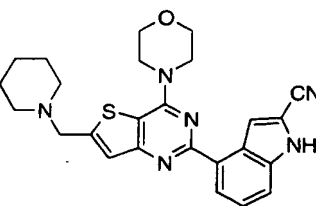
Composto Nº	Estrutura	Nome
67		2-{4-[2-(6-ciano-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida.
68		2-{4-[2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida.
69		2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina.
70		2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.
71		4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carbonitrila.

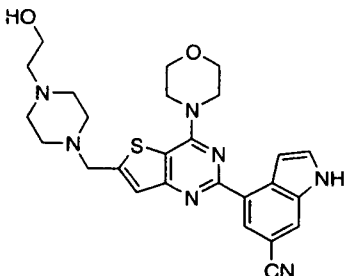
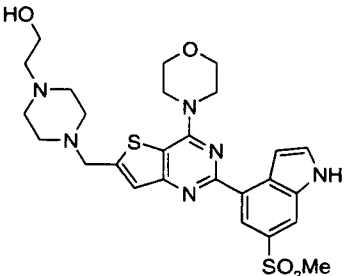
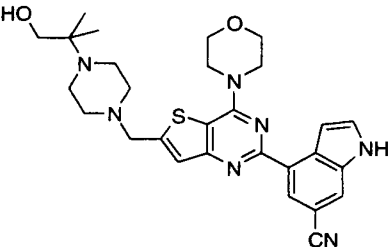
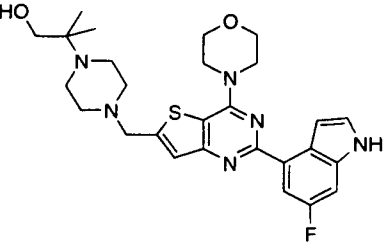
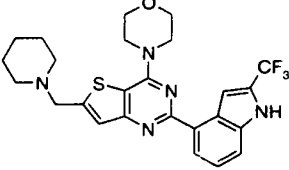
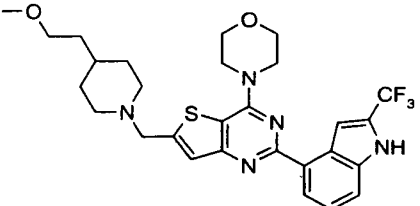
Composto Nº	Estrutura	Nome
72		2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina.
73		2-{4-[2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-N-metil-isobutiramida.
74		2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.
75		4-{6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrila.
76		2-{4-[2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida.

Composto Nº	Estrutura	Nome
77		2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.
78		2-{4-[2-(6-ciano-1H-indol-4-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida.
79		2-{4-[2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida.
80		2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-2-metil-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona.
81		Ciclopropilmetil-{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metóxi-etil)-amina.

Composto Nº	Estrutura	Nome
82		2-(1H-indol-4-il)-6-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.
83		2-(1H-indol-4-il)-6-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina.
84		6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina.
85		2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina.
86		4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[2,3-d]pirimidina.

Composto Nº	Estrutura	Nome
87		2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etanol.
88		4-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrila.
89		4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carbonitrila.
90		Amida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carboxílico.
91		Dimetilamida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-sulfônico.

Composto Nº	Estrutura	Nome
92		Amida de ácido 4-{6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carboxílico.
93		Dimetilamida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-sulfônico
94		Amida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carboxílico
95		2-{4-[2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-N-metil-isobutiramida
96		2-(5-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina
97		4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-2-carbonitrila

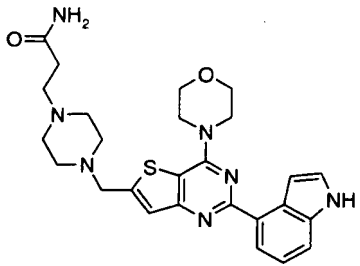
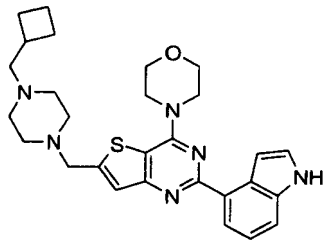
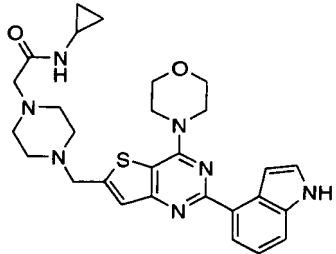
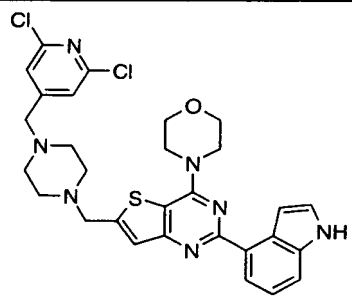
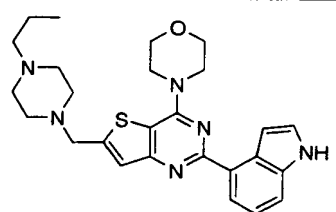
Composto Nº	Estrutura	Nome
98		4-{6-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrila
99		2-{4-[2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etanol
100		4-{6-[4-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrila
101		2-{4-[2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-1-ol
102		4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina
103		6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina

Composto Nº	Estrutura	Nome
104		4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[2,3-d]pirimidina
105		4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina
106		2-(5-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina
107		4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-2-carbonitrila
108		Amida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico
109		1-butóxi-3-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-propan-2-ol

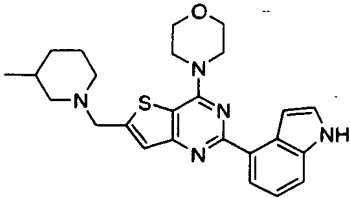
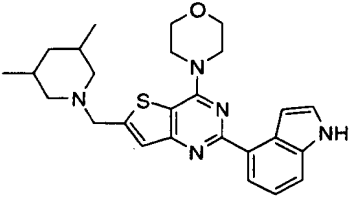
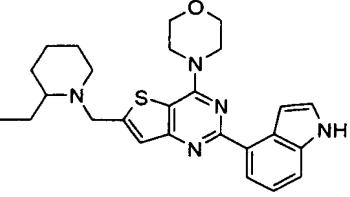
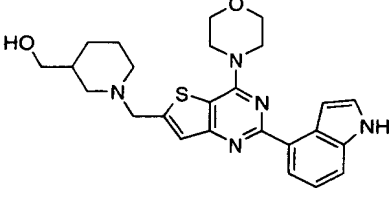
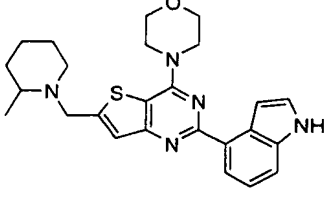
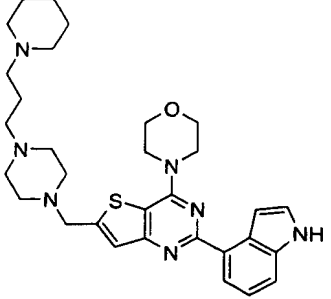
Composto Nº	Estrutura	Nome
110		6-(<i>cis</i> -3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(6-flúor-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
111		{1-[2-(6-flúor-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-dimetil-amina
112		2-(6-flúor-1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
113		1-[2-(6-flúor-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-ilamina
114		2-(6-flúor-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina

Composto Nº	Estrutura	Nome
115		{1-[2-(5-flúor-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-dimetil-amina
116		{1-[2-(6-flúor-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-dimetil-amina
117		2-{4-[2-(6-flúor-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}- <i>N,N</i> -dimetil-isobutiramida
118		{1-[2-(6-flúor-1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-il}-dimetil-amina
119		2-(6-flúor-1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-((<i>S</i>)-3-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

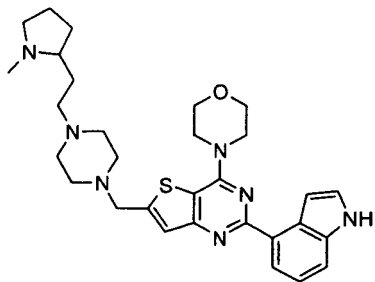
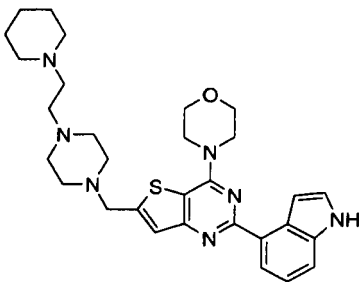
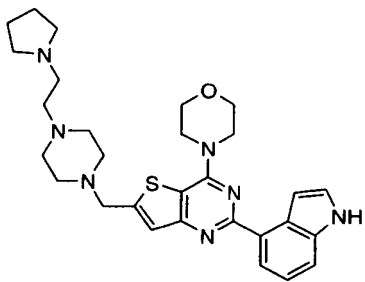
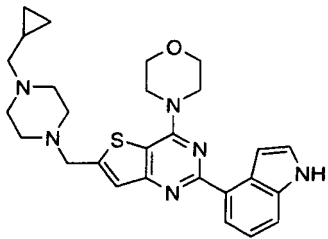
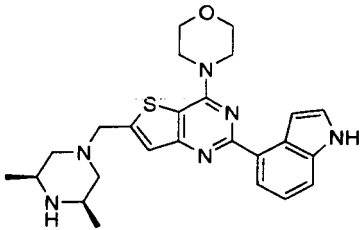
Composto Nº	Estrutura	Nome
120		2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-[4-(2-metóxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
121		3-{4-[2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-propan-1-ol
122		3-{4-[2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-propionitrila
123		2-{4-[2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-acetamida
124		1-{4-[2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-propan-2-ol

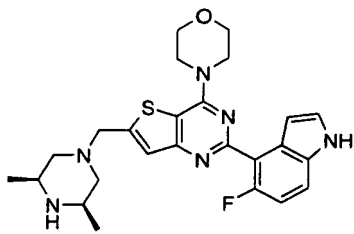
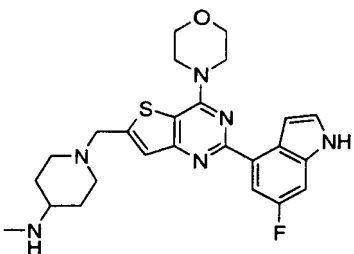
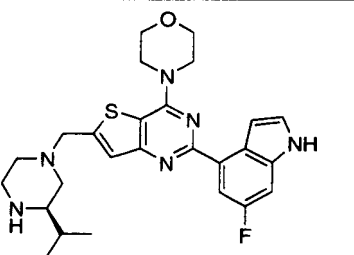
Composto Nº	Estrutura	Nome
125		3-{4-[2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-propionamida
126		6-(4-ciclobutilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
127		N-ciclopropil-2-{4-[2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-acetamida
128		6-[4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
129		2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-propil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina

Composto Nº	Estrutura	Nome
130		1-{4-[2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona
131		2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-(4-isobutil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
132		2-{4-[2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etilamina
133		Dietil-(2-{4-[2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etil)-amina
134		6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
135		2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Composto Nº	Estrutura	Nome
136		2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-(3-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
137		6-(3,5-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
138		6-(2-etil-piperidin-1-ilmetil)-2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
139		{1-[2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-il}-metanol
140		2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
141		2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina

Composto Nº	Estrutura	Nome
142		2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina
143		4-{4-[2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-butironitrila
144		2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina
145		2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
146		2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina
147		{1-[2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-metanol

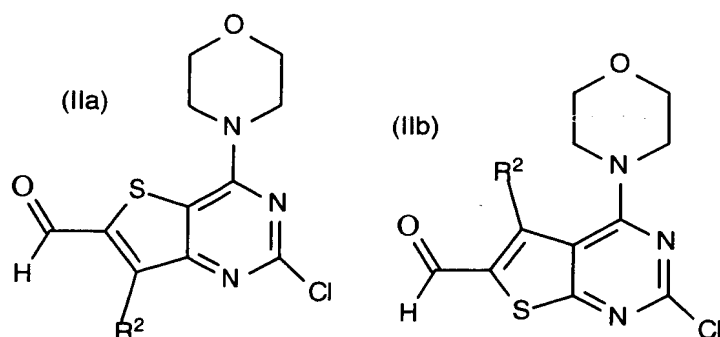
Composto Nº	Estrutura	Nome
148		2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-{4-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-piperazin-1-ilmetil}-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
149		2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina
150		2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina
151		6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
152		6-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1 <i>H</i> -indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

Composto Nº	Estrutura	Nome
153		6-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(5-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
154		{1-[2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-metil-amina
155		2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-6-((R)-3-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

e os sais farmacologicamente aceitáveis destes.

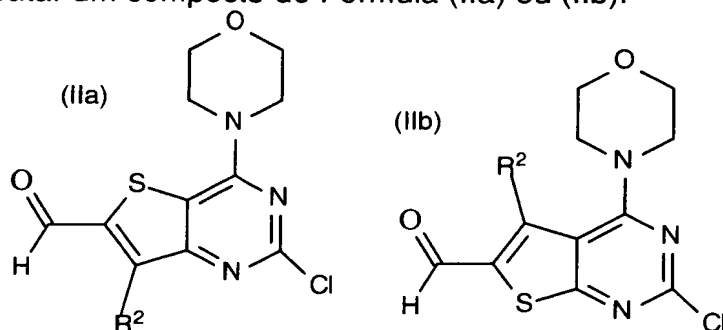
Os compostos da invenção podem existir na forma de tautômeros ou isômeros geométricos dependendo das espécies de grupos substituintes, e estes isômeros em formas separadas ou misturas destas podem ser utilizadas na presente invenção. Onde os compostos têm átomos de carbono assimétricos, formas de isômeros óticos podem existir com base em tais átomos de carbono. Todas das misturas e formas isoladas destes isômeros óticos podem ser utilizadas na presente invenção.

Uma estratégia sintética adequada para produzir os compostos da invenção como definido acima emprega o carboxaldeído precursor de Fórmula (IIa) ou (IIb):



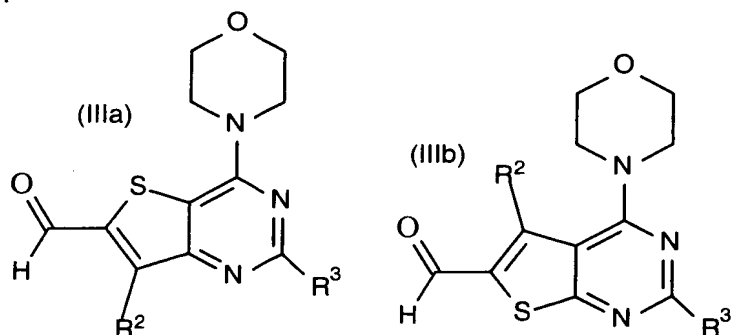
em que R^2 é como definido acima. Partindo de seu precursor a síntese compreende realizar, em qualquer ordem, uma reação de acoplamento cruzado mediado por paládio (tipo Suzuki) e uma amidação redutiva. O processo compreende

- 5 (a) tratar um composto de Fórmula (IIa) ou (IIb):



em que R^2 é como definido acima, com um éster ou ácido borônico deste de Fórmula $R^3B(OR^{15})_2$, em que R^3 é como definido acima e cada R^{15} é H ou C_1-C_6 alquila ou os dois grupos OR^{15} formam, juntos com o átomo de boro ao qual eles são ligados, um grupo éster de boronato de pinacolato, na presença de um catalisador de PD; e tratar o composto resultante de Fórmula

- 10 (IIIa) ou (IIIb):

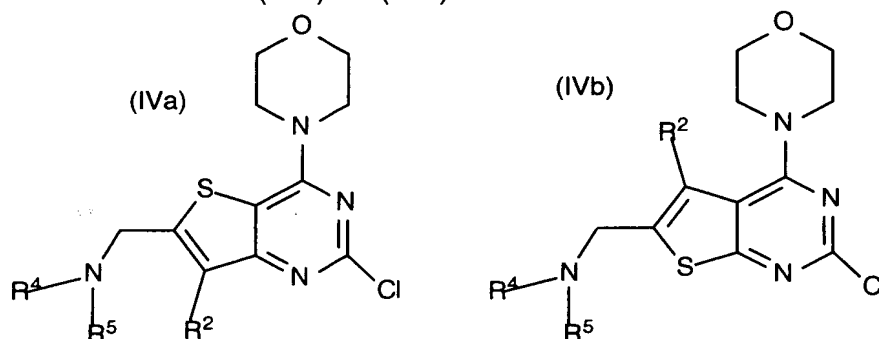


em que R^2 e R^3 são como definidos acima, com uma amina de Fórmula $N-HR^4R^5$ em que R^4 e R^5 são como definidos acima, na presença de um agen-

te de redução adequado; ou

(b) tratar um composto de Fórmula (IIa) ou (IIb) como definido acima com uma amina de Fórmula NHR^4R^5 em que R^4 e R^5 são como definidos acima, na presença de um agente de redução adequado; e tratar o compos-

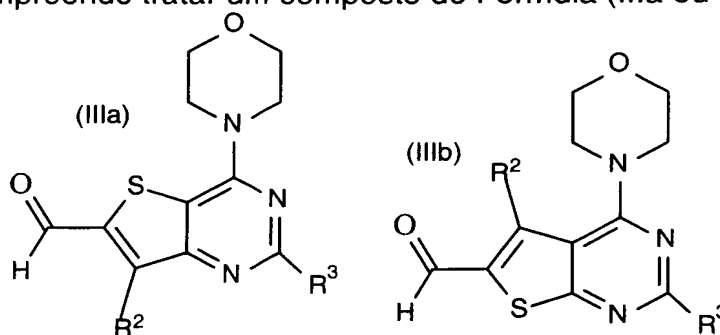
5 to resultante de Fórmula (IVa) ou (IVb):



em que R^2 , R^4 e R^5 são como definidos acima, com um éster ou ácido borônico deste de Fórmula $\text{R}^3\text{B}(\text{OR}^{15})_2$, em que R^3 é como definido acima e cada R^{15} é H ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila ou os dois grupos OR^{15} formam, juntos com o átomo de boro ao qual eles são ligados, um grupo éster de boronato de pinacolato, na presença de um catalisador de PD.

10

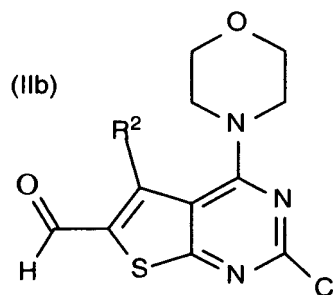
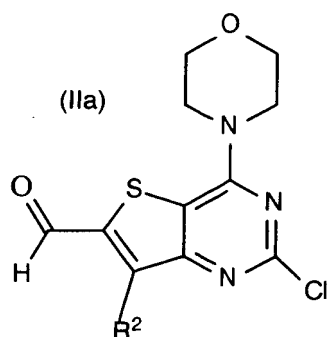
Conseqüentemente, a presente invenção fornece um processo para a produção de um composto da invenção como definido acima, cujo processo compreende tratar um composto de Fórmula (IIIa ou (IIIb):



em que R^2 e R^3 são como definidos acima, com uma amina de Fórmula NHR^4R^5 em que R^4 e R^5 são como definidos acima, na presença de um agente de redução adequado.

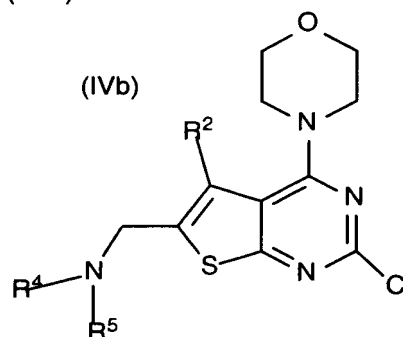
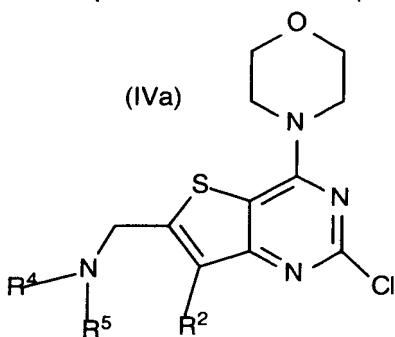
15

O processo pode também compreender a produção do composto de Fórmula (IIIa) ou (IIIb) tratando um composto de Fórmula (IIa) ou (IIb):



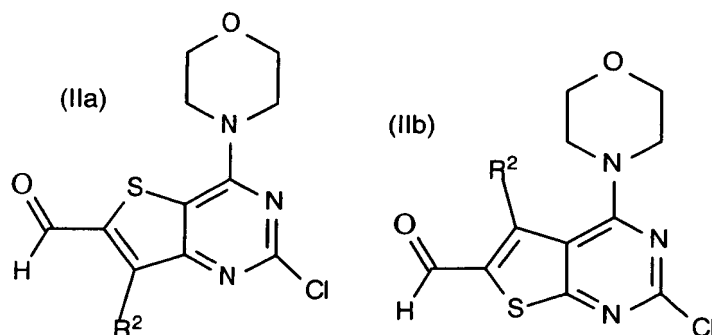
- em que R^2 é como definido acima, com um éster ou ácido borônico deste de Fórmula $R^3B(OR^{15})_2$, em que R^3 é como definido acima e cada R^{15} é H ou C_1-C_6 alquila ou os dois grupos OR^{15} formam, juntos com o átomo de boro ao qual eles são ligados, um grupo éster de boronato de pinacolato, na presença de um catalisador de PD.

A invenção também fornece um processo para a produção de um composto da invenção como definido acima, cujo processo compreende tratar um composto de Fórmula (IVa) ou (IVb):



- em que R^2 , R^4 e R^5 são como definidos acima, com um éster ou ácido borônico deste de Fórmula $R^3B(OR^{15})_2$ em que R^3 é como definido acima e cada R^{15} é H ou C_1-C_6 alquila ou os dois grupos OR^{15} formam, juntos com o átomo de boro ao qual eles são ligados, um grupo éster de boronato de pinacolato, na presença de um catalisador de PD.

- O processo pode também compreender a produção do composto de Fórmula (IVa) ou (IVb) tratando um composto de Fórmula (IIa ou (IIb):



em que R² é como definido acima, com uma amina de Fórmula NHR⁴R⁵ em que R⁴ e R⁵ são como definidos acima, na presença de um agente de redução adequado.

Um sal farmacologicamente aceitável de uma tienopirimidina da invenção pode ser preparado utilizando técnicas convencionais. Tipicamente o processo compreende tratar a tienopirimidina de Fórmula (I) como definido acima com um ácido adequado em um solvente adequado. Igualmente um sal pode ser convertido no composto livre por métodos convencionais.

No processo da invenção como definido acima, tanto a etapa de aminação quanto a etapa de acoplamento cruzado mediado por PD ocorre sob condições convencionais. O catalisador de paládio pode ser qualquer um que seja tipicamente utilizado para acoplamentos cruzados tipo Suzuki, tal como PdCl₂(PPh₃)₂. O agente de redução é tipicamente um boroidreto, por exemplo, NaBH(OAc)₃, NaBH₄ ou NaCNBH₃, em particular NaBH(OAc)₃.

Exemplo de sais farmacologicamente aceitáveis inclui sais com ácido inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico; e ácido orgânicos tais como ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiônico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido etanossulfônico, ácido aspártico e ácido glutâmico. Tipicamente o sal é um mesilato, um cloridrato, um fosfato, um benzenossulfonato ou um sulfato. Mais tipicamente o sal é um mesilato ou um cloridrato.

Os sais, por exemplo, sais com quaisquer dos ácidos orgânicos ou inorgânicos acima mencionados, podem ser mono-sais ou bis-sais. Des-

se modo, por exemplo, o sal de mesilato pode ser mono-mesilato ou o bis-mesilato.

As tienopirimidinas da invenção e seus sais podem existir como hidratos ou solvatos.

5 Descobriu-se nos testes biológicos que os compostos da presente invenção são inibidores de PI3 cinase. Os compostos são seletivos para a PI3 cinases de classe Ia mais do que a classe Ib e tipicamente exibem pelo menos uma seletividade de 20 vezes para as PI3 cinases de classe Ia mais do que as da classe Ib. Em particular, os compostos são seletivos para
10 a isoforma p110 δ (delta). Em particular, eles são seletivos para a isoforma delta mais do que a isoforma alfa e/ou a gama. Certos compostos da invenção são seletivos para a isoforma delta mais do que as isoformas alfa, delta e gama.

Um composto da presente invenção pode, desse modo, ser utilizado
15 zado como um inibidor de PI3 cinase. Em particular, ele pode ser utilizado como um inibidor de um PI3 cinase de classe Ia, mais particularmente da isoforma p110 δ de PI3 cinase. Um composto da presente invenção pode ser utilizado para tratar uma doença ou distúrbio que surge de crescimento celular anormal função ou comportamento, em particular crescimento celular a-
20 normal, função ou comportamento associado com PI3 cinase, especialmente a isoforma p110 delta de PI3 cinase. Exemplos de tais doenças e distúrbios são descritos por Drees *e outro*, em Expert Opin. Ther. Patentes (2004) 14(5):703 - 732. Estes incluem distúrbios imunes, doença cardiovascular, infecção viral, inflamação, distúrbios endócrinos/metabolismo e distúrbios
25 neurológicos. Exemplos de distúrbios endócrinos/metabolismo incluem diabetes e obesidade.

Exemplos específicos de doenças e condições tratáveis de acordo com os métodos desta invenção incluem, porém não estão limitados a, acidente vascular cerebral, diabetes, hepatomegalia, doença cardiovascular,
30 doença de Alzheimer, fibrose cística, doença viral, doença autoimune, aterosclerose, restenose, psoríase, distúrbios alérgicos, inflamação, distúrbios neurológicos, uma doença relacionada a hormônio, condições associadas

com um transplante de órgão, distúrbios imunodeficiência, distúrbios ósseos destrutivos, distúrbios proliferativos, doenças infecciosas, condições associadas com morte celular, agregação de plaquetas induzido trombina, leucemia mielogenosa crônica (CML), doença hepática, condições imunes patológicas envolvendo ativação da célula T, e distúrbios de SNC em um paciente. Em uma modalidade, um paciente humano é tratado com um composto de Fórmula Ia ou Ib e um veículo, adjuvante, ou veículo farmacêuticamente aceitável, em que o referido composto de Fórmula Ia ou Ib está presente em uma quantidade para decettavelmente inibir a atividade de PI3 cinase.

Um paciente humano ou animal que está sofrendo de um distúrbio imune, doença cardiovascular, infecção viral, inflamação, um distúrbio endócrino/metabolismo ou um distúrbio neurológico pode, desse modo, ser tratado por um método compreendendo a administração a ele de um composto da presente invenção como definido acima. A condição do paciente pode, desse modo, ser atenuada ou melhorada.

Doenças cardiovasculares que podem ser tratadas de acordo com os métodos desta invenção incluem, porém não estão limitadas à, restenose, cardiomegalia, aterosclerose, infarto do miocárdio, e insuficiência cardíaca congestiva.

Doenças neurológicas e neurodegenerativas que podem ser tratadaa de acordo com os métodos desta invenção incluem, porém não estão limitadas à doença ede Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, doença de Huntington, e isquemia cerebral, e doença neurodegenerativa causada por lesão traumática, neurotoxicidade de glutamato e hipoxia.

Doenças inflamatórias que podem ser tratadas de acordo com os métodos desta invenção incluem, porém não estão limitadas à artrite reumatóide, psoríase, dermatite de contato, e reações de hipersensibilidade retardada.

Compostos da invenção podem também ser úteis no tratamento de câncer ou na melhora da condição de um paciente que está sofrendo de câncer ou aportando um tumor. Exemplos de tais cancers incluem leucemia,

tumores cerebrais, câncer renal, câncer gástrico e câncer da pele, vesícula, mama, útero, cólon, próstata, ovário e pâncreas.

Além de possuírem potência bioquímica os compostos da invenção exibem propriedades fisicoquímicas e farmacocinéticas que os torna particularmente bem adaptados para utilização de fármaco. Em particular os compostos possuem boa solubilidade aquosa em pH fisiológico; muitos têm uma solubilidade de pelo menos 40 μ M e um número significativo tem uma solubilidade maior do que 100 μ M. Alta solubilidade em pH fisiológico é desejável desde que promova biodisponibilidade. Os compostos também possuem alta estabilidade metabólica. Os compostos da presente invenção possuem propriedades fisicoquímicas e farmacocinéticas embora mantendo potência bioquímica como inibidores de PI3 cinase, em particular de p110 delta.

Um composto da presente invenção pode ser administrado em uma variedade de formas de dosagem, por exemplo, oralmente tal como na forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos por açúcar ou película, suspensões ou soluções líquidas ou parenteralmente, por exemplo, intramuscularmente, intravenosamente ou subcutaneamente. O composto pode, portanto, ser fornecido por injeção ou infusão.

A dosagem depende de uma variedade de fatores incluindo a idade, peso e condição do paciente e a via de administração. Dosagens diárias podem variar dentro de amplos limites e serão ajustadas aos requerimentos individuais em cada caso particular. Tipicamente, entretanto, a dosagem adotada para cada via de administração quando um composto for administrado sozinho a seres humanos adultos será de 0,0001 a 50 mg/kg, mais comumente na faixa de 0.001 a 10 mg/kg, peso corporal, por exemplo 0,01 a 1 mg/kg. Uma tal dosagem pode ser fornecida, por exemplo, de 1 a 5 vezes diárias. Para injeção intravenosa uma dose diária adequada é a partir de 0,0001 a 1 mg/kg peso corporal, preferivelmente a partir de 0.0001 a 0.1 mg/kg peso corporal. Uma dosagem diária pode ser administrada como uma dosagem única ou de acordo com uma escala de dose dividida.

Tipicamente uma dose para tratar pacientes humanos pode vari-

ar de cerca de 10 mg a cerca de 1000 mg de um composto da invenção. Uma dose típica pode ser de cerca de 100 mg a cerca 300 mg do composto. Uma dose pode ser administrada uma vez ao dia (QID), duas vezes ao dia (5 BID), ou mais freqüentemente, dependendo das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, incluindo absorção, distribuição, metabolismo, e excreção do particular composto. Além disso, fatores de toxicidade podem influenciar a dosagem e o regime de administração. Quando administrado oralmente, a pílula, cápsula ou comprimido pode ser ingerido diariamente ou menos freqüentemente durante um período de tempo específico. O regime (10 pode ser repetido durante um número de ciclos de terapia.

Um composto é formulado para uso como uma composição farmacêutica ou veterinária também compreendendo um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável. As composições são tipicamente preparadas seguindo métodos convencionais e são administradas em uma forma farmaceuticamente ou veterinariamente aceitável. O composto pode ser administrado em qualquer forma convencional, por exemplo, como segue:

A) Oralmente, por exemplo, como comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, pastilhas, lozangos, suspensões aquosas ou oleosas, soluções líquidas, grânulos ou pós dispersíveis, emulsões, cápsulas duras e macias, ou xaropes ou elixires. Composições destinadas para uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo consistindo em agentes adoçantes, agentes flavorizantes, agentes colorantes, e agentes conservantes a fim de obter preparações farmaceuticamente elegantes e palatáveis. (20 25

Os comprimidos contêm os ingredientes ativos em mistura com excipientes farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos que são adequados para a fabricação de comprimidos. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, dextrose, sacarose, celulose, amido de milho, amido de batata, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação ou desintegrantes, (30 por exemplo, amido de milho ácido algínico, alginatos ou glicolato de amido

de sódio; agentes de ligação, por exemplo, amido, gelatina ou acácia; agentes lubrificantes, por exemplo, sílica, estearato de magnésio ou cálcio, ácido esteárico ou talco; misturas efervescentes; matérias corantes, adoçantes, agentes umectantes tais como lecitina, polissorbatos ou sulfato de laurila. Os comprimidos podem ser não-revestidos ou eles podem ser revestidos por técnicas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e desse modo, fornecer uma ação prolongada durante um período mais longo de tempo. Por exemplo, um material de retardamento tal como monoesterato de glicerila ou distearato de glicerila pode ser empregado. Tais preparações podem ser fabricadas de uma maneira conhecida, por exemplo, por meios de processos de mistura, granulação, tabletagem, revestimento por açúcar ou película.

Formulações para uso oral podem também ser representadas por cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina macias em que o ingrediente ativo está presente como tal, ou misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida, ou azeite de oliva.

Suspensões aquosas contêm os materiais ativos em mistura com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetil-celulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto e goma de acácia; agentes de dispersão e umectantes podem ser fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo, lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos, por exemplo, estearato de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenooxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol tal como polioxietileno sorbitol monooleato, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, polioxietileno sorbitan monooleato.

As suspensões aquosas podem também conter um ou mais conservantes, por exemplo, p-hidroxibenzoato de etila ou n-propila, um ou mais agentes colorantes, tais como sacarose ou sacarina.

5 Suspensão oleosa pode ser formulada supendendo-se o ingrediente ativo em um óleo vegetal, por exemplo, óleo amendoim, azeite de oliva, óleo de gergelim ou óleo de côco, ou em óleo mineral tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente de espessamento, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico.

10 Agentes adoçantes, tais como aqueles acima estabelecidos, e agentes flavorizantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral palatável. Estas composições podem ser preservadas por esta adição de um antioxidante tal como ácido ascórbico. Pós dispersíveis e grânulos adequados para preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água fornecem o ingrediente ativo em uma mistura com um agente umectante ou
15 dispersante, um agente de suspensão e um ou mais agentes conservantes. Agentes umectantes ou de dispersão e agentes de suspensão adequados são exemplificados por aqueles anteriormente acima mencionados. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes colorantes, adoçantes e flavorizantes, podem também estar presentes.

20 As composições farmacêuticas da invenção podem também estar na forma de emulsões óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, azeite de oliva ou óleos de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo, parafina líquida ou misturas destes. Agentes emulsificantes adequados podem ser gomas de ocorrência natural, por exemplo, goma
25 de acácia ou goma de tragacanto, fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo, lecitina de soja, e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos, e anidridos de hexitol, por exemplo, sorbitan monooleato, e produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, polioxietileno sorbitan monooleato. A emulsão pode também conter
30 agentes adoçantes e flavorizantes. Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, por exemplo, glicerol, sorbitol ou sacarose. Em particular um xarope para pacientes diabéticos pode conter como veículos ape-

nas, por exemplo, sorbitol, que não metabolizam-se em glicose ou que apenas metabolizam uma quantidade muito pequena de glicose.

Tais formulações podem também conter um demulcente, um conservante e agentes colorantes e flavorizantes;

- 5 B) Parenteralmente, subcutaneamente, ou intravenosamente, ou intramuscularmente, ou intraesternalmente, ou por técnicas de infusão, na forma forma de suspensões oleaginosa ou aquosa injetáveis estéreis. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida utilizando aqueles agentes de dispersão, agentes umectantes e agentes de suspensão
- 10 adequados que foram acima mencionados. A preparação injetável estéril pode também ser uma suspensão ou solução injetável estéril em um solvente ou diluente parenteralmente aceitável não tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butano diol.

- Entre os solventes e veículos aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos fixos, estéreis são convencionalmente empregados como um solvente ou um meio de suspensão. Para este propósito qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos encontram utilização na preparação de injetáveis;
- 15
- 20

C) Por inalação, na forma de aerossóis ou soluções para nebulizadores;

- D) Retalmente, na forma de supositórios preparados misturando-se o fármaco com um excipiente não irritante adequado que é sólido em temperatura ordinária, porém líquido na temperatura retal e, portanto, derreterá no reto para liberar o fármaco. Tais materiais são manteiga de cacau e polietileno glicóis;
- 25

E) Topicamente, na forma de cremes, ungüentos, geléias, colírios, soluções ou suspensões.

- 30 F) Vaginalmente, na forma de pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações de *spray* contendo além do ingrediente ativo tais veículos como são conhecidos na técnica serem apropriados.

Preparações de liberação prolongada de um composto da invenção podem ser preparadas. Exemplos adequados de preparações de liberação prolongada incluem matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo um composto de Fórmula Ia ou Ib, cujas matrizes estão na

5 forma de artigos moldados, por exemplo, películas ou microcápsulas. Exemplos de matrizes de liberação sustentada incluem poliésteres, hidrogéis, (por exemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), ou poli(álcool vinílico)), polilactidas (Patente dos Estados Unidos Nº3,773,919), copolímeros de ácido L-glutâmico e gamma-etil-L-glutamato, acetato de etileno-vinila não degradá-

10 vel, copolímeros de ácido láctico degradável-ácido glicólico tal como a LU-PRON DEPOT® (microesferas injetáveis compostas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico e acetato de leuprolida) e ácido poli-d-(-)-3-hidroxibutírico.

Um composto da invenção pode ser empregado sozinho ou em

15 combinação com um segundo agente terapêutico para o tratamento de uma doença ou distúrbio descrito aqui, tal como um distúrbio imune, uma condição inflamatória, um distúrbio cardiovascular ou um distúrbio neurodegenerativo. Em certas modalidades, um composto da invenção é combinado em uma formulação de combinação farmacêutica, ou regime de dosagem como

20 terapia de combinação, com um segundo tal agente terapêutico. O segundo composto da formulação de combinação farmacêutica ou regime de dosagem preferivelmente tem atividades complementares ao composto da invenção tal que eles não adversamente afetam um ao outro. Tais compostos estão adequadamente presentes em combinação em quantidades que são efi-

25 cazes para o propósito pretendido.

A terapia de combinação pode ser administrada como um regime simultâneo ou seqüencial. Quando administrada sequencialmente, a combinação pode ser administrada em duas ou mais administrações. A administração combinada inclui co-administração, utilizando formulações sepa-

30 radas ou uma formulação farmacêutica simples, e administração consecutiva em qualquer ordem, em que preferivelmente existe um período de tempo enquanto ambos (ou todos) os agentes ativos simultaneamente exercem

suas atividades biológicas.

Dosagens adequadas para qualquer um dos agentes co-administrados acima são aquelas atualmente utilizadas e podem ser diminuídas devido à ação combinada (sinergia) do agente recentemente identificado e outros tratamentos ou agentes quimioterapêuticos.

5

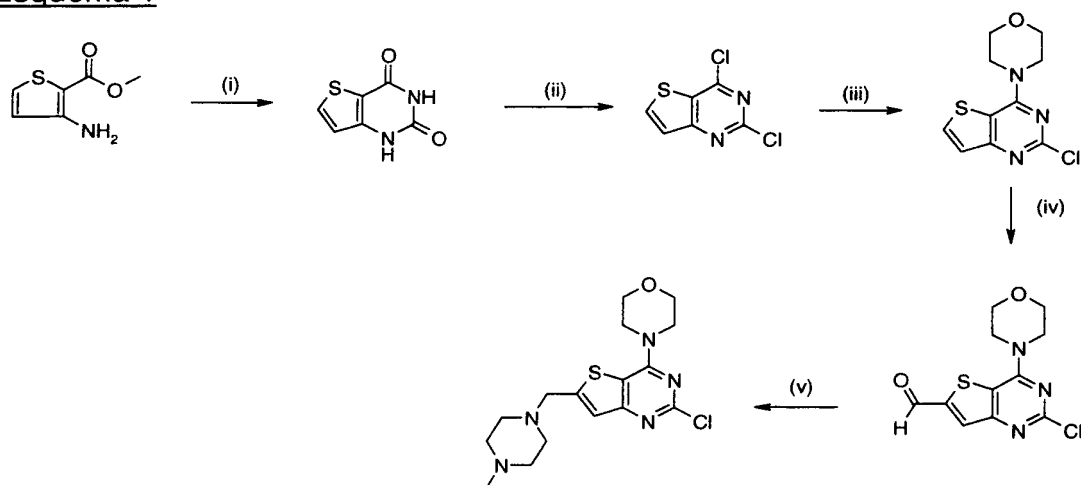
A invenção será também descrita nos Exemplos que seguem:

Exemplo 1: Procedimentos Sintéticos Gerais

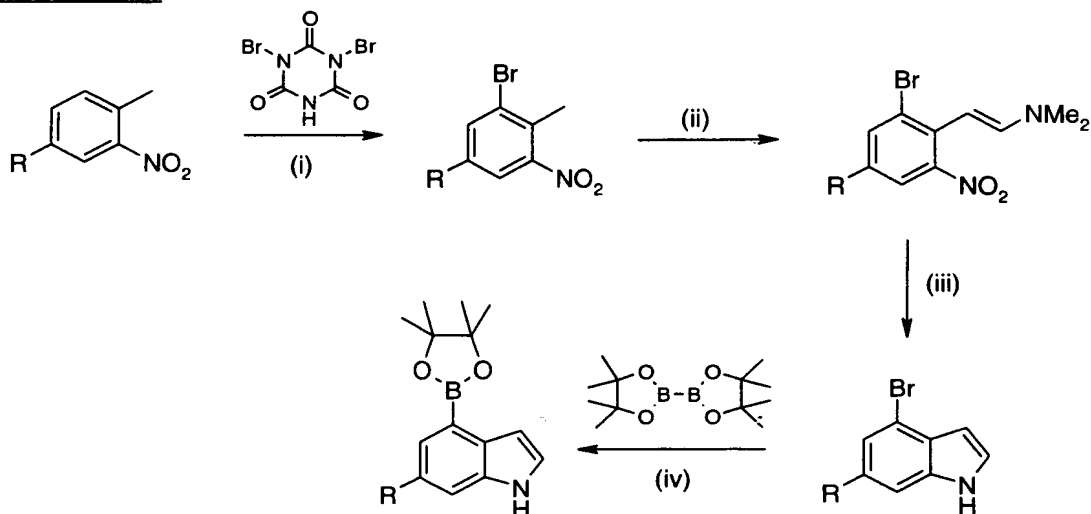
Os seguintes Esquemas gerais 1 a 10 são referidos nos Exemplos de Referência e Exemplos que seguem:

10

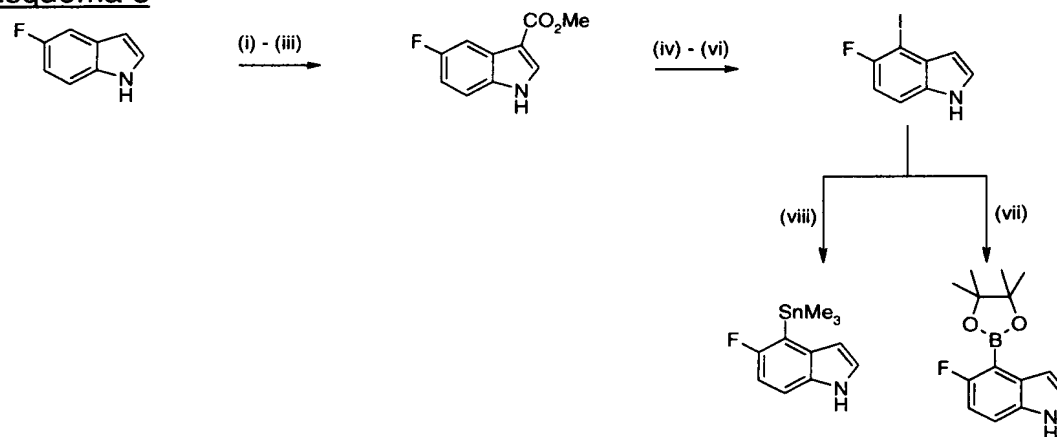
Esquema 1



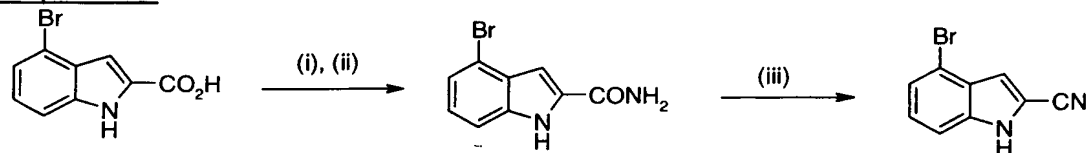
Condições: (i) uréia, 190°C, 2 horas; (ii) POCl₃, 100°C, 24 horas; (iii) morfolina, RT, 1 hora; (iv) *n*-BuLi, -78°C, 1 hora então DMF -78°C→temperatura ambiente; (v) Na(OAc)₃BH, 1,2-dicloroetano, *N*-metil piperazina, HOAc, temperatura ambiente.

Esquema 2

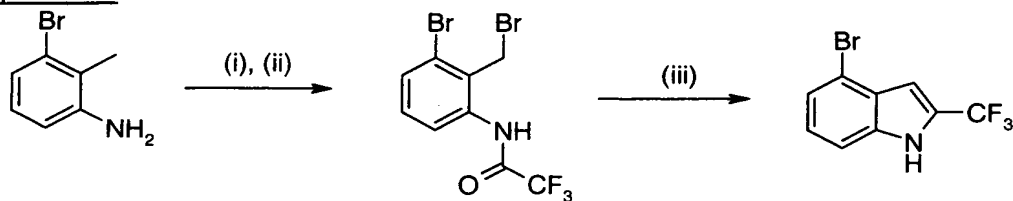
Condições: (i) H_2SO_4 , 21 horas. (ii) Dioxano, DMF-dMA, 80°C 24 horas, 90°C 16 h. (iii) MeOH-THF Níquel de Raney®, $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, RT, 40 minutos. (iv) DMSO, KOAc, $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ 80°C .

5 Esquema 3

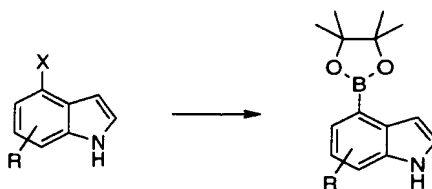
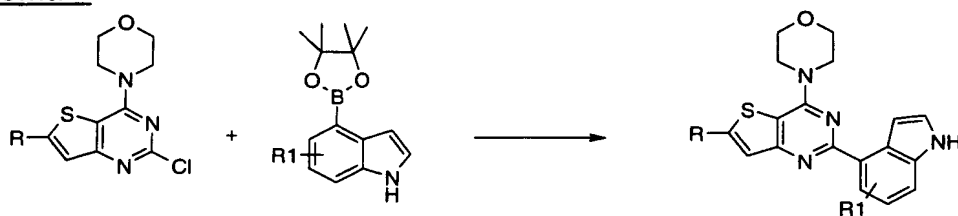
Condições: (i) DMF, TFAA, 0°C . (ii) 10% de NaOH aquoso, 100°C , 1 hora. (iii) MeOH, H_2SO_4 , 65°C , 18 horas. (iv) $\text{Ti}(\text{OCOCF}_3)_3$, TFA, RT, 2 horas. (v) H_2O , KI, RT. (vi) MeOH, 40% de NaOH aquoso, 65°C , 2 horas. (vii) borano de pinacol, Et_3N , Dioxano, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, bis(cicloexil)fosfino-2-bifenila, 80°C , 30 minutos. (viii) $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Dioxano, 90°C , microondas, 2 horas.

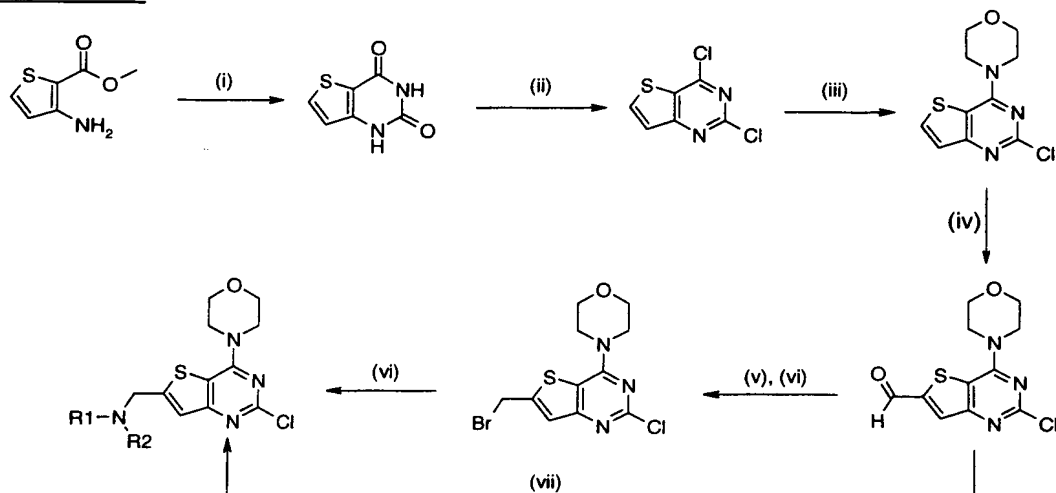
Esquema 4

Condições: (i) $(\text{COCl})_2$, DCM, 2 horas RT. (ii) $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$, 3 d, RT. (iii) POCl_3 , Tolueno, 111°C , 45 minutos.

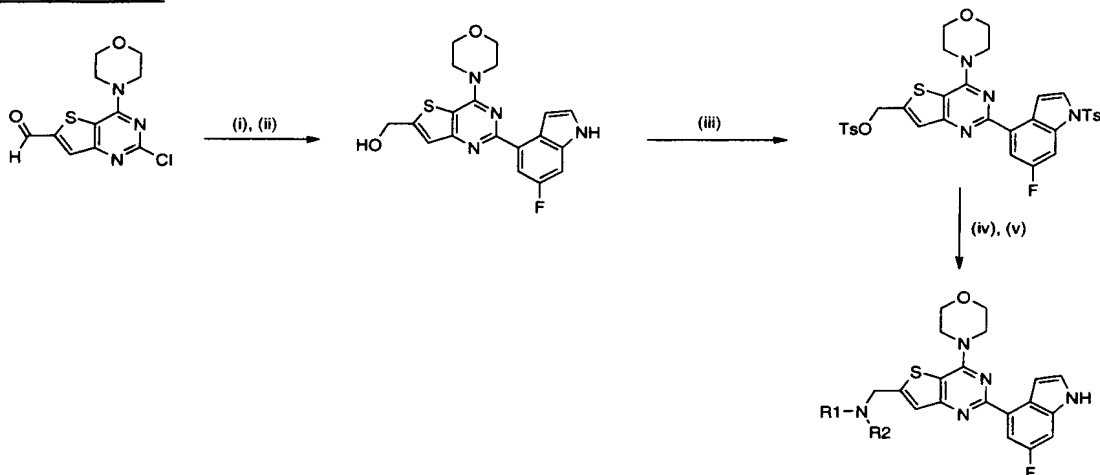
Esquema 5

- 5 Condições: (i) DCM-piridina, 0°C , TFAA, 2 horas, RT. (ii) peróxido de benzoíla, CCl_4 , 80°C , irradiação, Br_2 , 16 h. (iii) Tolueno, PPh_3 , 60°C , 2 horas em seguida DMF, 16 horas, refluxo.

Esquema 6Esquema 7

Esquema 8

Condições: (i) uréia, 190°C, 2 horas; (ii) POCl₃, 100°C, 24 horas; (iii) morfolina, TR ou TA, 1 hora; (iv) *n*-BuLi, -78°C, 1 hora em seguida DMF - 78°C→RT; (v) NaBH₄, THF-IMS, RT, 2 horas. (vi) DCM, PPh₃, CBr₄, RT, 5 horas. (vii) Na(OAc)₃BH, 1,2-dicloroetano, R₁R₂NH, HOAc, RT.

Esquema 9

Condições: (i) NaBH₄, THF-IMS, RT, 2 horas. (ii) éster de boronato de 4-indol, CH₃CN-H₂O, Na₂CO₃, PdCl₂(PPh₃)₂, 140°C microondas (iii) THF-dCM, NaH, RT, 10 minutos em seguida TsCl, 40°C, 3 horas. (iv) R₂R₂NH, DMF, K₂CO₃, 2 horas, RT. (v) Dioxano - IMS, NaOH, H₂O RT, 3 horas.

Detalhes Experimentais Gerais:

Todas as reações foram realizadas sob uma atmosfera de nitrogênio, a menos que de outro modo especificado.

Espectrometria de RMN:

Espectros de RMN foram obtidos em um espectrômetro Varian Unity Inova 400 com uma sonda de ressonância tripla de detecção inversa de 5 mm operando a 400 MHz ou em um espectrômetro Bruker Avance DRX 400 com uma sonda TXI de ressonância tripla de detecção inversa operando a 400 MHz ou em um espectrômetro Bruker Avance DPX 400 com uma sonda de auto-sintonia $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ Dual de 5 mm operando a 400 MHz para ^1H ou em um espectrômetro Bruker Avance DPX 300 com uma sonda de frequência dual de 5 mm padrão operando a 300 MHz. Deslocamentos são dados em ppm com relação ao tetrametilsilano @ 303K.

10 Purificação por Cromatografia:

Compostos purificados por cromatografia foram purificados por cromatografia de coluna em sílica-gel ou cartucho Isolute® ou cartucho Re-disep®, eluindo com gradientes de 100-0 a 0-100% de cicloexano/EtOAc, ou de 100-0 a 0-100% pentano/EtOAc ou de 100-0 a 70-30% de DCM/MeOH (com ou sem a adição de NH_3 de 0,1%). 'Sílica gel' refere-se à cromatografia de sílica-gel, 0,035 a 0,070 mm (220 a 440 malhas) (por exemplo, Fluka silica gel 60), e uma pressão aplicada de nitrogênio até $0,70 \text{ kg/cm}^2$ de eluição de coluna acelerada. Onde a cromatografia de camada fina (TLC) foi utilizada, refere-se à CLT de sílica-gel utilizando placas, tipicamente $3 \times 6 \text{ cm}$ sílica-gel em placas de folha de alumínio com um indicador fluorescente (254 nm), (por exemplo, Fluka 60778).

Purificação por HPLC Preparativa:

Os compostos purificados por HPLC preparativa foram purificados utilizando ou as condições A: coluna Waters XBridge Prep Phenyl (coluna $150 \times 19 \text{ mm}$ i.d. com tamanho de partícula de $5 \mu\text{m}$, detecção de PDA/MS, fluxo $21,25 \text{ ml/min}$), eluindo com gradientes de 95-5% a 5-95% de água/acetonitrila contendo 0,1% de dimetiletilamina; ou condições B: coluna de fase reversa C18 (coluna $100 \times 22,5 \text{ mm}$ i.d Genesis com tamanho de partícula de $7 \mu\text{m}$, detecção de UV a 230 ou 254 nm, fluxo $5\text{-}15 \text{ mL/min}$), ou uma Phenil-Hexila (coluna $250 \times 21,2 \text{ mm}$ i.d. Gemini com $5 \mu\text{m}$ tamanho de partícula, detecção de UV 230 ou 254 nm, fluxo $5\text{-}20 \text{ mL/min}$), eluindo com gradientes de 100-0% a 0-100% de água/acetonitrila ou água/MeOH conten-

do 0,1% de TFA ou água/acetonitrila contendo 0,1% de ácido fórmico. A base livre foi liberada dividindo entre EtOAc e uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi secada (MgSO_4) e concentrada em vácuo. Alternativamente, a base livre foi liberada passando através de um

- 5 cartucho Isolute® SCX-2, eluindo com NH_3 em metanol.

Abreviações Usadas na Seção Experimental:

aq. = aquoso

BOC = t-butoxicarbonila

bs = singleto amplo (RMN)

- 10 Cs_2CO_3 = carbonato de cério

d = duplete (RMN)

DCM = diclorometano

DIPEA = diisopropiletilamina

DMA = dimetilacetamida

- 15 DMAP = dimetilaminopiridina

DMF = dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

eq. = equivalentes

EtOAc = acetato de etila

- 20 EtOH = etanol

h = hora(s)

HCl = ácido clorídrico

H_2O = água

HPLC = cromatografia líquida de alta pressão

- 25 IMS = álcool metilado industrial

iPrOH = isopropanol

LCMS = espectrometria de massa de cromatografia líquida

M = molar

m = multiplete (RMN)

- 30 MeOH = metanol

mg = miligrama

MgSO_4 = sulfato de magnésio

min = minuto(s)

mL = mililitro

Na_2CO_3 = carbonato de sódio

NaOH = hidróxido de sódio

5 Na_2SO_4 = sulfato de sódio

RMN = ressonância magnética nuclear

q = quarteto (RMN)

Rt = tempo de retenção

RT = temperatura ambiente

10 sat = saturado

s = singleto (RMN)

t = tripleto (RMN)

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetraidrofurano

15 TLC = cromatografia de camada fina

Exemplo de Referência 1: Método geral utilizado para a formação dos ésteres de boronato

O produto de éster de boronato de esquema 6 acima foi preparado como segue: A uma solução de haleto (1 eq.) e bis(pinacolato)diboro (1,3 eq.) em DMSO foram adicionados KOAc (3 eq.) e [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaládio (0,05 eq.). A mistura foi aquecida a 90°C até a conclusão da reação. A mistura reacional foi dividida entre EtOAc e H_2O . A camada orgânica foi lavada sucessivamente com H_2O e salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e evaporada até secura. O resíduo resultante foi em seguida purificado por cromatografia de coluna.

Exemplo de Referência 2: Acoplamento Suzuki

O acoplamento Suzuki representado no esquema 7 acima foi realizado utilizando uma das três estratégias sintéticas:

Método A:

30 Uma mistura de 2-cloro-pirimidina (1 eq.), Na_2CO_3 (2 eq.), éster de boronato de indol (1,5 eq.) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (0,1 eq.) em acetonitrila/água (2:1) foi aquecida a 140°C durante 20 - 50 minutos

em um reator de microondas (Sintentizador Smith ou CEM Discover). A mistura reacional foi diluída com água em seguida extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados em seguida purificados por HPLC ou cromatografia de coluna para fornecer o produto desejado.

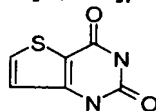
Método B:

Uma mistura de 2-cloro-pirimidina (1 eq.), Cs_2CO_3 (1,5 eq.), éster de boronato de indol (1,2 eq.) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0,05 eq.) em dioxano/água (3:1) foi aquecida a 125°C , durante 10 - 30 minutos em um reator de microondas (Smith synthesiser). A mistura reacional foi diluída com água em seguida extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram secados (MgSO_4), filtrados e concentrados, em seguida purificados por HPLC preparativa ou cromatografia de coluna para fornecer o produto desejado. Alternativamente, a mistura reacional foi colocada sobre um cartucho Isolute® SCX-2, lavada com MeOH em seguida eluída com 2 M de NH_3 em MeOH. O resíduo resultante foi em seguida purificado por HPLC preparativa ou cromatografia de coluna para fornecer o produto desejado.

Método C:

Uma mistura de 2-cloro-pirimidina (1 eq.), Na_2CO_3 (3 eq.), éster de boronato de indol (2,0 eq.) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (0,05 eq.) em tolueno/etanol/água (4:2:1) foi aquecida a 130°C durante 1 - 1,5 hora em um reator de microondas (Sintentizador Smith ou CEM Discover). A mistura reacional foi diluída com água em seguida extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados, em seguida purificados por HPLC ou cromatografia de coluna para fornecer o produto desejado.

Exemplo de Referência 3: 1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona

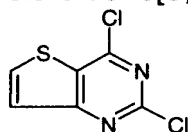


Uma mistura de 3-amino-2-tiofenocarboxilato de metila (13,48 g, 85,85 mmols) e uréia (29,75 g, 5 equivalentes) foi aquecida a 190°C durante 2 horas. A mistura reacional quente foi em seguida vertida sobre solução de

hidróxido de sódio (2N, 300 mL) e qualquer material insolúvel removido por filtração. A mistura foi em seguida acidificada para pH 6 pela adição de HCL concentrado com resfriamento. O precipitado branco resultante foi coletado por filtração e ar seco (9,49g, 66%).

- 5 δ H (400 MHz, d-6 DMSO) 11,60-11,10 (2H, br, s), 8,10 (1H, d, J 5,2), 6,90 (1H, d, J 5,2).

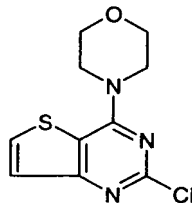
Exemplo de Referência 4: 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina



- A uma suspensão de 1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (10,0 g, 59,52 mmols) em acetonitrila (50 mL) foi adicionado oxicloreto fosforoso (300 mmols, 5 equivalentes, 28 mL) e a mistura aquecida em refluxo durante 24 horas em um frasco equipado com um agitador mecânico. A mistura reacional foi em seguida resfriada e despejada cuidadosamente sobre água gelada (250 mL) mantendo a temperatura abaixo de 20 °C. A mistura foi filtrada para produzir 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina como um sólido esbranquiçado (9,15 g, 75%),
- 10
15

H (400 MHz, CDCl₃) 8,13 (1H, d, J 5,5), 7,56 (1H, d, J 5,5).

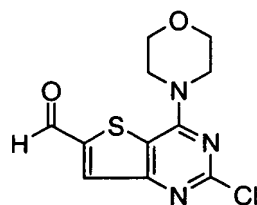
Exemplo de Referência 5: 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina



- Uma mistura de 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina (8,68 g, 42,34 mmols), morfolina (8,11 mL, 2,2 equivalentes) e metanol (150 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi em seguida filtrada, lavada com água para produzir o composto do título como um sólido branco (11,04 g, 100%).
- 20

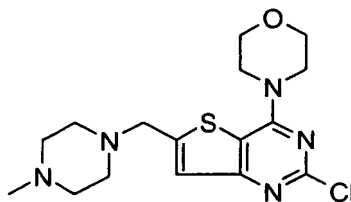
δ H (400 MHz, d-6 DMSO) 8,30 (1H, d, J 5,6), 7,40 (1H, d, J 5,6), 3,90 (4H, t, J 4,9), 3,74 (4H, t, J 4,9).

- Exemplo de Referência 6: 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldeído
- 25



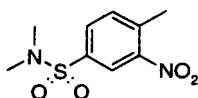
- A uma suspensão de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (1,75 g, 6,85 mmols) em tetraidrofurano seco (40 mL) a -78°C foi adicionado nBuLi (3,3 mL, 1,2 equivalentes, 2,5 M de solução em hexanos). Após agitação durante 1 hora, N,N-dimetilformamida seca (796 μL , 1,5 equivalentes) foi
- 5 adicionada. A mistura reacional foi agitada durante 1 hora a -78°C e em seguida aquecida lentamente para temperatura ambiente. Após mais 2 horas em temperatura ambiente a mistura reacional foi vertida sobre água gelada produzindo um precipitado amarelo. Este foi coletado por filtração e secado a ar para produzir o composto do título (1,50 g, 77%).
- 10 δH (400 MHz, d-6 DMSO) 10,20 (1H, s), 8,28 (1H, s), 3,95 (4H, t, J 4,9), 3,76 (4H, t, J 4,9).

Exemplo de Referência 7: 2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina



- A uma mistura de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldeído (147 mg, 0,52 mmol), 1-metil-piperazina (1,5 eq, 87 μL) e ácido acético (1,05 eq, 32 μL) em 1,2-dicloroetano (3 mL) foi adicionado triacetatoboroidreto de sódio (1,1 eq, 121 mg) e em seguida agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi diluída com diclorometano, lavada com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, salmoura,
- 20 separada e secada (MgSO_4). O produto bruto foi evaporado a vácuo e purificado por cromatografia para fornecer o composto do título como um sólido cristalino esbranquiçado (51 mg, 45%).

Exemplo de Referência 8:

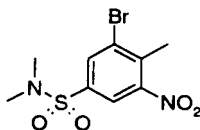


4-N,N-trimetil-3-nitro-benzenossulfonamida

A uma solução de dimetilamina em H₂O (40% de peso/peso, 15,0 mL, 120 mmols) a 0°C foi adicionado uma solução de cloreto de 4-metil-3-nitro-benzenossulfonila (9,42 g, 40 mmols) em DCM (60 mL) durante 30 minutos. A mistura reacional foi agitada a 0°C durante 30 minutos antes de ser deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura reacional foi diluída com H₂O (100 mL) e DCM (40 mL), e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada em sucessão com água, HCl (aq., 0,1 M) e antes de ser secada sobre Na₂SO₄ e evaporada até secura para fornecer o composto do título como um sólido amarelo pálido (9,13 g, 94%).

[M + H]⁺ 244,9

Exemplo de Referência 9:

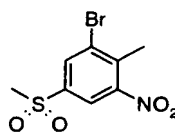


3-bromo-4,N,N-trimetil-5-nitro-benzenossulfonamida

A uma solução de 4-N,N-trimetil-3-nitro-benzenossulfonamida (8,57 g, 34,7 mmols) em ácido sulfúrico concentrado (80 mL) foi adicionado 1,3-dibromo-[1,3,5]triazinano-2,4,6-triona (5,97 g, 20,8 mmols) e a mistura reacional laranja foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Mais 2 g de 1,3-dibromo-[1,3,5]triazinano-2,4,6-triona foi adicionados e a agitação continuou durante 5 horas. A mistura reacional foi em seguida vertida sobre gelo e água e agitada durante 15 minutos. O sólido leitoso/branco resultante foi filtrado e lavado com H₂O, antes de ser dissolvido em EtOAc. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e evaporada até secura para fornecer o composto do título como um sólido branco (10,41 g, 93%).

[M + H]⁺ 323,1 (⁷⁹Br) 325,0 (⁸¹Br)

Exemplo de Referência 10:



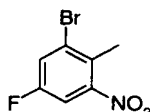
1-bromo-5-metanossulfonil-2-metil-3-nitro-benzeno

Preparado de acordo com o método utilizado na preparação de 3-bromo-4-N,N-trimetil-5-nitro-benzenossulfonamida utilizando 4-metanossulfonil-1-metil-2-nitro-benzeno em vez de 4-N,N-trimetil-3-nitro-benzenossulfonamida.

- 5 O composto do título foi obtido como um sólido branco (17,0 g, 85%).

$[M + H]^+$ 294,1 (^{79}Br) 296,0 (^{81}Br)

Exemplo de Referência 11:



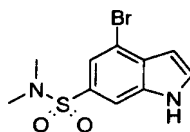
1-bromo-5-fluor-2-metil-3-nitro-benzeno

- 10 Preparado de acordo com o método utilizado na preparação de 3-bromo-4-N,N-trimetil-5-nitro-benzenossulfonamida utilizando 4-fluor-1-metil-2-nitro-benzeno em vez de 4-N,N-trimetil-3-nitro-benzenossulfonamida.

O composto do título foi obtido como um sólido amarelo (68,0 g, 79%).

RMN δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 2,59 (s, 3H), 7,50 (dd, $J = 2,8, 7,6, 1\text{H}$) e 7,58 (dd, $J = 2,9, 7,4, 1\text{H}$).

- 15 Exemplo de Referência 12:



Dimetilamida de ácido 4-bromo-1H-indol-6-sulfônico

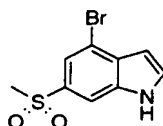
- A uma solução de 3-bromo-4-N,N-trimetil-5-nitro-benzenossulfonamida (9,15 g, 28,3 mmols) em dioxano (60 mL) foi adicionado DMF-dMA (11,3 mL, 84,9 mmols). A mistura reacional vermelho intenso foi aquecida a 80°C durante 24 horas seguidas por aquecimento a 90°C durante 16 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada para 50% do volume, despejada em H_2O e extraída em EtOAc. A camada orgânica foi isolada e lavada com H_2O , em seguida salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , e evaporada até secura para fornecer 3-bromo-4-(2-dimetilamino-vinil)-N,N-dimetil-5-nitro-benzenossulfonamida como um sólido vermelho (10,4 g,
- 25

91%). A uma suspensão da amida (10,4 g, 25,7 mmol) e Níquel de Raney® (suspensão em H₂O, 20 mL) em MeOH:THF (1:1, 200 mL) foi adicionado monodrato de hidrazina (1,9 mL, 38,6 mmol) a 0°C e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 40 minutos.

- 5 A mistura reacional foi em seguida filtrada através de celite e a massa de filtro lavada com EtOAc e H₂O. A camada aquosa foi isolada e em seguida extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O, seguido por salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ em seguida evaporadas até secura. O sólido rosa resultante foi purificado por cromatografia de coluna, e subsequenteemente recristalizado de iPrOH e EtOH para fornecer o composto do título como um sólido branco (3,5 g, 41%).

RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2,72 (s, 6H), 6,70 (m, 1H), 7,49 (aparente t, J = 2,7, 1H), 7,68 (d, J = 1,1, 1H), 7,94 (m, 1H) e 9,04 (bs, 1H).

Exemplo de Referência 13:



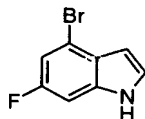
- 15 4-bromo-6-metanossulfonil-1H-indol

Preparado de acordo com o método utilizado na preparação de dimetilamida de ácido 4-bromo-1H-indol-6-sulfônico utilizando 1-bromo-5-metanossulfonil-2-metil-3-nitro-benzeno em vez de 3-bromo-4-N,N-trimetil-5-nitro-benzenossulfonamida. O composto do título foi obtido como um sólido

- 20 branco (1,8 g, 76%).

RMN δ_H (300 MHz, CDCl₃) 3,11 (s, 3H), 6,70 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 2,5, 3,0, 1H), 7,81 (d, J = 1,5, 1H), 8,10 (dd, J = 1,0, 1,5, 1H) e 9,34 (bs, 1H).

Exemplo de Referência 14:



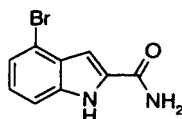
4-bromo-6-flúor-1H-indol

- 25 Preparado de acordo com o método utilizado na preparação de dimetilamida de ácido 4-bromo-1H-indol-6-sulfônico utilizando 1-bromo-5-flúor-2-metil-3-nitro-benzeno em vez de 3-bromo-4-N,N-trimetil-5-nitro-

benzenossulfonamida. O composto do título foi obtido como um sólido branco (6,06 g, 33%).

RMN δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 6,57 (aparente t, $J = 2,7$, 1H), 7,04 (dd, $J = 2,1$, 9,1, 1H), 7,12 (dd, $J = 2,1$, 9,1, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H) e 8,25 (s, 1H).

5 Exemplo de Referência 15:

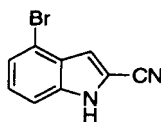


Amida de ácido 4-bromo-1H-indol-2-carboxílico

10 Cloreto de oxalila (0,9 mL, 10 mmols) foi adicionado a uma suspensão de ácido 4-bromo-1H-indol-2-carboxílico (2,1 g, 8,8 mmols) em DCM e a mistura foi agitada durante 2 horas. A solução formada foi adicionada gota a gota a uma mistura de agitação de amônia (37%, 50 mL) e gelo (50 mL). A mistura reacional foi deixada repousar durante 3 dias. A mistura foi filtrada e o filtrado extraído com EtOAc. O sólido da filtração foi dissolvido em EtOAc e as soluções orgânicas foram combinadas, secadas ($MgSO_4$) e em seguida evaporadas para fornecer o composto do título como um sólido marrom (2,1 g, 100%).

15 RMN δ_H (400 MHz, CD_3OD) 7,11 (dd, $J = 7,5$, 8,3, 1H), 7,16 (d, $J = 0,9$, 1H), 7,25 (dd, $J = 0,78$, 7,54, 1H) e 7,43 (d, $J = 8,3$, 1H).

Exemplo de Referência 16:



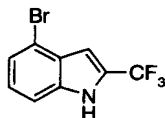
4-bromo-1H-indol-2-carbonitrila

20 Oxicloreto de fósforo (1,9 mL, 20 mmols) foi adicionado a uma suspensão de amida de ácido 4-bromo-1H-indol-2-carboxílico (1,32 g, 5,5 mmols) em tolueno (10 mL) e a mistura foi agitada em refluxo durante 45 minutos. Em resfriamento, a mistura foi vertida em uma solução de Na_2CO_3 aquosa (saturada, 50 mL) e a mistura agitada até a efervescência ter baixado. As camadas foram separadas, a fase aquosa extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas secadas ($MgSO_4$) e evaporadas até secura. 25 O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o

composto do título como um sólido (1,00 g, 82%).

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,22-7,28 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 2H) e 8,79 (s, 1H).

Exemplo de Referência 17:



5 4-bromo-2-trifluorometil-1H-indol

Uma solução de 2-metil-3-bromo-anilina (6,05 g, 37 mmols) em piridina (8 mL) e DCM (150 mL) foi resfriada para 0°C e tratada gota a gota com anidrido trifluoroacético (11,5 mL, 81,4 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida resfriada
10 bruscamente com uma solução aquosa de cloreto de amônia. A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$, e evaporada até seca para fornecer N-(3-bromo-2-metil-fenil)-2,2,2-trifluor-acetamida como um sólido esbranquiçado, que foi utilizado sem outra purificação (10 g).

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,38 (s, 3H), 7,14 (aparente t, J = 8,0, 1H), 7,53
15 (d, J = 8,0, 1H), 7,66 (d, J = 8,0, 1H) e 7,75 (bs, 1H).

Uma solução de N-(3-bromo-2-metil-fenil)-2,2,2-trifluor-acetamida (2,1 g, 7,4 mmols) e peróxido de benzoíla (100 mg) em tetracloreto de carbono (50 mL) foi aquecida ao refluxo sob irradiação (lâmpada tungstênio de 150 W). Uma solução de bromo (0,55 mL, 10,4 mmols) em tetracloreto de
20 carbono (3 mL) foi em seguida adicionada gota a gota à solução refluxante, e o aquecimento prosseguiu durante 16 horas. A mistura reacional foi deixada resfriar para temperatura ambiente e diluída com DCM. A camada orgânica foi lavada com tiosulfato de sódio, e evaporada até seca para fornecer N-(3-bromo-2-bromometil-fenil)-2,2,2-trifluor-acetamida como um resíduo
25 marrom que foi utilizado sem outra purificação (2,9 g).

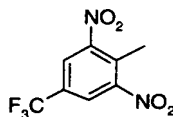
RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 4,71 (s, 2H), 7,30 (aparente t, J = 8,0, 1H), 7,55 (d, J = 8,0, 1H), 7,82 (d, J = 8,0, 1H) e 8,79 (bs, 1H).

Uma solução de N-(3-bromo-2-bromometil-fenil)-2,2,2-trifluor-acetamida (2,9 g) em tolueno (40 mL) foi tratada com trifenilfosfina (2,3 g, 8,7 mmols). A solução foi agitada a 60°C durante 2 horas, em seguida resfri-
30

ada para 0°C. O sólido bege que precipitou foi coletado por filtração, lavado com éter dietílico, em seguida dissolvido em DMF (60 mL), e aquecido ao refluxo sob nitrogênio durante 16 horas. A mistura reacional foi evaporada até secar, em seguida dividida entre EtOAc e uma solução de carbonato de sódio saturada. A camada orgânica foi isolada, secada (MgSO₄), e purificada por cromatografia de coluna para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (1,55 g, 84%).

RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,00 (s, 1H), 7,19 (aparente t, J = 7,9, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H) e 8,53 (bs, 1H).

10 Exemplo de Referência 18:

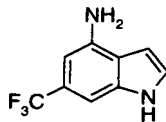


2-metil-1,3-dinitro-5-trifluorometil-benzeno

A uma solução de trifluoreto de 4-metilbenzo (9,51 g, 59,4 mmols) em ácido sulfúrico concentrado (120 mL) foi adicionado nitrato de potássio (15,0 g, 0,149 mols) e a mistura reacional agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi vertida sobre gelo e água em seguida extraída em EtOAc. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com H₂O e salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e evaporada até secar para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (13,84 g, 93%).

20 RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2,67 (s, 3H) e 8,27 (s, 2H).

Exemplo de Referência 19:

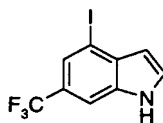


6-Trifluorometil-1H-indol-4-ilamina

Preparado de acordo com o método utilizado na preparação de dimetilamida de ácido 4-bromo-1H-indol-6-sulfônico utilizando 2-metil-1,3-dinitro-5-trifluorometil-benzeno em vez de 3-bromo-4,N,N-trimetil-5-nitro-benzenossulfonamida. O composto do título foi obtido como um sólido branco (10,7 g, 99%).

[M + H]⁺ 201,1

Exemplo de Referência 20:

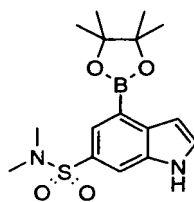


4-iodo-6-trifluorometil-1H-indol

A uma suspensão de 6-trifluorometil-1H-indol-4-ilamina (10,7 g, 53,4 mmols) em HCl (aq., 15%, 240 mL) foi adicionado uma solução de nitrito de sódio (5,52 g, 80,1 mmols) em H₂O (10 mL) lentamente a 0°C. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora antes de uma solução de tetrafluoroborato de sódio (23,5 g, 0,214 mol) em H₂O (30 mL) ser adicionada. Após agitação durante 15 minutos, o precipitado resultante foi coletado por filtração e lavado com uma solução de tetrafluoroborato de sódio (aquoso, saturado) antes de dissolver em acetonitrila (100 mL). Esta solução foi adicionada lentamente a uma suspensão de iodeto de sódio (24,0 g, 0,160 mol) em acetonitrila (100 mL) e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi concentrada a 30% do volume e dividida entre EtOAc e H₂O. A camada orgânica foi isolada em seguida lavada em sucessão com tiosulfato de sódio, H₂O e salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e evaporada até secar. O óleo marrom resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto do título (9,77 g, 59%).

[M - H]⁻ 310,1

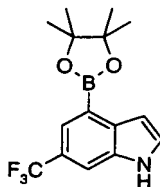
Exemplo de Referência 21:



Dimetilamida de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-sulfônico

Preparado de acordo com o método geral de esquema 6. O composto do título foi obtido como um sólido branco (1,85 g, 46%).

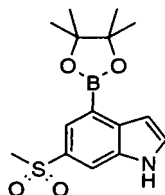
[M + H]⁺ 350,2 (¹⁰B) 351,2 (¹¹B)

Exemplo de Referência 22:

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

Preparado de acordo com o método geral de esquema 6. O composto do título foi obtido como um sólido amarelo pálido (1,37 g, 92%).

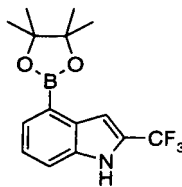
5 $[M + H]^+$ 311,2 (^{10}B) 312,2 (^{11}B)

Exemplo de Referência 23:

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

Preparado de acordo com o método geral de esquema 6. O composto do título foi obtido como um sólido amarelo pálido (2,4 g, 51%).

10 RMN δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 1,36 (s, 12H), 3,18 (s, 3H), 6,87 (m, 1H), 7,73 (aparente t, $J = 2,5$, 1H), 7,85 (d, $J = 1,5$, 1H), 8,07 (dd, $J = 1,0$, 1,5, 1H) e 11,73 (bs, 1H).

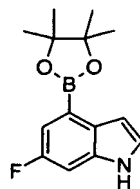
Exemplo de Referência 24:

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

15 Preparado de acordo com o método geral de esquema 6. O composto do título foi obtido como um sólido branco (1,5 g, 55%).

RMN δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1,40 (s, 12H), 7,33 (dd, $J = 7,0$, 8,3, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,3$, 1H), 7,70 (d, $J = 7,0$, 1H) e 8,37 (bs, 1H).

Exemplo de Referência 25:

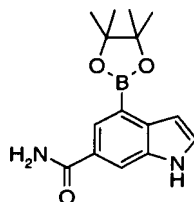


6-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

Preparado de acordo com o método geral de esquema 2. O composto do título foi obtido como um sólido branco (4,6 g, 61%).

RMN δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 1,39 (s, 12H), 7,02 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H),
5 7,20-7,26 (m, 1H), 7,38 (dd, $J = 2,4, 9,9$, 1H) e 8,16 (s, 1H).

Exemplo de Referência 26:

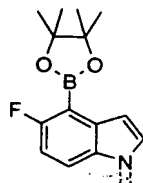


Amida de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-carboxílico.

Uma solução de 4-bromo-1H-indol-6-carbonitrila (1 g, 4,50
10 mmols) em metanol (10 mL) foi tratada com 30% de peróxido de hidrogênio aquoso (2,7 mL, 4,95 mmols) e uma solução de hidróxido de sódio aquosa a 1 M (5 mL) em seguida aquecida a 40°C durante 1 hora. A mistura reacional foi resfriada, tratada com água e resfriada em um banho de gelo. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e secado a vácuo
15 para obter amida de ácido 4-bromo-1H-indol-6-carboxílico (1,05 g, 97%), que foi transformado no éster borônico título pelo método geral (Esquema 1) (0,80 g, 67%).

RMN δ_H (300 MHz, $DMSO-d_6$) 1,35 (s, 12H), 6,78 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,94-7,97 (m, 2H), 8,06 (s, 1H) e 11,40 (bs, 1H).

20 Exemplo de Referência 27:



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

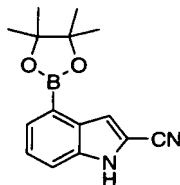
Uma solução de 5-fluoroindol (5 g, 37,0 mmols) em DMF (40 mL) foi tratada a 0°C com anidrido trifluoroacético (6,1 mL, 42,6 mmols). Após 30 minutos, a reação foi vertida em água e o precipitado resultante coletado por filtração, lavado com água, em seguida secado a vácuo. O sólido foi em seguida dissolvido em 10% de NaOH aquoso (200 mL) e aquecido em refluxo durante 1 hora. A mistura reacional foi em seguida resfriada, lavada com diclorometano e acidificada com HCl aquoso. O precipitado branco resultante foi coletado por filtração, lavado com água, tomado em diclorometano, lavado com água, secado (MgSO_4) e evaporado a vácuo. O material resultante (5 g, 75%) foi dissolvido em metanol (80 mL) e tratado com ácido sulfúrico concentrado (2 mL) em seguida aquecido em refluxo durante a noite. A reação foi resfriada e o precipitado resultante, coletado, lavado com água e evaporado a vácuo para fornecer éster metílico de ácido 5-flúor-1H-indol-3-carboxílico como um sólido cor de pêssego (4,5 g, 83%).

Uma solução de tris(trifluoroacetato) de tálio (8,45 g, 15,6 mmol) em TFA (35 mL) foi adicionada a uma solução de éster metílico de ácido 5-flúor-1H-indol-3-carboxílico (2 g, 10,4 mmol) em TFA (10 mL) em temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A mistura reacional foi evaporada a vácuo e o resíduo resultante suspenso em água (25 mL) antes de ser tratado com uma solução de iodeto de potássio (5,2 g, 31,3 mmol) em água (50 mL). A mistura reacional foi tratada com diclorometano (100 mL) e metanol (5 mL) e o precipitado resultante removido por filtração através de celite.

A camada orgânica foi separada, lavada sucessivamente com solução de tiosulfato de sódio e salmoura, em seguida secada (MgSO_4) e evaporada a vácuo. O material resultante foi dissolvido em metanol (60 mL) e tratado com 40% de solução de NaOH aquosa (60 mL) em seguida refluída durante 2 horas. A mistura reacional foi resfriada e extraída com DCM/MeOH (relação de 95:5), secada (MgSO_4), filtrada e evaporada a vácuo para fornecer um sólido bruto. Purificação por cromatografia de coluna fornece 5-flúor-4-iodo-1H-indol como um sólido marrom pálido (1,05 g, 39%). RMN δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 6,49-6,52 (m, 1H), 6,95 (aparente dt, $J = 0,4, 8,6$, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H) e 8,35 (s, 1H).

Uma solução de 5-flúor-4-iodo-1H-indol (261 mg, 1,0 mmol) em dioxano (1 mL) foi tratada com trietilamina (0,2 mL, 1,4 mmol), acetato de paládio (4,5 mg, 0,02 mmol) e bis(cicloexil)fosfino-2-bifenila (28 mg, 0,08 mmol) em seguida aquecida para 80°C. Uma solução de pinacolborano (1 M em THF, 2,66 mL, 2,66 mmols) foi adicionada por meio de seringa. Após 30 minutos, a mistura reacional foi resfriada, em seguida diluída com água (10 mL) e DCM (10 mL). A mistura reacional foi passada através de um cartucho de separação de fase, e a camada de diclorometano foi evaporada a vácuo para obter o composto do título que foi utilizado sem outra purificação.

10 Exemplo de Referência 28:



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

4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (2,1 mL, 14,5 mmols) foi adicionado gota a gota a uma mistura de 4-bromo-1H-indol-2-carbonitrila (1,27 g, 5,8 mmols), acetato de paládio (33 mg, 0,145 mmol), trietilamina (1,21 mL, 8,7 mmols) e 2-(dicicloexilfosfino)bifenila (203 mg, 0,58 mmol) em dioxano a 80°C. A mistura reacional foi agitada a 80°C durante 5 horas em seguida deixada repousar em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi diluída com DCM e lavada com água, em seguida a camada orgânica foi isolada, secada (MgSO₄) em seguida concentrada a vácuo. O material bruto resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto do título como um sólido marrom (1,02 g, 66%).

RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,40 (s, 12H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,51 (aparente dt, J = 1,0, 8,3, 1H), 7,67-7,74 (m, 2H) e 8,51 (s, 1H).

Exemplo de Referência 29:



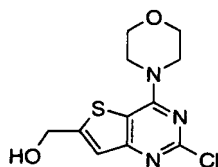
25 5-flúor-4-trimetilestananil-1H-indol

Uma solução de 5-flúor-4-iodo-1H-indol (1,0 g, 3,83 mmols), he-

xametildiestanho (1,6 mL, 7,66 mmols) e diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) (280 mg, 0,38 mmol) em dioxano (5 mL) foi desgasificada, em seguida colocada sob uma atmosfera de nitrogênio antes de ser aquecida a 90°C em um microondas durante 1 hora.

- 5 Mais quantidade de hexametildiestanho (0,8 mL, 3,83 mmols) e diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) (280 mg, 0,38 mmol) foi adicionada, em seguida a mistura reacional foi aquecida durante mais 1 hora a 90°C em um microondas. A mistura reacional foi evaporada a vácuo, e purificada por cromatografia de coluna em alumina para fornecer 5-flúor-4-(trimetilestanil)-
10 1H-indol (498 mg, 44%) como um óleo que foi utilizado sem outra purificação.

Exemplo de Referência 30:

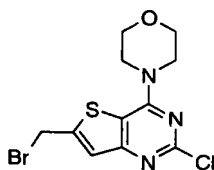


(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-metanol

- A uma suspensão de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldeído (3.2 g, 11,31 mmols) em THF anidro (100 mL) e
15 IMS (70 mL) foi adicionado boroidreto de sódio (0,47 g, 12,42 mmols) e a mistura reacional agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi dividida entre DCM e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. A camada orgânica foi isolada, secada (MgSO₄) e concentrada a
20 vácuo. O resíduo resultante foi tritutado com água para fornecer o composto do título como um sólido branco (2,9 g, 91%).

RMN δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 3,75 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 4,81 (d, J = 5, 2H), 5,96 (t, J = 5, 1H) e 7,22 (s, 1H).

Exemplo de Referência 31:



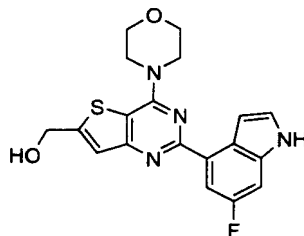
- 25 6-Bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

A uma solução de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-

il)-metanol (1,46 g, 5,11 mmols) em DCM anidro (30 mL) a 0°C foram adicionados trifenilfosfina (1,74 g, 6,64 mmols) e tetrabrometo de carbono (2,03 g, 6,13 mmols). A solução marrom resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas, antes de quantidades adicionais de trifenilfosfina e tetrabrometo de carbono serem adicionadas (0,4 g e 0,34 g, respectivamente) e a agitação continuou em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e DCM e EtOAc foram adicionados. O precipitado branco resultante foi coletado por filtração e ar seco para fornecer o composto do título como um sólido branco (0,82 g, 46%).

10 $[M + H]^+$ 348,1 (^{79}Br) 350,1 (^{81}Br)

Exemplo de Referência 32:

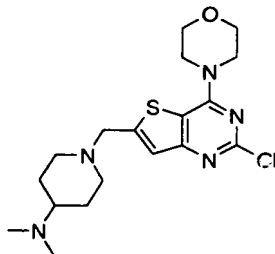


[2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-metanol

Preparado por acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido branco (1,2 g, 40%).

15 RMN δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 3,83 (m, 4H), 4,00 (m, 4H), 4,85 (d, J = 5,8, 2H), 5,92 (t, J = 5,8, 1H), 7,31 (dd, J = 2,7, 9,5, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 2,7, 11,5, 1H) e 11,30 (bs, 1H).

Exemplo de Referência 33:



20 [1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-dimetil-
amina

A uma suspensão de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldeído (0,30 g, 1,06 mmol) em THF anidro (5 mL) foram

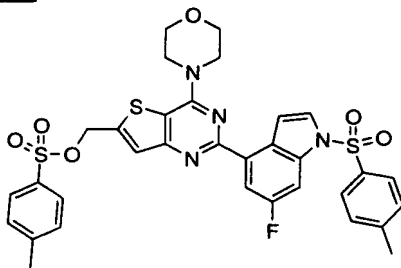
adicionados dimetil-piperidin-4-il-amina (0,27 g, 2,11 mmols), triacetatoboroidreto de sódio (0,34 g, 1,60 mmol) e ácido acético glacial (90 μ L, 1,59 mmol). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas, em seguida dividida entre EtOAc e uma solução aquosa saturada de

5 NaHCO₃. A camada orgânica foi isolada, secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto do título como um sólido branco (0,10 g, 27%).

RMN δ_H (300 MHz, CDCl₃) 1,62 (m, 2H), 1,86 (d, J = 11,8, 2H), 2,12 (dt, J = 1,8, 11,8, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 3,00 (d, J = 11,8, 2H), 3,78 (s, 2H),

10 3,84 (m, 4H), 3,99 (m, 4H) e 7,14 (s, 1H).

Exemplo de Referência 34:



Éster 2-[6-flúor-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-4-il]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetílico de ácido tolueno-4-sulfônico

A uma suspensão de [2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-il]-metanol (0,54 g, 1,41 mmol) em THF anidro (20 mL) e DMF (5 mL) foi adicionado hidreto de sódio (60% de suspensão em óleo mineral, (0,34 g, 8,5 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos, em seguida cloreto de p-toluenossulfonila (1,08 g, 5,66 mmols) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 40°C

15

20 durante 3 horas.

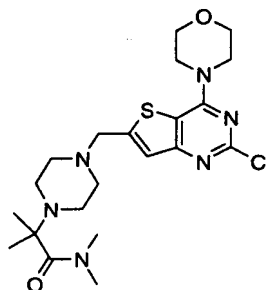
A solução resultante foi dividida entre EtOAc e uma solução aquosa saturada de cloreto de amônia. A camada orgânica foi isolada, secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto do título como um sólido branco (0,60 g, 62%).

25

RMN δ_H (300 MHz, CDCl₃) 2,35 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,89 (m, 4H), 4,01 (m, 4H), 5,33 (s, 2H), 7,23 (d, J = 8,7, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,63 (d, J = 3,7, 1H),

7,68 (d, J = 3,7, 1H), 7,77 (d, J = 8,3, 2H), 7,81-7,86 (m, 3H) e 7,98 (dd, J = 2,5, 10,6, 1H).

Exemplo de Referência 35:

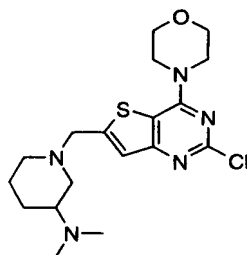


2-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-isobutiramida

A uma solução de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (146 mg, 0,42 mmol) em DMF (5 mL) foram adicionados N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-isobutiramida (100 mg, 0,50 mmol), carbonato de cé-sio (273 mg, 0,837 mmol) e água (23 µL, 1,26 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas. A mistura reacional foi carregada diretamente sobre um cartucho Isolute® SCX-2, lavada com Me-OH, em seguida eluída com 2 M de NH₃ em MeOH. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (131 mg, 67%).

[M + H]⁺ 467,3

Exemplo de Referência 36:



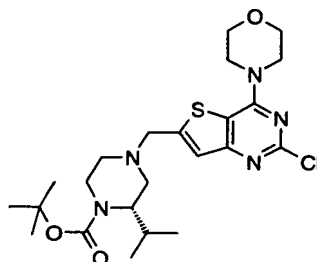
[1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-3-il]-dimetil-amina

Preparado utilizando o método utilizado na preparação de 2-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-isobutiramida utilizando dimetil-piperidin-3-il-amina em vez de N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-isobutiramida. O composto do título foi obtido como

um sólido esbranquiçado (180 mg, 76%).

$[M + H]^+$ 396,3

Exemplo de Referência 37:



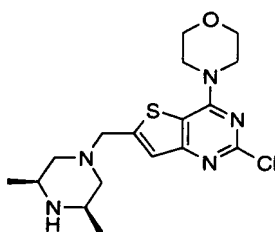
- 5 Éster terc-butílico de ácido (S)-4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-2-isopropil-piperazina-1-carboxílico.

Preparado utilizando o método utilizado na preparação de 2-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-isobutiramida utilizando éster terc-butílico de ácido (S)-2-isopropil-piperazina-1-carboxílico em vez de N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-isobutiramida.

- 10 O composto do título foi obtido como um sólido esbranquiçado (182 mg, 80%).

$[M + H]^+$ 496,3

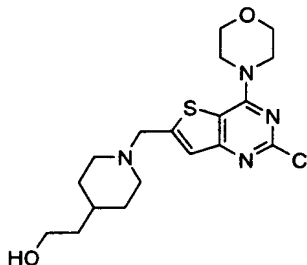
Exemplo de Referência 38:



- 15 2-cloro-6-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

- 20 A uma solução de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (150 mg, 0,43 mmol) em DMF (4 mL) foram adicionados (cis)-2,6-dimetil-piperazina (74 mg, 0,648 mmol) e carbonato de potássio (117 mg, 0,847 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 17 horas, em seguida concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi tritutado com água para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (127 mg, 77%).

$[M + H]^+$ 382,3

Exemplo de Referência 39:

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

A uma solução de 4-piperidina etanol (1,95 g) em acetonitrila (25 mL) foi adicionado trietilamina (2,53 mL) seguido por dicarbonato de terc-butila (3,63 g). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 22 horas e dividida entre 0,5 M de ácido clorídrico e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO₄) e o solvente evaporado para fornecer éster terc-butílico de ácido 4-(2-hidróxi-etil)-piperidina-1-carboxílico (3,46 g).

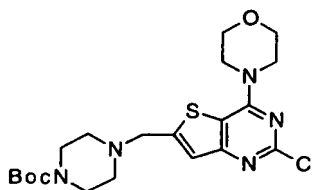
Isto foi dissolvido em tetraidrofurano (50 mL) e hidreto de sódio adicionado (664 mg; 60% de dispersão em óleo mineral) a 0 °C. Após 30 minutos iodometano (3,76 mL) foi adicionado e a mistura agitada durante 22 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com água, salmoura e secada (MgSO₄). O solvente foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia flash para fornecer éster terc-butílico de ácido 4-(2-metóxi-etil)-piperidina-1-carboxílico (3,12 g).

A uma solução de éster terc-butílico de ácido 4-(2-metóxi-etil)-piperidina-1-carboxílico (3,12 g) em diclorometano (40 mL) foram adicionados 4 M de cloreto de hidrogênio em dioxano (16 mL) e a mistura agitada durante 21 horas. O solvente foi evaporado para fornecer sal de cloridrato de 4-(2-metóxi-etil)-piperidina como um sólido branco. A aminação redutiva com 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldeído utilizando o método descrito na presença de trietilamina fornece o composto do título como um sólido branco (1,73 g).

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,31 (m, 2H), 1,37 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,44 (t, J = 6,5, 2H), 3,78 (s, 2H),

3,86 (t, J = 4,9, 4H), 4,01 (t, J = 4,9, 4H), 7,16 (s, 1H).

Exemplo de Referência 40:

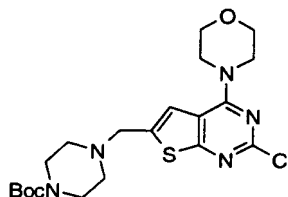


Éster terc-butílico de ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico

- 5 Preparado utilizando as condições de aminação redutiva padrão com 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldeído e terc-butil-1-piperazinacarboxilato.

δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 1,48 (s, 9H), 2,51 (t, J = 4,8, 4H), 3,49 (t, J = 4,8, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,86 (t, J = 4,8, 4H), 4,01 (t, J = 4,8, 4H), 7,19 (s, 1H).

- 10 Exemplo de Referência 41:

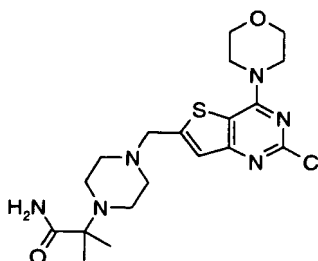


Éster terc-butílico de ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico.

Preparado utilizando as condições de aminação redutiva padrão com 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldeído.

- 15 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,46 (s, 9H), 2,45 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,93 (m, 4H), 7,09 (s, 1H).

Exemplo de Referência 42:



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

A uma solução de terc-butil-1-piperazinacarboxilato (15,0 g) em diclorometano (150 mL) e metanol (150 mL) a 0°C foi adicionado cloreto de hidrogênio (40 mL; 2M de solução em éter dietílico). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas e reduzida a vácuo para produzir

5 cloridrato de terc-butil-1-piperazinacarboxilato (17,9 g).

A uma solução de cloridrato de terc-butil-1-piperazinacarboxilato (17,9 g) em água (200 mL) em temperatura ambiente foi adicionado cianeto de sódio (3,94 g). Uma solução de acetona (5,9 mL) em água (20 mL) foi em seguida adicionada gota a gota e agitada em temperatura ambiente durante

10 48 horas. A mistura foi dividida entre acetato de etila e água. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, separadas, secadas (MgSO_4) e reduzidas a vácuo para produzir éster terc-butilíco de ácido 4-(ciano-dimetil-metil)-piperazina-1-carboxílico (17,5 g).

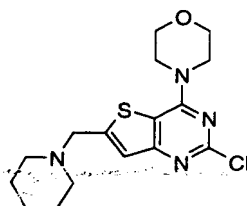
A uma solução de éster terc-butilíco de ácido 4-(ciano-dimetil-metil)-piperazina-1-carboxílico (960 mg) em metil sulfóxido (20 mL) a 0°C foi adicionado carbonato de potássio (104 mg). Peróxido de hidrogênio (2,0 mL; 27,5% em peso de solução em água) foi em seguida adicionada gota a gota. A mistura reacional foi aquecida para 40°C durante a noite. À mistura reacional foi adicionado água e o sólido precipitado filtrado e secado produzindo

15 éster terc-butilíco de ácido 4-(1-carbamoil-2-metil-etil)-piperazina-1-carboxílico (677 mg). O grupo BOC foi removido utilizando HCl em éter sob condições padrão para fornecer di-cloridrato de 2-piperazina-1-il-isobutiramida (600 mg) que foi reagido com 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldeído sob as condições de aminação reductiva padrão

20 para fornecer o composto do título (143 mg).

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1,25 (s, 6H), 2,60 (m, 8H), 3,82 (s, 2H), 3,86 (t, J = 4,8, 4H), 4,01 (t, J = 4,8, 4H), 5,20 (br s, 1H), 7,07 (br s, 1H), 7,18 (s, 1H).

Exemplo de Referência 43:

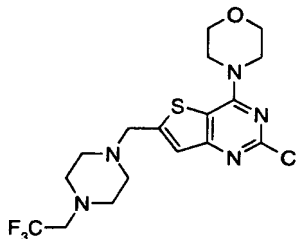


2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado por aminação redutiva de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldeído com piperidina sob as condições padrão.

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,50 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 3,76 (s, 2H),
5 3,86 (t, $J = 4,8$, 4H), 4,01 (t, $J = 4,8$, 4H), 7,16 (s, 1H).

Exemplo de Referência 44:

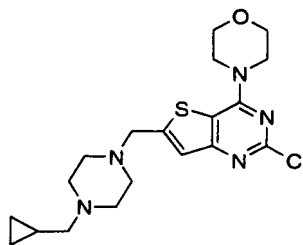


2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluór-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina.

4-(2,2,2-Trifluoroetil)piperazina foi preparado como descrito em
10 J. Org. Chem., 1966, 31, 3867-3868. Aminação redutiva com 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldeído sob as condições de amina-ção redutiva padrão produziu o composto do título.

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,60-2,62 (m, 4H), 2,75-2,77 (m, 4H), 3,01 (q, $J = 9,6$, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,85-3,87 (m, 4H), 4,00-4,02 (m, 4H), 7,19 (s, 1H).

15 Exemplo de Referência 45:



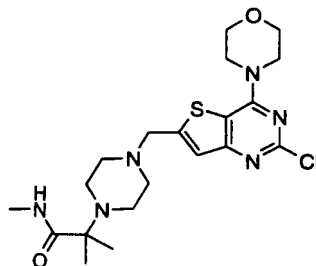
2-cloro-6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

4-ciclopropilmetilpiperazina foi preparado como descrito em J. Med. Chem., 2004, 47, 2833-2838. Aminação redutiva com 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldeído sob as condições de amina-ção redutiva padrão produziu o composto do título.

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0,02-0,02 (m, 2H), 0,42-0,48 (m, 2H), 0,75-0,80 (m, 1H), 2,18 (d, $J = 6,4$, 2H), 2,51 (br s, 8H), 3,71 (s, 2H), 3,73-3,75 (m, 4H),

3,88-3,90 (m, 4H), 7,07 (s, 1H).

Exemplo de Referência 46:



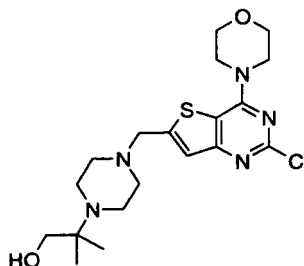
2-[4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazin-1-il]-N-metil-isobutiramida.

- 5 A uma mistura de diclorometano (20 mL), bicarbonato de sódio saturado (20 mL), carbonato de sódio (1,84 g) e água (20 mL) a 0°C foi adicionado cloridrato de metilamina (640 mg) seguido por brometo de 2-bromoisobutirila (2,0 g) e a mistura agitada vigorosamene. A mistura foi agitada a 0°C durante 2 horas e em seguida extraída em diclorometano. As
- 10 camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, separadas, secadas (MgSO₄) e reduzidas a vácuo para produzir 2-bromo-2-N-dimetil-propionamida (1,74 g).

- Uma mistura de 2-bromo-2-N-dimetil-propionamida (1,74 g), terc-butil-1-piperazinacarboxilato (1,79 g) e óxido de prata(I) (2,67 g) em tolueno
- 15 (20 mL) foi aquecida em refluxo no escuro durante a noite. A mistura foi filtrada através de celite. O filtrado foi dividido entre diclorometano e bicarbonato de sódio saturado. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, separadas, secadas (MgSO₄) e reduzidas a vácuo para produzir éster terc-butilíco de ácido 4-(1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-piperazina-
- 20 1-carboxílico (3,08g). O grupo BOC foi removido utilizando HCl em éter sob condições padrão para fornecer di-cloridrato de N-metil-2-piperazin-2-il-1-piperazina-1-il-isobuitramida (1,96 g) que foi reagido com 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldeído sob as condições de aminação reductiva padrão para fornecer o composto do título (138 mg).

- 25 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,13 (s, 6H), 2,48 (m, 8H), 2,72 (d, J = 5,0, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,76 (t, J = 4,8, 4H), 3,91 (t, J = 4,8, 4H), 7,10 (br m, 2H).

Exemplo de Referência 47:



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

A uma solução de agitação de etil-2-bromoisobutirato (2,65 g, 13,6 mmols) em acetonitrila anidra (25 mL) em temperatura ambiente foi adicionado terc-butil-1-piperazinacarboxilato (2,48 g, 13,3 mmols) seguido por carbonato de potássio (1,88 g, 13,6 mmols). A mistura foi aquecida para 85°C durante a noite. A mistura reacional resfriada foi dividida entre acetato de etila e água. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, separadas e secadas (MgSO₄). O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para produzir éster terc-butílico de ácido 4-(1-etoxicarbonil-1-metil-etil)-piperazina-1-carboxílico como um óleo incolor (1,28 g).

A uma suspensão de pó de hidreto de alumínio de lítio (0,324 g) em tetraidrofurano anidro (30 mL) a 0°C sob argônio foi adicionado éster terc-butílico de ácido 4-(1-etoxicarbonil-1-metil-etil)-piperazin-1-carboxílico (1,28 g). A mistura reacional foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada durante 2 horas, em seguida resfriada bruscamente com cloreto de amônio aquoso saturado (10 mL). A mistura reacional foi dividida entre água e diclorometano e as camadas orgânicas combinadas lavadas com salmoura e secadas (MgSO₄). A solução foi evaporada para fornecer éster terc-butílico de ácido 4-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etil)-piperazin-1-carboxílico (0,43 g).

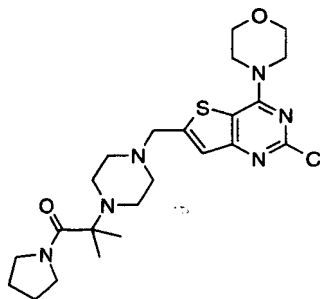
A uma solução de éster terc-butílico de ácido 4-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etil)-piperazin-1-carboxílico (0,42 g) em diclorometano anidro (10 mL) foram adicionados 2M de cloreto de hidrogênio (8,4 ml) e a mistura agitada durante 12 horas. O solvente foi evaporado para fornecer sal de cloridrato de 2-metil-2-piperazin-1-il-propan-1-ol como um sólido branco.

Aminação redutiva com 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-

d]pirimidina-6-carbaldeído sob as condições padrão na presença de trietilamina fornece o composto do título como um sólido branco (0,169 g).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,25 (br s, 8H), 3,34 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,77 (m, 4H), 3,92 (m, 4H), 7,10 (s, 1H).

5 Exemplo de Referência 48:



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

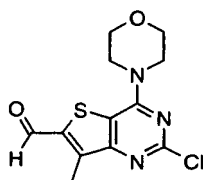
A uma solução de terc-butil-1-piperazinacarboxilato (1,20 g) em acetonitrila (15 mL) foi adicionado 2-bromoisobutirato de etila (5,00 g) seguido por carbonato de potássio (0,975 g). A mistura reacional foi aquecida a 80°C durante 12 horas, em seguida resfriada e dividida entre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada ($MgSO_4$). O solvente foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia flash para fornecer éster terc-butílico de ácido 4-(1-etoxicarbonil-1-metil-etil)-piperazina-1-carboxílico (2,19 g).

A uma solução de pirrolidina (0,331 g) em tetraidrofurano anidro (10 mL) a 0°C sob uma atmosfera de argônio foi adicionado n-butil lítio (1,86 mL; 2,5 M em hexano) e agitada durante 30 minutos a 0°C em seguida em temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura reacional foi resfriada bruscamente com solução de cloreto de amônio aquoso saturado e dividida entre água e diclorometano. Os solventes orgânicos combinados foram secados e purificados por cromatografia flash para fornecer éster terc-butílico de ácido 4-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carboxílico (0,745 g).

A uma solução de éster terc-butílico de ácido 4-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carboxílico (0,745 g) em diclorometano

(10 mL) foi adicionado 2M de cloreto de hidrogênio em éter dietílico (4 mL) e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 12 horas. O solvente foi evaporado para fornecer sal de cloridrato de 2-metil-2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona como um sólido bege. A aminação redutiva com
 5 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldeído utilizando o método padrão na presença de trietilamina fornece o composto do título como um sólido branco (0,355 g).

Exemplo de Referência 49:

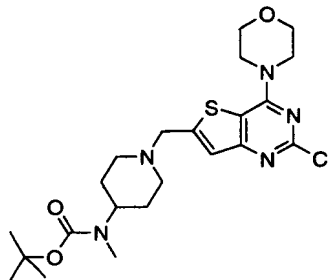


2-cloro-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldeído

10 Uma solução de 3-amino-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metila (10,0 g, 58,4 mmols), em diclorometano (120 mL) foi resfriada para -78°C. Isocianato de clorossulfonila (6,6 mL, 75,8 mmols) foi adicionado gota a gota durante 2 minutos. A mistura reacional foi agitada a -78°C durante 20 minutos e em seguida o banho de resfriamento foi removido e a mistura deixada
 15 aquecer para temperatura ambiente. A mistura reacional engrossou e foi diluída com diclorometano e evaporada para fornecer um sólido esbranquiçado. Este foi tratado com 6 M de ácido clorídrico (150 mL) e aquecido ao refluxo durante 2 horas.

20 À mistura reacional resfriada foi adicionado água e o sólido precipitado filtrado e secado para fornecer um sólido branco como éster metílico de ácido 4-metil-3-ureido-tiofeno-2-carboxílico (9,46 g). Este intermediário foi aquecido ao refluxo em metanol (150 mL) e 2M de solução de hidróxido de sódio (100 mL) durante 2 horas. A mistura reacional resfriada foi acidificada com ácido clorídrico concentrado e o sólido precipitado filtrado, lavado com
 25 água e secado para fornecer um sólido branco como 7-metil-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (6,96 g). Este foi convertido ao composto do título utilizando os métodos descritos acima.

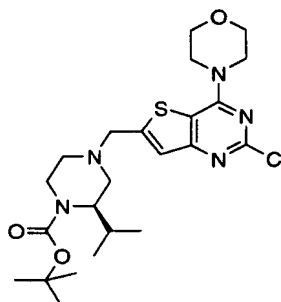
δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,78 (s, 3H), 3,87 (t, J = 4,8, 4H), 4,07 (t, J = 4,8, 4H), 10,41 (s, 1H).

Exemplo de Referência 50:

Éster terc-butílico de ácido [1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-metil-carbâmico.

- A uma solução de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (85 mg, 0,244 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados água (13 µL), éster terc-butílico de ácido metil-piperidin-4-il-carbâmico (105 mg, 0,489 mmol) e carbonato de cézio (159 mg, 0,489 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reacional foi colocada sobre um cartucho Isolute® SCX-2, lavada com MeOH em seguida eluída com 2 M de NH₃ em MeOH. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto do título como um sólido marrom pálido (73 mg, 62%).

$[M + H]^+$ 482,2

Exemplo de Referência 51:

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

- A uma solução de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (100 mg, 0,29 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados éster terc-butílico de ácido cloridrato (R)-2-isopropil-piperazina-1-carboxílico (87 mg, 0,33 mmol) e carbonato de potássio (124 mg, 0,90 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, em seguida

diluída com água e DCM. A camada orgânica foi separada, secadas (Na_2SO_4) e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto do título como um sólido branco (139 mg, 97%).

5 $[\text{M}]^+ 496,3$

Exemplo 2: 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-morfolin-4-il-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina.

Éster terc-butílico de ácido 4-(3-cloro-propano-1-sulfonil)-piperazina-1-carboxílico

10 A uma solução de 1-BOC-piperazina (3,26 g) e trietilamina (2,68 mL) em clorofórmio seco (25 mL) foi adicionado cloreto de 3-cloropropanossulfonila (2,62 g) a 0 ° C. Após 2 horas, lavada com água, secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada para fornecer o material bruto. O produto foi isolado por cromatografia flash (95%).

15 Dicloridrato de 4-[3-(piperazina-1-sulfonil)-propil]-morfolina

Éster terc-butílico de ácido 4-(3-cloro-propano-1-sulfonil)-piperazina-1-carboxílico (4,64 g), morfolina (1,6 mL, 1,3 eq.), carbonato de potássio (2,17 g, 1,1 eq.), iodeto de potássio (1,11 g, 0,47 eq.) foram refluxados juntos em MeCN seco (100 mL) durante a noite. Concentração a vácuo, em seguida preparação aquosa seguido por cromatografia flash fornece éster terc-butílico de ácido 4-(3-morfolin-4-il-propano-1-sulfonil)-piperazina-1-carboxílico (89%). Tratamento com 2M de HCl em éter fornece produto (4,46g).

20 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-morfolin-4-il-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina

25 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-morfolin-4-il-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina foi preparado seguindo o procedimento padrão utilizando dicloridrato de 4-[3-(piperazina-1-sulfonil)-propil]-morfolina (650 mg). Preparação aquosa seguido por cromatografia flash fornece produto (31%).

30 Reação de 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-morfolin-4-il-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina (66 mg) com ácido indolbo-

rônico sob condições padrão (como descrito para 2-(1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina) seguido por preparação aquosa e cromatografia flash fornece o produto (8,8%).

RMN: (DMSO): 1,81 (m, 2H, CH₂), 2,33-2,36 (m, 6H, 3 x CH₂), 2,58 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,06-3,10 (m, 2H, CH₂), 3,21 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,55-3,57 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,81-3,82 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,93 (s, 2H, CH₂), 3,96-3,98 (m, 4H, 2 x CH₂), 7,17 (t, H, ArH, J = 7,76Hz), 7,41-7,43 (m, 2H, 2 x ArH), 7,50 (d, H, ArH, J = 8,02 Hz), 8,10 (d, H, ArH, J = 7,37Hz), 11,32 (bs, H, NH).

MS: (ESI⁺): MH⁺ = 626,15

10 Exemplo 3: (3-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-sulfonil}-propil)-dimetil-amina

Preparação de dicloridrato de dimetil-[3-(piperazina-1-sulfonil)-propil]-amina.

Ao 1-BOC-piperazina (6,00 g) em diclorometano seco (60 ml) e trietilamina (5,85 ml) a 0°C foi adicionado cloreto de 3-cloropropanossulfonila (4,5 ml). A mistura reacional foi agitada durante 2 horas, diluída com diclorometano, lavada com salmoura, secada (MgSO₄), filtrada e os voláteis removidos a vácuo. Purificação em sílica fornece éster terc-butilíco de ácido 4-(3-cloro-propano-1-sulfonil)-piperazina-1-carboxílico (9,85 g). Este foi reagido com cloridrato de dimetilamina em acetonitrila e carbonato de potássio para fornecer éster terc-butilíco de ácido 4-(3-dimetilamino-propano-1-sulfonil)-piperazina-1-carboxílico. Grupo BOC foi removido utilizando HCl em éter sob procedimentos padrão para fornecer o composto do título.

{3-[4-(2-cloro-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-sulfonil]-propil}-dimetil-amina foi preparado de dicloridrato de 6-bromometil-2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina e dimetil-[3-(piperazina-1-sulfonil)-propil]-amina em DMF e carbonato de potássio.

{3-[4-(2-cloro-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-sulfonil]-propil}-dimetil-amina (80 mg), ácido 4-indol-borônico (51 mg), hidrogenocarbonato de sódio (40 mg) e PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mg) em tolueno (2 ml), etanol (1 ml) e água (0,5 ml) foram aquecidos em um microondas a 130°C durante 120 minutos. Extração de diclorometano/água e purificação em sílica fornece o composto do título (27 mg).

RMN: (CDCl₃): 2,00-2,08 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,42 (2H, t, J=6,7), 2,68-2,72 (4H, m), 3,00-3,05 (2H, m), 3,37-3,41 (4H, m), 3,90 (2H, s), 3,92-3,96 (4H, m), 4,08-4,12 (4H, m), 7,28-7,33 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,50 (1H, d, J=8,0), 7,56 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=7,3), 8,30 (1H, br).

5 MS: (ESI+) MH⁺ 584 (4%)

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

2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina

2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldeído (400
10 mg) e N-metilpiperazina (1,3 eq.) foram agitados juntos em 1,2-diclorometano seco (20 mL). Após 4 horas triacetatoborodreto de sódio (2,3 eq.) foi adicionado e a mistura agitada durante a noite. A mistura foi diluída com solução Na₂CO₃ em seguida extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secados (Na₂SO₄), filtrados, concentrados e em
15 seguida purificados por cromatografia flash para fornecer o produto (57%).

Uma mistura de 2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina (100 mg), Na₂CO₃ (3 eq.), éster de indazolboronato (1,5 eq.) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (0,05 eq.) em tolueno/etanol/água (4:2:1) foi aquecida a 130°C, com resfriamento, durante 1,5
20 hora em um reator de microondas. A mistura reacional foi diluída com água em seguida extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados, em seguida triturados para fornecer o produto (87%).

400MHz (1H RMN CDCl₃) 2,31 (s, 3H, CH₃), 2,49 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,59 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,77 (s, 2H, CH₂), 3,90-3,93 (m, 4H, 2 x CH₂), 3,97-3,99 (m, 4H, 2 x CH₂), 7,14 (s, H, ArH), 7,28-7,33 (m, 2H, 2 x ArH), 7,49 (d, H, ArH, J = 8,13Hz), 7,59 (m, H, ArH), 8,23 (s, H, ArH), 8,24 (bs, H, NH).

MH⁺ = 449,20

Exemplo 5: 2-(1H-indol-4-il)-6-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina
30 morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina

2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina

2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carbaldeído (400

mg) e cloridrato de 1-metanossulfonil-piperazina (1,3eq.) foram agitados juntos em 1,2-diclorometano seco (20 mL). Após 4 horas triacetatoboroidreto de sódio (2,3 eq.) foi adicionado e a mistura agitada durante a noite. A mistura foi diluída com solução de Na_2CO_3 em seguida extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados. Trituração fornece o produto (60%).

O acoplamento Suzuki sob condições padrão com éster de 4-indolboronato fornece o composto do título que foi purificado por trituração (61%).

400MHz (1H RMN CDCl_3) 2,66-2,68 (m, 4H, 2 x CH_2), 2,80 (s, 3H, CH_3), 3,29 (m, 4H, 2 x CH_2), 3,82 (s, 2H, CH_2), 3,91-3,93 (m, 4H, 2 x CH_2), 3,97-4,00 (m, 4H, 2 x CH_2), 7,15 (s, H, ArH), 7,28-7,33 (m, 2H, 2 x ArH), 7,50 (d, H, ArH, $J = 8,08\text{Hz}$), 7,57 (s, H, ArH), 8,23 (m, 2H ArH + NH).

$\text{MH}^+ = 513,13$

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

A uma solução de 4-bromo-2-nitrotolueno (3,0 g, 13,9 mmols) em THF (40 mL) a -40°C foi adicionado brometo de vinil magnésio (48,6 mmols, 48,6 mL; 1,0 M em THF) gota a gota durante 15 minutos e a mistura agitada a -40°C durante 1,5 hora. A reação foi resfriada bruscamente pela adição de cloreto de amônio aquoso saturado e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, separadas e secadas (MgSO_4). O resíduo foi evaporado e purificado por cromatografia de coluna para produzir 4-bromo-7-metilindol (1,03 g).

A uma suspensão de 4-bromo-7-metilindol (349 mg, 1,66 mmol), bispinacolatodiboro (2,66 mmols, 674 mg) e acetato de potássio (4,98 mmols, 489 mg) em DMSO (12 mL) foi adicionado $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0,05 mmol, 41 mg). A mistura foi desgasificada com argônio e aquecida a 80°C durante 8 horas. A mistura foi deixada esfriar e dividida entre éter e água e a aquosa extraída posteriormente com éter. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, separadas e secadas. O produto bruto foi purificado por cromatografia para produzir 7-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,

3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol como um sólido que foi triturado em petróleo fornecendo um sólido cristalino branco (117 mg).

A uma mistura de 2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (0,23 mmol, 84 mg) e 7-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1, 3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (0,46 mmol, 117 mg) em tolueno (2 mL), etanol (1 mL) e água (0,5 mL) foi adicionado carbonato de sódio (0,69 mmol, 73 mg). (PPh₃)₂Cl₂ de Pd (0,012 mmol, 8 mg) foi adicionado e a mistura aquecida em um reator de microondas a 130°C durante 1,5 horas. A mistura foi deixada esfriar e dividida entre água e diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, separadas e secadas (MgSO₄). O solvente foi evaporado e o produto bruto purificado por cromatografia de coluna para produzir 2-(7-metil-1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina como um sólido creme pálido (75 mg).

δ H (400 MHz, CDCl₃) 2,34 (s, 3H), 2,56 (s, 7H), 2,64 (s, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,98 (t, J = 4,8, 4H), 4,07 (t, J = 4,8, 4H), 7,11 (d, J = 7,6, 1H), 7,33 (m 1H), 7,36 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,13 (d, J = 7,6, 1H), 8,17 (br s, 1H).

[M + H]⁺ 463.

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

4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol foi preparado pelo método geral descrito. 2-cloro-7-metil-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina foi preparado de éster metílico de ácido 3-amino-4-metil-tiofeno-2-carboxílico utilizando o método descrito acima. O acoplamento Suzuki foi realizado utilizando o método geral descrito produziu o composto do título (32 mg) como um sólido esbranquiçado.

δ H (400 MHz, CDCl₃) 2,32 (s, 3H), 2,50 (br s, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,63 (br s, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,91 (t, J = 4,8, 4H), 4,08 (t, J = 4,8, 4H), 5,49 (t, J = 7,8, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,0, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,24 (br s, 1H), 8,30 (d, J = 7,1, 1H)

[M + H]⁺ 463.

Exemplo 8: Benzil-{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-

ilmetil]-piperidin-4-il)-(2-metóxi-etil)-amina

1-BOC-4-piperidona (2,00 g) e 2-metoxietilamina (872 μ l) foram agitados juntos em metanol (20 ml) em temperatura ambiente durante 12 horas. Boroidreto de sódio (760 mg) foi adicionado em diversas alíquotas
 5 durante 30 minutos e a mistura reacional agitada durante mais 12 horas em temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo diluído com diclorometano (50 ml) e lavado com salmoura, secado (MgSO_4). Os solventes foram removidos a vácuo para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia flash em sílica para fornecer éster terc-butílico de
 10 ácido 4-(2-metóxi-etilamino)-piperidina-1-carboxílico (1,69 g) como um óleo incolor.

A uma solução de éster terc-butílico de ácido 4-(2-metóxi-etilamino)-piperidina-1-carboxílico (425mg) agitando em acetonitrila anidro (10 ml) foi adicionado brometo de benzila (215 μ l), seguido por carbonato de
 15 potássio (340 mg) e a mistura reacional aquecida ao refluxo durante 12 horas.

A mistura reacional foi resfriada e diluída com diclorometano (30 ml), lavada com água, salmoura e secada (MgSO_4). Os solventes foram removidos a vácuo para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia flash em sílica para fornecer éster terc-butílico de ácido 4-[benzil-(2-metóxi-etil)-amino]-piperidina-1-carboxílico como um sólido branco (484 mg). Éster terc-butílico de ácido 4-[Benzil-(2-metóxi-etil)-amino]-piperidina-1-carboxílico (442 mg), e 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldeído (300 mg) foram tratados sob condições de aminação redutiva
 20 padrão para fornecer benzil-[1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-ilmetil)-piperidin-4-il)-(2-metóxi-etil)-amina (379 mg), como um óleo que cristalizou em repouso.

Benzil-[1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-ilmetil)-piperidin-4-il)-(2-metóxi-etil)-amina (150 mg), foi utilizado em um acoplamento Suzuki com 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (141 mg), para fornecer após purificação em sílica flash o composto do título (105 mg) como um sólido branco.

¹H RMN (400 MHz CDCl₃) 8,24 (bs, 1H); 8,18 (d, 1H, J = 7,2 Hz); 7,49 (m, 3H); 7,34-7,22 (m, 7H); 4,09 (m, 4H); 3,92 (m, 4H); 3,80 (s, CH₂); 3,72 (s, CH₂); 3,34 (t, 2H, J = 6,6 Hz); 3,26 (s, 3H); 3,04 (m, 2H); 2,75 (t, 2H, J = 6,7 Hz); 2,56 (m, 1H); 2,06 (m, 2H); 1,72 (m, 4H)

5 LC / MS (m+1) = 597,3 de Pureza > 95%

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

6-metóxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol foi preparado pelo método geral descrito e acoplado com 2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando o acoplamento Suzuki padrão para produzir o composto do título como um sólido amarelo pálido.

^δH (400 MHz, CDCl₃) 2,18 (s, 3H), 2,51 (br s, 4H), 2,63 (br s, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,90 (t, J = 4,8, 4H), 4,07 (t, J = 4,8, 4H), 7,01 (d, J = 1,7, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,89 (d, J = 2,3, 1H), 8,12 (br s, 1H).

[M + H]⁺ 479.

Exemplo 10: 1-(2-hidróxi-etil)-4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-ilmetil]-piperazin-2-ona

À 4-Cbz-piperazin-2-ona (1,95 g) em N,N-dimetilformamida (5 mL) a 0°C foi adicionado hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 660 mg) em diversas alíquotas. Após agitação durante 1 hora, 2-bromoetilacetato (1,38 ml) foi adicionado. Após agitação durante a noite em temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com salmoura, secada (MgSO₄) e o solvente removido a vácuo. O resíduo foi purificado utilizando cromatografia flash para produzir éster benzílico de ácido 4-(2-acetóxi-etil)-3-oxo-piperazina-1-carboxílico (925 mg).

Ao éster benzílico de ácido 4-(2-acetóxi-etil)-3-oxo-piperazina-1-carboxílico (925 mg) em metanol (10 ml) foi adicionado carbonato de potássio (800 mg) em água (4 mL). Após 2 horas em temperatura ambiente a mistura foi diluída com clorofórmio, lavada com salmoura, secada (MgSO₄) e o solvente removido a vácuo para produzir éster benzílico de ácido 4-(2-hidróxi-etil)-3-oxo-piperazina-1-carboxílico (780 mg). Este material foi dissol-

vido em etanol e agitado durante 10% de Pd/C sob uma atmosfera de hidrogênio durante 24 horas. A mistura reacional foi em seguida filtrada através de celite e o solvente removido a vácuo para fornecer 1-(2-hidróxi-etil)-piperazin-2-ona (413 mg), que foi utilizado em um procedimento de amina-
 5 ção redutiva padrão com 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldeído para fornecer 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-1-(2-hidróxi-etil)-piperazin-2-ona. Este composto (150 mg) foi utilizado em um acoplamento Suzuki com 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (96 mg) para fornecer após purificação em sílica flash o compos-
 10 to do título (39 mg) como um sólido branco.

¹H RMN (400 MHz CDCl₃) 8,28 (bs, 1H); 8,19 (d, 1H, J = 7,3 Hz); 7,52 (m, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,29 (m, 2H); 4,09 (m, 4H); 3,91 (m, 4H); 3,83 (m, CH₂); 3,59 (m, CH₂); 3,47 (m, CH₂); 3,37 (s, CH₂); 2,91 (bs, 1H); 2,82 (m, CH₂)

LC / MS (m+1) = 493.2; Pureza > 95%

15 Exemplo 11: 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-tiazol-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina

A uma suspensão de ácido 4-tiazolcarboxílico (500 mg) em tetraidrofurano (10 mL) foi adicionado complexo borano-dimetilsulfeto (0,73 mL). Após 24 horas a mistura foi resfriada para 0 °C e resfriada bruscamen-
 20 te pela adição de 2M de ácido clorídrico e extraída em acetato de etila. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura e secadas (MgSO₄). O solvente foi evaporado e o resíduo agitado em diclorometano-metanol durante a noite. A mistura foi concentrada e o resíduo purificado por cromatografia flash para fornecer tiazol-4-il-metanol (173 mg).

25 A uma solução de tiazol-4-il-metanol (168 mg) em diclorometano (5 mL) foi adicionado trietilamina (0,33 mL) seguido por cloreto de metanosulfonila (0,17 mL) a 0 °C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos e diluída com diclorometano, lavada com salmoura e secada (MgSO₄). O produto bruto foi purificado por cromatografia flash para
 30 fornecer éster tiazol-4-ilmetílico de ácido metanossulfônico (263 mg).

A uma solução de 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina (300 mg) e éster tiazol-4-ilmetílico de ácido metanos-

sulfônico (213 mg) em acetonitrila (10 mL) foi adicionado carbonato de potássio (164 mg) e a mistura aquecida a 80 °C durante 8 horas. A mistura resfriada foi filtrada, o solvente evaporado e o resíduo dividido entre diclorometano e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO₄) e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash para fornecer 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-tiazol-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina (249 mg).

Acoplamento Suzuki entre este composto (83 mg) e 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (87 mg) utilizando o método geral descrito fornece o composto do título como um sólido esbranquiçado (54 mg).

δ H (400 MHz, CDCl₃) 2,63 (br s, 8H), 3,78 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,91 (t, = 4,8, 4H), 3,99 (t, J = 4,8, 4H), 7,20 (d, J = 1,7, 1H), 7,30 - 7,33 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,1, 1H), 7,54 (m, 1H), 8,18 (d, J = 7,4, 1H), 8,28 (br s, 1H), 8,78 (d, J = 2,0, 1H).

[M + H]⁺ 532.

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

2-cloro-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina foi preparado utilizando condições de aminação redutiva padrão com 1-BOC-piperazina seguido por tratamento com HCl. A reação deste composto com imidazol-2-carboxaldeído utilizando condições de aminação redutiva padrão produziu 2-cloro-6-[4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (75mg) que foi utilizado em um acoplamento Suzuki com 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (84 mg) para fornecer, após purificação em sílica flash, o composto do título (36 mg) como um sólido branco.

¹H RMN (400 MHz CDCl₃) 8,29 (bs, 1H); 8,18 (d, 1H, J = 8,1 Hz); 7,51 (m, 2H); 7,31 (m, 3H); 7,00 (s, 2H); 4,08 (m, 4H); 3,91 (m, 4H); 3,86 (s, 2H); 3,69 (s, 2H); 2,60 (bs, 8H).

LC / MS (m=1) = 515,2; Pureza = 95%

Exemplo 13: 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-

ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina

Éster terc-butílico de ácido 4-piridin-2-ilmetil-piperidina-1-carboxílico foi sintetizado de acordo com o procedimento mencionado em J.Org.Chem, 2001, 66, pp 2487-2492. Foi tratado também com HCl em diclorometano/metanol para produzir sal de dicloridrato de 2-piperidin-4-ilmetil-piridina.

2-cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2d]pirimidina foi preparado utilizando o procedimento durante 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina.

2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina foi preparado pelo acoplamento Suzuki padrão. δ H (400MHz; CDCl₃) 1,43(2H, m); 1,66(2H, m); 1,84(1H, m); 2,10 (2H, t, J = 10,6 Hz); 2,75 (2H, d, J = 7,1 Hz); 2,98 (2H, d, J = 11,4 Hz); 3,82 (2H, s); 3,98 (4H, t, J = 4,8 Hz); 4,08 (4H, t, J = 4,8 Hz); 7,10 (2H, m); 7,30 (3H, m); 7,49 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,55 (2H, m); 8,19 (1H, d, J = 7,2 Hz); 8,27 (1H, br s); 8,57 (1H, m).

M+H(525)

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

Uma mistura de dicloridrato de 1-(2-pirimidil)piperazina (0,218 g), 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldeído (0,20 g) e trietilamina (0,28 ml) em 1,2-dicloroetano (3 ml) foi agitada durante 1 hora. Ácido acético (0,040 ml) e triacetatoboroidreto de sódio (0,195 g) foram em seguida adicionados. Após agitação durante 24 horas a mistura reacional foi diluída com diclorometano, lavada com solução de bicarbonato de sódio, secada (MgSO₄) e o solvente removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash para 2-cloro-4-morfolin-4-il-6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina (0,115 g).

2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina foi preparado utilizando acoplamento Suzuki padrão.

δ H (400MHz; CDCl₃) 2,64 (4H, t, J = 5,0Hz); 3,90 (10H, m); 4,10 (4H, t, J =

4,8Hz); 6,49 (1H, t, J = 4,8Hz); 7,32 (2H, m); 7,40 (1H, s); 7,50 (1H, d, J = 8,0 Hz); 7,56 (1H, s); 8,20 (1H, d, J = 7,3 Hz); 8,25 1H, br s); 8,30 (2H, d, J = 4,7Hz).

M+H (513)

5 Exemplo 15: 1'-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-[1,4']bipiperidinila)

Este composto foi preparado utilizando os métodos gerais descritos acima.

10 δ H (400 MHz, CDCl₃) 1,37 (m, 2H), 1,51 - 1,62 (m, 6H), 1,69 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,98 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,83 (t, J = 4,8, 4H), 4,00 (t, J = 4.8, 4H), 7,19 (s, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,2, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,11 (dd, J = 7,4, 0,7, 1H), 8.25 (br s, 1H).

[M + H]⁺ 517.

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

Preparado a partir de em a similar manner to 6-[4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina

20 1H RMN (400 MHz CDCl₃) 8,28 (bs, 1H); 8,18 (d, 1H, J = 7,1 Hz); 7,51 (m, 2H); 7,38 (m, 3H); 6,93 (s, 1H); 6,84 (s, 1H); 4,08 (m, 4H); 3,91 (m, 4H); 3,83 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,63 (s, 2H); 2,54 (bs, 8H)

LC-mS (m+1) 529,3 Pureza > 95%

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

25 A uma solução de 1-metanossulfonil-piperidina-4-ona (173 mg; preparado a partir de N-BOC-piperidona por reação de sal de TFA de piperidona-4-ona com cloreto cloreto metano sulfonil) agitando em 1,2-dicloroetano anidro (10 ml), foi adicionado 2-cloro-4-morfolin-4-il-tienopirimidina-6-ilmetil metilamina (291 mg; como preparado a partir de 2-cloro-4-morfolin-4-il-tienopirimidina-6-carbaldeído e metilamina sob condições de amidação reductiva), seguido por ácido acético glacial (59 μ l). triacetatoboroidreto de sódio (269 mg) foi adicionado em diversas alíquotas e em

30

seguida agitada durante 12 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com diclorometano (30 ml) e lavada com 50% de solução de hidrogenocarbonato de sódio, salmoura, e secado (MgSO_4). Os solventes foram removidos a vácuo para fornecer um resíduo que após a purificação por cromatografia flash em sílica fornece (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-ilmetil)-(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)-metil-amina (408 mg),

que foi utilizado em um acoplamento Suzuki com 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol, para fornecer, após purificação em sílica flash o composto do título (55 mg) como um sólido branco.

^1H RMN (400MHz CDCl_3) 8,25 (bs, 1H); 8,19 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz); 7,52 (m, 2H); 7,31 (m, 3H); 4,08 (m, 4H); 3,95 (s, 2H); 3,89 (m, 4 horas + CH_2); 2,78 (s, 3H); 2,68 (m, $\text{CH}_2 + \text{CH}$); 2,39 (s, 3H); 1,95 (m, 2H); 1,76 (m, 2H).

LC-mS ($m+1$) = 541,3 de Pureza > 95% .

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

Éster terc-butilico de ácido 3-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico foi preparado como descrito abaixo para [2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-il)-metil-amina.

A uma solução de éster terc-butilico de ácido 3-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico (0,50 g) em diclorometano (10 ml) foi adicionado trietilamina (0,38 ml) seguido por cloreto de metanossulfonila (0,21 ml). Após agitação durante 24 horas a mistura reacional foi diluída com diclorometano, lavada com solução de bicarbonato de sódio, secadas (Mg_2SO_4) e o solvente removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash para produzir éster terc-butilico de ácido 3-(metanossulfonil-metil-amino)-pirrolidina-1-carboxílico (0,52 g). Tratamento deste composto com HCl em diclorometano/metanol produziu N-metil-N-pirrolidin-3-il-metanossulfonamida sal de cloridrato (0,41 g).

N-[1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-N-metil-metanossulfonamida foi preparado pelo método descrito para N-[1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-pirrolidin-2-ilmetil]-N-metil-metanossulfonamida.

N-{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-N-metil-metanossulfonamida foi preparado por acoplamento Suzuki padrão.

5 δ H (400MHz; CDCl₃) 1,93 (1H, m); 2,22 (1H, m); 2,47 (1H, q, J = 8,3 Hz); 2,68 (1H, t, J = 9,2 Hz); 2,80 (3H, s); 2,87 (1H, dd, J = 3,9 Hz); 2,94 (3H, s); 3,00 (1H, m); 3,90 (6H, m); 4,10 (4H, t, J = 4,8 Hz); 4,62 (1H, m); 7,32 (3H, m); 7,50 (1H, d, J = 8,0 Hz); 7,55 (1H, s); 8,20 (1H, d, J = 7,4 Hz); 8,27 (1H, br s),
M+H (527)

10 Exemplo 19: {1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]piperidin-4-il}-(2-metóxi-etil)-tiazol-2-ilmetil-amina

1-BOC-4-piperidona (2,00 g) e 2-metoxietilamina (872 μ l) foram agitados juntos em metanol (20 ml) em temperatura ambiente durante 12 horas. Boroidreto de sódio (760 mg) foi adicionado em diversas alíquotas
15 durante 30 minutos e a mistura reacional agitada durante mais 12 horas em temperatura ambiente. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo diluído com diclorometano (50 ml) e lavado com salmoura e secado (MgSO₄). Os solventes foram removidos a vácuo para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia flash em sílica para fornecer éster terc-butílico de ácido 4-(2-metóxi-etilamino)-piperidina-1-carboxílico (1,69 g) co-
20 mo um óleo incolor.

A uma mistura de éster terc-butílico de ácido 4-(2-metóxi-etilamino)-piperidina-1-carboxílico (465 mg), e 2-tiazolecarboxaldeído (190 μ l) agitando em 1,2-dicloroetano anidro (5 ml) foi adicionado ácido acético
25 glacial (1 equiv.) e triacetatoboroidreto de sódio (458 mg). A mistura reacional foi agitada durante 12 horas em temperatura ambiente, em seguida diluída com diclorometano (40 ml), lavada com salmoura, secada (MgSO₄) e os solventes removidos a vácuo. O resíduo foi purificado utilizando cromatografia flash em sílica para fornecer éster terc-butílico de ácido 4-[(2-metóxi-etil)-tiazol-2-ilmetil-amino]-piperidina-1-carboxílico (574 mg). O tratamento
30 deste composto com HCl em diclorometano/metanol e uma lavagem básica com hidrogenocarbonato de sódio produziu (2-metóxi-etil)-piperidin-4-il-

tiazol-2-ilmetil-amina.

Tratamento deste composto com 2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldeído sob condições de aminação redutiva padrão fornece [1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-(2-metóxi-etil)-tiazol-2-ilmetil-amina como um sólido branco, que foi utilizado em um acoplamento Suzuki com 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol, para fornecer após purificação em sílica flash o composto do título (145 mg) como um sólido branco.

¹H RMN (400MHz CDCl₃) 8,25 (bs, 1H); 8,18 (d, 1H, J = 7,3 Hz); 7,69 (d, 1H, J = 3,3 Hz); 7,54 (s, 1H); 7,49 (d, 1H, J = 7,9 Hz); 7,28 (m, 4H); 4,09 (m, 4 horas + CH₂); 3,92 (m, 4H); 3,80 (s, 2H); 3,47 (t, 2H, J = 6,2 Hz); 3,30 (s, 3H); 3,04 (m, 2H); 2,86 (t, 2H, J = 6,2 Hz); 2,62 (m, 2H); 2,08 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,67 (m, 2H).

LC- MS (m+1) = 604,3 Pureza > 95%

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

Gás de cloreto de hidrogênio (4 g) foi borbulhado através de metanol (120 mL) a 0°C. Prolina (3,80 g) foi em seguida adicionada e agitada durante 4,5 horas, reduzida a vácuo para fornecer sal de cloridrato de éster metílico de ácido pirrolidina-2-carboxílico (5,5 g).

A uma suspensão de sal de cloridrato de éster metílico de ácido pirrolidina-2-carboxílico (5,5 g) em acetonitrila (90 mL) foi adicionado trietilamina (10,2 mL) e di-terc-butildicarbonato (8,0 g). Após agitação durante 16 horas a mistura reacional foi reduzida a vácuo. O resíduo foi redissolvido em diclorometano (40 mL), lavado com salmoura (40 mL), secado (MgSO₄), reduzido a vácuo e purificado por cromatografia de coluna para fornecer éster 2-metílico de éster 1-terc-butílico de ácido pirrolidina-1,2-dicarboxílico (6,33 g).

A uma solução de éster 2-metílico de éster 1-terc-butílico de ácido pirrolidina-1,2-dicarboxílico (3,5 g) em tolueno (40 mL) a -78°C foi adicionado gota a gota hidreto de diisobutilalumínio (20 mL de uma solução a 1,5 M em tolueno) mantendo a temperatura abaixo de -65°C. A mistura reacional

foi agitada a -78°C durante 2 horas e em seguida resfriada bruscamente com metanol (10 mL). A mistura foi em seguida diluída com éter dietílico (50 mL), tetraidrato de tartarato de potássio de sódio foi adicionado e a mistura agitada vigorosamente durante 20 minutos em temperatura ambiente. As duas

5 fases foram em seguida separadas e a camada aquosa extraída com diclorometano (2 x 50 mL). Os orgânicos combinados foram em seguida lavados com salmoura (100 mL), secados (MgSO_4), reduzidos a vácuo e purificados por cromatografia de coluna para fornecer éster terc-butilico de ácido 2-

10 formil-pirrolidina-1-carboxílico (2,68g).

A uma suspensão de éster terc-butilico de ácido 2-formil-pirrolidina-1-carboxílico (2,68 g) em metanol (30 mL) foi adicionado uma solução de metilamina (0,83g) em metanol (3 mL). A mistura reacional foi agitada durante 72 horas e em seguida boroidreto de sódio (0,76g) e peneiras moleculares foram adicionados. Após agitação durante 2 horas, a mistura

15 reacional foi filtrada e o filtrado reduzido a vácuo. O resíduo foi redissolvido em diclorometano (30 mL), lavado com solução de bicarbonato de sódio saturada (30 mL), salmoura (30 mL), secado (MgSO_4) e reduzido a vácuo para fornecer éster terc-butilico de ácido 2-metilaminometil-pirrolidina-1-carboxílico (2,56 g).

20 A uma solução de éster terc-butilico de ácido 2-metilaminometil-pirrolidina-1-carboxílico (0,50 g) em diclorometano (10 mL) foi adicionado trietilamina (0,36 mL) seguido por cloreto de metanossulfonila (0,20 mL). Após agitação durante 3 horas a mistura reacional foi diluída com diclorometano, lavada com solução de bicarbonato de sódio, secada (MgSO_4) e o sol-

25 vente removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash para produzir éster terc-butilico de ácido 2-[(metanossulfonil-metil-amino)-metil]-pirrolidina-1-carboxílico como um sólido branco (0,63 g). O tratamento deste composto com HCl em diclorometano/metanol produziu cloridrato de N-metil-N-pirrolidin-2-ilmetil-metanossulfonamida (0,49g).

30 N-[1-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-pirrolidin-2-ilmetil]-N-metil-metanossulfonamida foi preparado pelo método de acoplamento Suzuki padrão.

δ H (400MHz; CDCl_3) 1,82 (3H, m); 2,03 (1H, m); 2,41 (1H, m); 2,80 (3H, s); 2,97 (4H, m); 3,17 (2H, d, $J = 5,9\text{Hz}$); 3,88 (1H, d, $J = 14,8\text{ Hz}$); 4,00 (4H, t, $J = 4,8\text{Hz}$); 4,08 (4H, t, $J = 4,8\text{ Hz}$); 4,28 (1H, d, $J = 14,6\text{ Hz}$); 7,30 (2H, m); 7,38 (1H, s); 7,50 (1H, d, $J = 8,0\text{ Hz}$); 7,55 (1H, m); 8,18 (1H, d, $J = 7,2\text{ Hz}$); 8,27 (1H, br s).

M+H (541)

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

4-bromo-2-metil-1H-indol foi preparado como descrito em J. Am Chem. Soc., 2006, 128, 1058-1059.

2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol foi preparado utilizando o método padrão e acoplado na reação Suzuki padrão para fornecer o composto do título.

δ H (400MHz; CDCl_3) 2,33 (3H, s); 2,58 (8H+3H, m); 3,86 (2H, s); 3,92 (4H, t, $J = 4,7\text{ Hz}$); 4,08 (4H, t, $J = 4,7\text{ Hz}$); 7,22 (2H, m); 7,38 (2H, m); 7,96 (1H, br s); 8,14 (1H, d, $J = 7,4\text{ Hz}$),

M+H (463)

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

A uma solução de 4-flúor-2-nitrotolueno (2,0 g) em ácido trifluoroacético (8 ml) foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (2,5 ml) seguido por N-bromossuccinimida (3,4 g). Após agitação durante 24 horas a mistura reacional foi em seguida diluída com acetato de etila, lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e o solvente removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash para fornecer 1-bromo-5-flúor-2-metil-3-nitro-benzeno (2,48 g).

Preparação de 4-bromo-6-flúor-1H-indol

A uma solução de 1-bromo-5-flúor-2-metil-3-nitro-benzeno (1,78 g) em dimetilformamida (15 ml) foi adicionado acetal dimetil de dimetilformamida (3,0 ml) seguido por pirrolidina (0,63 ml) e aquecida para 110°C . Após 24 horas a mistura reacional resfriada foi diluída com acetato de etila, lavada com água, salmoura, secada (MgSO_4) e o solvente removido a vácuo

para produzir 1-[2-(2-bromo-4-flúor-6-nitro-fenil)-vinil]-pirrolidina bruto.

A uma solução de 1-[2-(2-bromo-4-flúor-6-nitro-fenil)-vinil]-pirrolidina bruto (2,74 g) em tetraidrofurano (25 ml) e metanol (25 ml) foi adicionado níquel de Raney, 50% de poupa em água, catalisador ativo (5,0 ml) seguido por adição cuidadosa de monoidrato de hidrazina (0,63 ml). Após agitação durante 24 horas a mistura reacional foi filtrada através de celite e o filtrado reduzido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash para fornecer 4-bromo-6-flúor-1H-indol (0,80 g).

6-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol foi preparado de 4-bromo-6-flúor-1H-indol utilizando o método geral descrito.

2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina (0,125 g) e 6-flúor-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (0,17 g) foram submetidos às condições de acoplamento Suzuki padrão para fornecer o composto do título (0,033 g).

δ H (400MHz; CDCl₃) 2,24 (3H, s); 2,58 (8H, m); 3,84 (2H, s); 3,92 (4H, t, J = 4,8 Hz); 4,08 (4H, t, J = 4,8Hz); 7,17 (1H, dd, J = 1,7, 7,1 Hz); 7,30(1H, m); 7,37(1H, s); 7,56 (1H, m); 7,98 (1H, dd, J = 2,3, 8,9 Hz); 8,25 (1H, br s).
M+H (467).

Exemplo 23: 4-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrila

4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-carbonitrila foi preparado utilizando o método geral descrito e acoplado com 2-cloro-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando o método padrão para produzir o composto do título como um sólido ceroso branco.

δ H (400 MHz, CDCl₃) 2,32 (s, 3H), 2,51 (br s, 4H), 2,63 (s, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,92 (t, J = 4,9, 4H), 4,08 (t, J = 4,09, 4H), 7,37 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,45 (d, J = 1,3, 1H), 8,74 (br s, 1H).

Exemplo 24: [2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-il)-metil-amina

A uma solução de 1-N-BOC-3-pirrolidinona (3,0 g) em metanol (30 ml) foi adicionado uma solução de metilamina recentemente preparada

(0,75 g) em metanol (3,1 ml). A mistura reacional foi agitada durante 1 hora e em seguida boroidreto de sódio (0,61 g) foi adicionado. Após agitação durante 4 horas a mistura reacional foi em seguida diluída com diclorometano, lavada com solução de bicarbonato de sódio, secada (MgSO_4) e o solvente removido a vácuo para fornecer éster terc-butílico de ácido 3-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico (3,18 g).

A uma mistura de 6-Bromometil-2-cloro-4-morfolino-4-il-tieno[3,2,-d]pirimidina (0,50 g) e éster terc-butílico de ácido 3-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico (0,34 g) em acetonitrila (10 ml) foi adicionado carbonato de potássio (0,30g) e aquecida para 80 °C durante 3 horas. A mistura reacional foi em seguida diluída com diclorometano, lavada com solução de bicarbonato de sódio, secada (MgSO_4) e o solvente removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash para produzir éster terc-butílico de ácido 3-[(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2,-d]pirimidin-6-ilmetil)-amino]-pirrolidina-1-carboxílico (0,65 g). Tratamento deste composto com HCl em diclorometano/metanol produziu sal de cloridrato de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2,-d]pirimidin-6-ilmetil)-amino-pirrolidin-3-amina (0,56 g).

A uma suspensão de sal de cloridrato de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2,-d]pirimidin-6-ilmetil)-amino-pirrolidin-3-amina (0,56 g) em diclorometano (10 ml) foi adicionada trietilamina (0,42 ml) seguido por cloreto de metanossulfonila (0,12 ml). Após agitação durante 3 horas a mistura reacional foi diluída com diclorometano, lavada com solução de bicarbonato de sódio, secada (MgSO_4) e o solvente removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash para produzir (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2,-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-il)-metil-amina (0,25 g).

Uma mistura de (2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2,-d]pirimidin-6-ilmetil)-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-il)-metil-amina (0,090 g) e 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (0,098 g) foram reagidos sob as condições Suzuki padrão para fornecer o composto do título (0,052 g).

δH (400MHz; CDCl_3); 2,03 (1H, m); 2,22 (1H, m); 2,36 (3H, s); 2,87 (3H, s); 3,22-3,70 (5H, m); 3,92 (4H+2H, m); 4,10 (4H, t, $J = 4,5$ Hz); 7,32 (3H, m); 7,50 (1H, d, $J = 8,0$ Hz); 7,50(1H, m); 8,20(1H, d, $J = 7,4$ Hz); 8,30(1H, br s).

M+H (527)

Exemplo 25: Dimetilamida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetiltieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-sulfônico

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2, seguido por desproteção de BOC utilizando TFA:DCM (1:1). O composto do título foi obtido como um sólido branco (43,9 mg, 37%).

$[M + H]^+$ 542,1

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,62 (s, 6H), 2,71 (bs, 4H), 3,11 (bs, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,94 (m, 6H), 7,49 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,75 (aparente t, J = 2,8, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,41 (d, J = 1,4, 1H), 8,60 (bs, 1H) e 11,74 (bs, 1H).

Exemplo 26: Dimetilamida de ácido 4-[6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-sulfônico

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido branco (100 mg, 76%).

$[M + H]^+$ 596,3

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0,08 (m, 2H), 0,49 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 2,26 (d, J = 6,7, 2H), 2,61 (m, 8H), 2,69 (s, 6H), 3,83 (s, 2H), 3,87 (dd, J = 4,4, 5,1, 4H), 4,04 (dd, J = 4,4, 5,1, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,50 (aparente t, J = 2,8, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,53 (d, J = 1,6, 1H) e 8,96 (bs, 1H).

Exemplo 27: 2-{4-[2-(6-dimetilsulfamoil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida.

Preparado utilizando-se o acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido branco (32 mg, 23%).

$[M + H]^+$ 627,4

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,08 (s, 6H), 2,47 (bs, 4H), 2,56 (bs, 4H), 2,63 (s, 6H), 3,83 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 4,00 (m, 4H), 6,95 (d, J = 3,2, 1H), 7,07 (d, J = 3,2, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,78 (aparente t, J = 2,7, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,42 (d, J = 1,2, 1H) e 11,75 (bs, 1H).

Exemplo 28: Dimetilamida de ácido 4-{4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-

piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-sulfônico.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido branco (74,9 mg, 55%).

5 $[M + H]^+$ 624,3

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,62 (m, 4H), 2,72 (s, 6H), 2,76 (m, 4H), 2,95 (d, J = 9,6, 1H), 3,03 (d, J = 9,6, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,91 (m, 4H), 4,07 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 7,53 (dd, J = 2,7, 2,9, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,55 (m, 1H) e 8,94 (bs, 1H).

10 Exemplo 29: 4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 seguido por desproteção de BOC utilizando TFA:DCM (1:1). O composto do título foi obtido como um sólido branco (48,3 mg, 57%).

15 $[M + H]^+$ 503,4

RMN δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 2,42 (bs, 4H), 2,72 (t, J = 4,1, 4H), 3,84 (m, 6H), 4,00 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,52 (bs, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,85 (bs, 1H), 8,37 (bs, 1H) e 11,70 (bs, 1H).

20 Exemplo 30: 6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparado utilizando-se o acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido branco (76 mg, 62%).

25 $[M + H]^+$ 557,5

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0,11 (m, 2H), 0,52 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 2,29 (d, J = 6,6, 2H), 2,64 (bs, 8H), 3,85 (m, 2H), 3,91 (m, 4H), 4,08 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,44 (aparente t, J = 3,2, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,73 (bs, 1H), 8,44 (m, 1H) e 8,66 (bs, 1H),

30 Exemplo 31: 2-{4-[4-morfolin-4-il-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida

Preparado utilizando-se o acoplamento Suzuki de Método A do

Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido branco (107 mg, 83%).

$[M + H]^+$ 588,5

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,08 (s, 6H), 2,47 (bs, 4H), 2,56 (bs, 4H), 3,84 (m, 6H), 4,00 (m, 4H), 6,95 (d, $J = 3,5$, 1H), 7,07 (d, $J = 3,5$, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,52 (bs, 1H), 7,72 (aparente t, $J = 2,8$, 1H), 7,85 (bs, 1H), 8,36 (bs, 1H) e 11,68 (bs, 1H).

Exemplo 32: 4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluór-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparado utilizando-se o acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido branco (48,3 mg, 38%).

$[M + H]^+$ 585,3

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,61 (m, 4H), 2,76 (m, 4H), 2,97 (d, $J = 9,8$, 1H), 3,02 (d, $J = 9,8$, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,92 (m, 4H), 4,08 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 7,44 (aparente t, $J = 2,9$, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,43 (s, 1H) e 8,63 (bs, 1H).

Exemplo 33: 4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparado utilizando-se o acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2 seguido por desproteção de BOC utilizando TFA:DCM (1:4). O composto do título foi obtido como um sólido amarelo (75 mg, 90%).

$[M + H]^+$ 502,6

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,71 (s, 4H), 3,15 (s, 4H), 3,84 (m, 4H), 4,01 (m, 6H), 7,41 (aparente t, $J = 7,9$, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 7,5$, 1H), 8,63 (bs, 1H) e 12,44 (s, 1H).

Exemplo 34: 2-{4-[4-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida

Preparado utilizando-se o acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido branco (65 mg, 55%).

[M + H]⁺ 587,7

RMN δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,02 (s, 6H), 2,42 (s, 4H), 2,52 (s, 4H), 3,78 (t, J = 5,0, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,95 (t, J = 4,7, 4H), 6,9 (d, J = 3,5, 1H), 7,03 (d, J = 3,5, 1H), 7,38 (aparente t, J = 7,9, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,1, 1H),
 5 7,96 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,5, 1H) e 12,36 (s, 1H).

Exemplo 35: 6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-(2-trifluór-metil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido be-
 10 ge (80 mg, 72%).

[M + H]⁺ 556,7

RMN δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 0,05 (m, 2H), 0,44 (m, 2H), 0,75-0,86 (m, 1H), 2,17 (d, J = 6,8, 2H), 2,50 (m, 8H), 3,82 (t, J = 4,8, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,99 (t, J = 4,8, 4H), 7,42 (aparente t, J = 7,8, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,6 (d, J = 8,1, 1H),
 15 7,96 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,5, 1H) e 12,39 (s, 1H).

Exemplo 36: 4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluór-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido
 20 branco (80 mg, 69%).

[M + H]⁺ 584,6

RMN δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 2,46-2,54 (m, 4H), 2,66 (m, 4H), 3,16 (q, J = 10,6, 2H), 3,81 (t, J = 4,6, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,98 (t, J = 4,6, 4H), 7,40 (aparente t, J = 7,9, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,1, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,5, 1H) e 12,39 (bs, 1H).
 25

Exemplo 37: 2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando-se o acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2. Seguido por desproteção de BOC utilizando
 30 TFA:DCM (1:1). O composto do título foi obtido como um sólido branco (52 mg, 39%).

[M + H]⁺ 512,7

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,49 (m, 4H), 2,75 (t, $J = 4,6$, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,83 (m, 6H), 4,00 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,78 (aparente t, $J = 2,6$, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,56 (d, $J = 1,7$, 1H) e 11,84 (bs, 1H).

Exemplo 38: 6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido branco (82,4 mg, 66%).

$[M + H]^+$ 566,8

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0,02-0,07 (m, 2H), 0,40-0,46 (m, 2H), 0,76-0,88 (m, 1H), 2,16 (d, $J = 6,7$, 2H), 2,48-2,56 (m, 8H), 3,21 (s, 3H), 3,84 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 4,01 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,78 (aparente t, $J = 2,7$, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,57 (d, $J = 1,8$, 1H) e 11,84 (bs, 1H).

Exemplo 39: 2-{4-[2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida.

Preparado por acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido branco (41,5 mg, 34%).

$[M + H]^+$ 597,8

RMN δ_H (400 MHz, CD_3OD) 1,2 (s, 6H), 2,58-2,72 (m, 8H), 3,2 (s, 3H), 3,91 (m, 6H), 4,10 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 0,8$, 3,0, 1H), 7,67 (d, $J = 3,1$, 1H), 8,12 (dd, $J = 0,9$, 1,8, 1H) e 8,49 (d, $J = 1,8$, 1H).

Exemplo 40: 2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluór-etil)piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparado por acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido branco (66,7 mg, 50%).

$[M + H]^+$ 594,7

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,48-2,56 (m, 4H), 2,64-2,72 (m, 4H), 3,18 (q, $J = 10,3$, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,81-3,87 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 3,98-4,04 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 2,8$, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,57 (d, $J = 1,6$, 1H) e 11,85 (s, 1H).

Exemplo 41: 2-{4-[2-(5-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido
5 branco (77 mg, 78%).

$[M + H]^+$ 538,4

RMN δ_H (400 MHz, CD_3OD) 1,90 (s, 6H), 2,56-2,64 (m, 8H), 3,82 (m, 4H), 3,87 (m, 2H), 4,02 (m, 4H), 6,58 (dd, $J = 0,8, 3,7, 1H$), 6,95 (dd, $J = 8,8, 11,0, 1H$), 7,28 (s, 1H), 7,30 (s, 1H) e 7,41 (ddd, $J = 0,8, 4,0, 8,8, 1H$).

10 Exemplo 42: 2-(5-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-triflúor-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido
branco (41,9 mg, 42%).

15 $[M + H]^+$ 535,1

RMN δ_H (400 MHz, CD_3OD) 2,59 (m, 4H), 2,71 (m, 4H), 3,04 (q, $J = 9,9, 2H$), 3,81 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 4,01 (m, 4H), 6,58 (d, $J = 3,0, 1H$), 6,95 (dd, $J = 8,9, 10,7, 1H$), 7,28 (m, 2H) e 7,40 (dd, $J = 4,0, 8,7, 1H$).

Exemplo 43: 6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(5-flúor-1H-indol-4-il)-
20 4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido
branco (67,8 mg, 77%).

$[M + H]^+$ 507,1

25 RMN δ_H (400 MHz, CD_3OD) 0,10-0,14 (m, 2H), 0,49-0,54 (m, 2H), 0,81-0,91 (m, 1H), 2,28 (d, $J = 6,8, 2H$), 3,81 (m, 8H), 3,89 (s, 2H), 4,00-4,04 (m, 8H), 6,30 (dd, $J = 8,8, 11,0, 1H$), 6,58 (dd, $J = 0,9, 3,4, 1H$), 7,29 (m, 2H) e 7,41 (ddd, $J = 0,9, 3,8, 8,8, 1H$).

Exemplo 44: Amida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-
30 d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carboxílico.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 seguido por desproteção de BOC utilizando

TFA:DCM (1:1). O composto do título foi obtido como um sólido branco (44 mg, 42%).

$[M + H]^+$ 478,3

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,46 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 3,79 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,96 (m, 4H), 7,12 (bs, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,54 (aparente t, $J = 3,0$, 1H), 7,93 (bs, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,55 (m, 1H) e 11,47 (s, 1H).

Exemplo 45: Amida de ácido 4-{6-[4-(1-Carbamoil-1-metil-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carboxílico.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método Aof Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido branco (40 mg, 31%).

$[M + H]^+$ 563,1

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,03 (s, 6H), 2,40-2,50 (m, 8H), 3,77-3,82 (m, 6H), 3,96 (m, 4H), 6,90 (d, $J = 3,6$, 1H), 7,03 (d, $J = 3,6$, 1H), 7,13 (bs, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,55 (aparente t, $J = 3,0$, 1H), 7,95 (bs, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 1,6$, 1H) e 11,47 (s, 1H).

Exemplo 46: Amida de ácido 4-{4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluór-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carboxílico.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido branco (71 mg, 61%).

$[M + H]^+$ 560,1

RMN δ_H (400 MHz, CD₃OD) 2,57-2,61 (m, 4H), 2,71 (m, 4H), 3,04 (q, $J = 9,7$, 2H), 3,85 (m, 6H), 4,07 (m, 4H), 7,29 (dd, $J = 1,4$, 3,2, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 3,0$, 1H), 8,06 (m, 1H) e 8,44 (d, $J = 1,4$, 1H).

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

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido branco (60 mg, 46%).

$[M + H]^+$ 532,2

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0,07 (m, 2H), 0,43-0,48 (m, 2H), 0,77-0,87 (m,

1H), 2,20 (s, 2H), 2,40-2,60 (m, 8H), 3,83 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,99-4,03 (m, 4H), 7,18 (bs, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,59 (aparente t, J = 2,7, 1H), 7,99 (bs, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,60 (d, J = 1,6, 1H) e 11,52 (s, 1H).

Exemplo 48: 4-{4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluór-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-2-carbonitrila.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido bege (21 mg, 13%).

[M + H]⁺ 542,1.

RMN δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 2,52 (m, 4H), 2,67 (m, 4H), 3,18 (q, J = 10,4, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,99 (m, 4H), 7,46 (aparente t, J = 7,7, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,2, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,27 (d, J = 0,7, 1H) e 12,53 (bs, 1H).

Exemplo 49: 2-{4-[2-(2-ciano-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido cor de camurça (52,9 mg, 32%).

[M + H]⁺ 545,1

RMN δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,08 (s, 6H), 2,47 (m, 4H), 2,56 (m, 4H), 3,82 (t, J = 4,6, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,98 (t, J = 4,6, 4H), 6,94 (d, J = 3,2, 1H), 7,07 (d, J = 3,2, 1H), 7,47 (aparente t, J = 7,6, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,2, 1H), 8,26 (m, 2H) e 12,50 (bs, 1H).

Exemplo 50: 4-[6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-2-carbonitrila.

Preparado utilizando Suzuki Método B do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido bege (21 mg, 14%).

[M + H]⁺ 514,1

RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,12 (m, 2H), 0,53 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 2,31 (d, J = 6,6, 2H), 2,66 (m, 8H), 3,87 (s, 2H), 3,92 (t, J = 4,8, 4H), 4,08 (t, J = 4,7, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,49 (d, J = 4,4, 2H), 8,27 (m, 2H) e 9,02 (bs, 1H).

Exemplo 51: 4-{4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluór-etil)-piperazin-1-ilmetil]-

tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carbonitrila.

Preparado utilizando-se o acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido branco (65 mg, 60%).

5 [M + H]⁺ 542,3

RMN δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 2,53 (m, 4H), 2,67 (t, J = 4,0, 4H), 3,18 (m, 2H), 3,83 (t, J = 4,5, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,99 (t, J = 4,5, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,4, 1H), 7,77 (d, J = 2,7, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,34 (d, J = 1,4, 1H) e 11,8 (s, 1H).

10 Exemplo 52: 4-[6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrila.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido amarelo pálido (75 mg, 49%).

15 [M + H]⁺ 514,4

RMN δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 0,06 (m, 2H), 0,44 (m, 2H), 0,81 (m, 1H), 2,18 (d, J = 6,7, 2H), 2,51 (m, 8H), 3,83 (t, J = 4,5, 4H), 3,86 (s, 2H), 4,0 (t, J = 4,5, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,77 (aparente t, J = 2,7, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,34 (d, J = 1,5, 1H) e 11,81 (bs, 1H).

20 Exemplo 53: 6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido amarelo pálido (65 mg, 64%).

25 [M + H]⁺ 507,3

RMN δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 0,06 (m, 2H), 0,44 (m, 2H), 0,81 (m, 1H), 2,18 (d, J = 6,5, 2H), 2,51 (m, 8H), 3,82 (t, J = 4,6, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,98 (t, J = 4,6, 4H), 7,30 (dd, J = 2,5, 9,3, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,89 (dd, J = 2,5, 11,5, 1H) e 11,28 (bs, 1H).

30 Exemplo 54: 2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-triflúor-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando método B do Exemplo de Referência 2. O

composto do título foi obtido como um sólido amarelo pálido (65 mg, 61%).

$[M + H]^+$ 535,0

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,47 (m, 4H), 2,57 (bs, 4H), 3,12 (q, J = 10,2, 2H), 3,77 (t, J = 4,4, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,93 (t, J = 4,4, 4H), 7,24 (dd, J = 2,5, 9,2, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,84 (dd, J = 2,5, 11,4, 1H) e 11,2 (bs, 1H).

Exemplo 55: 2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetiltieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 seguido por desproteção de BOC utilizando TFA:DCM (1:1). O composto do título foi obtido como um sólido branco (40,9 mg, 41%).

$[M + H]^+$ 453,3

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,41 (m, 4H), 2,72 (t, J = 4,5, 4H), 3,78 (m, 6H), 3,98 (t, J = 5,2, 4H), 7,30 (dd, J = 2,5, 9,2, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,89 (dd, J = 2,5, 11,5, 1H) e 11,3 (bs, 1H).

Exemplo 56: 2-(5-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetiltieno[3,2-d]pirimidina.

Uma solução de éster terc-butílico de ácido 4-(2-cloro-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico (100 mg, 0,22 mmol) e tiometóxi de sódio (30 mg, 0,44 mmol) em DMF foi aquecida a 100°C em um tubo selado sob nitrogênio durante 1 hora. Mais tiometóxi de sódio (15 mg, 0,22 mmol) foi adicionado, e o aquecimento prosseguiu durante 1 hora. A mistura foi deixada resfriar para temperatura ambiente e foi em seguida dividida entre uma solução de carbonato de sódio saturada e EtOAc. A camada orgânica foi isolada, secada ($MgSO_4$) e evaporada até secar para fornecer éster terc-butílico de ácido 4-(2-metilsulfanil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico como um sólido amarelo (100 mg, 98%).

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,46 (s, 9H), 2,48 (s, 4H), 2,56 (s, 3H), 3,46 (s, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,80-3,85 (m, 4H), 3,92-3,99 (m, 4H) e 7,12 (s, 1H).

Uma solução de 5-flúor-4-(trimetilestanil)-1H-indol (100 mg, 0,33 mmol), éster terc-butílico de ácido 4-(2-metilsulfanil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-

d]pirimidin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico (71 mg, 0,15 mmol) e complexo de sulfeto de brometo-dimetila de cobre(I) (70 mg, 0,33 mmol) em THF (3 mL) foi desgasificada com argônio, tratada com tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (10 mg, 0,008 mmol) e aquecida a 90°C durante a noite. A mistura reacional foi purificada por cromatografia de coluna. O composto precedente foi tratado com TFA-dCM (1:1, 2 mL), evaporado a vácuo e purificado por cromatografia de permuta de íon (cartucho Isolute® SCX-2, eluindo com NH₃ em metanol) e TLC preparativa para fornecer o composto do título (6,5 mg, 10%).

10 $[M + H]^+$ 453,1

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,45-2,41 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 3,50 (s, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,93 (m, 4H), 6,67 (t, J = 2,2, 1H), 6,99 (dd, J = 8,8, 11,1, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,42 (aparente t, J = 2,7, 1H), 7,45 (dd, J = 4,0, 8,8, 1H) e 11,29 (s, 1H).

15 Exemplo 57: 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carbonitrila.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 seguido por desproteção de BOC padrão e geração de base livre por extração aquosa para fornecer um sólido marrom pálido (26 mg).

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2,48 (br s, 4H), 2,88 (br s, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,85 (t, J = 4,8, 4H), 4,02 (t, J = 4,8, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,45 (t, J = 2,8, 1H), 7,61 (t, J = 2,1, 1H), 7,72 (d, J = 1,0, 1H), 8,38 (d, J = 1,3, 1H), 8,54 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 460,25.

25 Exemplo 58: 4-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrila.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (67 mg).

30 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,00 (d, 6H), 2,55 (br s, 9H), 3,78 (s, 2H), 3,85 (t, J = 4,8, 4H), 4,01 (t, J = 4,83, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,45 (t, J = 2,9, 1H), 7,62 (t, J = 2,3, 1H), 7,72 (t, J = 1,1, 1H), 8,38 (d, J = 1,4, 1H), 8,48 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 502,36.

Exemplo 59: 2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido esbranquiçado (139 mg).

5 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,51 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 2,54 (s, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,94 (t, J = 4,8, 4H), 4,11 (t, J = 4,8, 4H), 7,37 (s, 1H), 7,58 (t, J = 2,84, 1H), 7,70 (t, J = 2,3, 1H), 8,14 (t, J = 1,2, 1H), 8,73 (br s, 1H), 8,74 (d, J = 1,6, 1H).

$[M + H]^+$ 512,27.

10 Exemplo 60: 2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido esbranquiçado (122 mg).

15 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,28 (dt, J = 12,2, 3,3, 2H), 1,47 (q, J = 6,5, 2H + m, 1H), 1,64 (m, 2H), 2,03 (t, J = 10,6, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,35 (t, J = 6,5, 4H), 3,84 (t, J = 4,8, 4H), 4,01 (t, J = 4,8, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,48 (t, J = 2,8, 1H), 7,60 (t, J = 2,2, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,6, 1H), 8,74 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 570,38.

20 Exemplo 61: 4-{6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrila.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido ceroso branco (54 mg).

25 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,33 (m, 1H), 1,47 (q, J = 6,5, 2H), 1,63 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,45 (t, J = 4,5, 2H), 3,74 (d, J = 0,4, 2H), 3,84 (t, J = 4,8, 4H), 4,00 (t, J = 4,8, 4H), 7,19 (s, 1H), 7,41 (t, J = 2,7, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,66 (t, J = 1,1, 1H), 8,35 (d, J = 1,3, 1H), 8,92 (br s, 1H).

$[M+H]^+$ 517,34.

30 Exemplo 62: Dimetilamida de ácido 4-{6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-sulfônico.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (92 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,25 (m, 1H), 1,46 (m, 3H), 1,64 (m, 2H), 2,00 (t, J = 12,1, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,90 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,35 (t, J = 6,5, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,83 (t, J = 4,8, 4H), 4,00 (t, J = 4,8, 4H), 7,28 (s, 1H), 7,46 (t, J = 2,9, 1H), 7,90 (t, J = 2,2, 1H), 8,50 (d, J = 1,7, 1H), 8,53 (br s, 1H).

5 $[M+H]^+$ 599,36.

Exemplo 63: 2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 seguido por desproteção de BOC padrão e lavagem
10 aquosa básica para fornecer um sólido branco (38 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,47 (br s, 4H), 2,87 (t, J = 4,8, 4H), 3,08 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,86 (t, J = 4,5, 4H), 3,92 (t, J = 4,6, 4H), 6,93 (s, 1H), 7,50 (t, J = 2,8, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,56 (br s, 1H), 8,70 (d, J = 1,6, 1H).

$[M+H]^+$ 513,45.

15 Exemplo 64: 2-(5-flúor-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (70 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,19 (m, 2H), 1,29 (m, 1H), 1,47 (q, J = 6,5, 2H), 1,64
20 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,35 (t, J = 6,6, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,79 (t, J = 4,8, 4H), 3,98 (t, J = 4,8, 4H), 6,83 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 10,9, 8,7, 1H), 7,21 (t, J = 2,8, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 8,21 (br s, 1H).

$[M+H]^+$ 510,25.

25 Exemplo 65: 4-{6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-2-carbonitrila

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido esbranquiçado (65 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,35-1,41 (m, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 2,13 (m,
30 2H), 3,00 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,45 (t, J = 6,5, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,94 (t, J = 4,8, 4H), 4,10 (t, J = 4,8, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,52 (d, J = 4,7, 2H), 8,30 (m, 2H), 8,62 (br s, 1H).

$[M+H]^+$ 517,35.

Exemplo 66: Dimetilamida de ácido 4-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carboxílico.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido esbranquiçado (2 mg).

δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 2,38 (s, 3H), 2,60 (m, 8H), 3,10 (s, 6H), 3,86 (s, 2H), 3,90 (t, J = 4,7, 4H), 4,07 (t, J = 4,7, 4H), 7,38 (s, 1H); 7,40 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,43 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 520,45.

10 Exemplo 67: 2-{4-[2-(6-ciano-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido creme (41 mg).

15 δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 1,27 (s, 6H), 2,63 (m, 8H), 3,88 (s, 2H), 3,94 (t, J = 4,7, 4H), 4,11 (t, J = 4,7, 4H), 5,21 (br s, 1H), 7,12 (br s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,55 (t, J = 5,6, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,60 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 545,35.

Exemplo 68: 2-{4-[2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida

20 Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido esbranquiçado (95 mg).

δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 1,26 (s, 6H), 2,63 (m, 8H), 3,87 (s, 2H), 3,93 (t, J = 4,8, 4H), 4,10 (t, J = 4,8, 4H), 5,18 (br s, 1H), 7,10 (br s, 1H), 7,20 (dd, J = 1,1, 6,5, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,99 (dd, J = 2,3, 8,8, 1H),
25 8,26 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 538,38.

Exemplo 69: 2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina.

30 Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (68 mg).

δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 1,50 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 2,53 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,93 (t, J = 4,8, 4H), 4,10 (t, J = 4,8, 4H), 7,19 (dd, J = 1,1, 6,5, 1H); 7,31 (m,

1H), 7,36 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,99 (dd, J = 2,3, 8,9, 1H), 8,23 (br s, 1H).

[M + H]⁺ 452,25.

Exemplo 70: 2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

5 Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (91 mg).

δ_H (400MHz, CDCl₃) 1,26-1,62 (m, 5H), 1,73 (m, 2H), 2,12 (t, J = 10,7,2 H), 3,00 (d, J = 11,3, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,44 (t, J = 6,5, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,93 (t, J = 4,7, 4H), 4,10 (t, J = 4,7, 4H), 7,19 (dd, J = 1,9, 6,7,1H), 7,31 (m, 1H),
10 7,36 (s,1H), 7,56 (m, 1H), 7,99 (dd, J = 2,3, 8,9, 1H), 8,24 (br s, 1H).

[M + H]⁺ 510,30.

Exemplo 71: 4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carbonitrila.

15 Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (48 mg).

δ_H (400MHz, CDCl₃) 1,51 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 2,53 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,94 (t, J = 4,8, 4H), 4,11 (t, J = 4,8, 4 H), 7,36 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,55 (br s, 1H).

[M + H]⁺ 459,26.

20 Exemplo 72: 2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer éster terc-butílico de ácido 2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico como um sólido branco (91 mg). A remoção do grupo BOC utilizando HCl em éter sob condições padrão fornece um sólido amarelo (40 mg).

δ_H (400MHz, CDCl₃) 2,63 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,95 (m, 4H), 4,00 (m, 4H), 7,18 (m, 2H) 7,32 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,25 (br
30 s, 1H),

[M + H]⁺ 453,27.

Exemplo 73: 2-[4-[2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-

6-ilmetil]-piperazin-1-il)-N-metil-isobutiramida.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido amarelo (80 mg).

δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 2,23 (s, 6H), 2,58 (br m, 8H), 2,83 (d, J = 4,9, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,93 (t, J = 4,7, 4H), 4,10 (t, J = 4,7, 4H), 7,20 (dd, J = 1,5, 7,2, 1H), 7,26 (m, 1H) 7,33 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 2,3, 8,8, 1H), 8,32 (br s, 1H).

$[M + H]^+ 552,32$.

Exemplo 74: 2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido esbranquiçado (53 mg).

δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 1,17-1,50 (m, 5H), 1,63 (m, 2H), 2,04 (t, J = 1,5, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,35 (t, J = 6,9, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,83 (t, J = 4,8, 4H), 4,00 (t, J = 4,8, 4H), 7,10 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,62 (m, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,14 (br s, 1H).

$[M + H]^+ 524,32$.

Exemplo 75: 4-{6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrila.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido esbranquiçado (45 mg).

δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 1,27-1,62 (m, 5H), 1,73 (m, 2H), 2,13 (br t, J = 10,5, 2H), 2,53 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,44 (t, J = 6,5, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,94 (t, J = 4,7, 4H), 4,10 (t, J = 4,7, 4H), 7,55 (t, J = 2,8, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,54 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H).

$[M + H]^+ 531,33$.

Exemplo 76: 2-{4-[2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (61 mg).

δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 1,26 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 2,63 (m, 8H), 3,85 (s, 2H), 3,93 (t, J = 4,7, 4H), 4,10 (t, J = 4,7, 4H), 5,22 (br s, 1H), 7,14 (br s, 1H), 7,20

(dd, J = 1,6, 7,2, 1H), 7,34 (t, J = 2,8, 1H), 7,71 (t, J = 2,2, 1H), 8,09 (dd, J = 2,3, 9,0, 1H), 8,28 (br s, 1H),
 [M + H]⁺ 552,36.

Exemplo 77: 2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-
 5 1-ilmetil]-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (46 mg).

δ_H (400MHz, CDCl₃) 1,26-1,60 (m, 5H), 1,73 (m, 2H), 2,13 (br t, J = 10,5, 2H),
 2,53 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,45 (t, J = 6,4, 2H),
 10 3,83 (s, 3H), 3,93 (t, J = 4,7, 4H), 4,10 (t, J = 4,7, 4H), 7,59 (t, J = 2,7, 1H),
 7,84 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H).
 [M + H]⁺ 584,39.

Exemplo 78: 2-{4-[2-(6-ciano-1H-indol-4-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida.

15 Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (61 mg).

δ_H (400MHz, CDCl₃) 1,27 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 2,64 (m, 8H), 3,86 (s, 2H),
 3,94 (t, J = 4,8, 4H), 4,10 (t, J = 4,8, 4H), 5,20 (br s, 1H), 7,12 (br s, 1H), 7,55
 (t, J = 2,8, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,84 (t, J = 2,5, 1H), 8,57 (s, 2H).
 20 [M + H]⁺ 559,28.

Exemplo 79: 2-{4-[2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (85 mg).

25 δ_H (400MHz, CDCl₃) 1,27 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 2,63 (m, 8H), 3,16 (s, 3H),
 3,86 (s, 2H), 3,93 (t, J = 4,8, 4H), 4,10 (t, J = 4,8, 4H), 5,2 (br s, 1H), 7,12 (br
 s, 1H), 7,59 (t, J = 2,8, 1H), 7,83 (t, J = 2,2, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,78 (br s, 1H),
 8,81 (s, 1H).
 [M + H]⁺ 612,27.

30 Exemplo 80: 2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-2-metil-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método B do E-

xemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (102 mg)

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,28 (s, 6H), 1,82 (m, 4H), 2,57 (s, 8H), 3,48 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,91 (m, 4H), 4,11 (m, 4H), 7,32 (m, 3H), 7,49 (d, $J = 7,9$, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 7,4$, 1H) 8,29 (br s, 1H).

5 $[M + H]^+$ 574,4.

Exemplo 81: Ciclopropilmetil-{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metóxi-etil)-amina.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido esbranquiçado (83 mg)

10 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0,10 (m, 2H), 0,40 (m, 2H), 0,73 (m, 1H), 1,62 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,98 (m, 4H), 7,20 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 7,9$, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 7,2$, 1H), 8,16 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 561,3.

15 Exemplo 82: 2-(1H-indol-4-il)-6-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido esbranquiçado (172 mg).

20 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,07 (d, $J = 5,5$, 6H), 1,57 (br s, 1H), 2,62 (br s, 8H), 3,84 (s, 2H), 3,91 (t, $J = 4,8$, 4H), 4,08 (t, $J = 4,8$, 4H), 7,29 (t, $J = 7,7$, 1H), 7,32 (m, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,2$, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,31 (d, $J = 7,2$, 1H), 8,27 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 477,2.

25 Exemplo 83: 2-(1H-indol-4-il)-6-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (160 mg)

30 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,06 (d, 6H), 1,61 (br s, 1H), 2,59 (br s, 8H), 3,77 (s, 2H), 3,92 (m, 4H), 3,99 (m, 4H), 7,14 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 7,9$, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,25 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 477,3.

Exemplo 84: 6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-2-(6-

trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método B.

δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 1,27-1,52 (m, 3H), 1,73 (m, 2H), 2,12 (t, J = 10,7, 2H),
3,99 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,44 (t, J = 6,5, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,94 (t, J = 4,7,
5 4H), 4,10 (t, J = 4,7, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,64 (m, 4H), 7,11 (s,
1H), 8,47 (br s, 2H).

$[M + H]^+$ 560,21.

Exemplo 85: 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina.

10 Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 e em seguida por métodos de desproteção de BOC padrão para fornecer um sólido esbranquiçado (34 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,38 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,81 (m, 4H),
3,92 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 8,11 (d,
15 J = 7,3, 1H), 11,25 (br s, 1H),

$[M + H]^+$ 435,2.

Exemplo 86: 4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[2,3-d]pirimidina.

20 Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2 e em seguida por métodos de desproteção de BOC padrão para fornecer um sólido esbranquiçado (33 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,56 (br s, 4H), 2,96 (t, J = 4,7, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,95
(t, J = 4,6, 4H), 4,01 (t, J = 4,6, 4H), 7,19 (s, 1H), 7,50 (t, J = 3,0, 1H), 7,69
(s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,52 (br s, 8,52).

25 $[M + H]^+$ 503,18.

Exemplo 87: 2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etanol.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (22 mg).

30 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,63 (br s, 10H), 3,65 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,92 (m,
4H), 3,98 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,9, 1H), 7,58 (s,
1H), 8,23 (d, J = 7,4, 1H), 8,25 (br s, 1H).

$[M + H]^+ 479,3$.

Exemplo 88: 4-[6-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrila.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (124 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0,99 (br s, 6H), 2,52 (br s, 8H), 2,67 (br s, 2H), 3,84 (m, 6H), 3,94 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,5, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 11,9 (br s, 1H).

$[M + H]^+ 502,4$

Exemplo 89: 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carbonitrila.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 e em seguida por métodos de desproteção de BOC padrão para fornecer um sólido esbranquiçado (70 mg).

δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO) 2,49 (m, 4H), 2,72 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,94 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,35 (s, 1H),

$[M + H]^+ 501,3$.

Exemplo 90: Amida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carboxílico.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (24 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,49 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,12 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 7,49 (t, J = 5,6, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,56 (br s, 1H).

$[M + H]^+ 477,3$

Exemplo 91: Dimetilamida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-sulfônico.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (103 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,50 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,76 (s, 6H), 3,83 (s, 2H), 3,93 (m, 4H), 4,09 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,68 (m,

1H), 7,99 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,66 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 541,3.

Exemplo 92: Amida de ácido 4-{6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carboxílico.

5 Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (51 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,39 (m, 1H), 1,58-1,54 (m, 8H), 1,73 (d, J = 11,5, 2H), 2,10 (t, J = 9,7, 2H), 2,99 (d, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,14 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 7,49 (t, J = 5,6, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,19 (s, 1H),
10 8,56 (s, 1H), 8,62 (br s, 1H),

$[M + H]^+$ 535,4.

Exemplo 93: Dimetilamida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-sulfônico.

15 Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 e em seguida por métodos de desproteção de BOC padrão para fornecer um sólido branco (140 mg).

δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO) 2,41 (m, 4H), 2,64 (s, 6H), 2,73 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,94 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,43 (s, 1H),

20 $[M + H]^+$ 542,6.

Exemplo 94: Amida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carboxílico.

25 Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 e em seguida por métodos de desproteção de BOC padrão para fornecer um sólido branco (58 mg).

δ_H (400 MHz, DMSO) 2,39 (m, 4H), 2,71 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 7,20 (br s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,02 (br s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

$[M + H]^+$ 478,3.

30 Exemplo 95: 2-{4-[2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-N-metil-isobutiramida.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do E-

xemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (86 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,21 (s, 6H), 2,60 (m, 8H), 2,83 (d, $J = 4,8$, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,11 (m, 4H), 7,21 (d, $J = 4,4$, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,58 (t, $J = 6,0$, 1H), 7,69 (t, $J = 4,4$, 1H), 8,15 (t, $J = 2,4$, 1H), 8,73 (br s, 1H), 8,76 (s, 1H),

$[M + H]^+ 612,3$.

Exemplo 96: 2-(5-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (69 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,68-1,49 (m, 6H), 2,53 (br s, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,89 (m, 4H), 4,08 (m, 4H), 6,92 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 3H), 8,28 (br s, 1H).

$[M + H]^+ 452,3$

Exemplo 97: 4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-2-carbonitrila.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (98 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,42 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,84 (m, 4H), 4,0 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 8,22 (m, 2H), 8,52 (br s, 1H).

$[M + H]^+ 459,2$.

Exemplo 98: 4-{6-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrila.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (20 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,52 (m, 2H), 2,62 (m, 8H), 3,66 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,93 (m, 4H), 4,06 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,53 (t, $J = 5,6$, 1H), 7,69 (t, $J = 4,3$, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,76 (br s, 1H).

$[M + H]^+ 504,2$

Exemplo 99: 2-{4-[2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etanol.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (23 mg).

δ_H (400 MHz, DMSO) 2,70 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,35 (m, 8H), 3,88 (m, 4H), 3,95 (m, 2H), 4,04 (m, 4H), 7,55 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 11,85 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 557,3.

Exemplo 100: 4-{6-[4-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrila.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (23 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,01 (br s, 6H), 2,59 (br s, 8H), 3,39 (br s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,86 (m, 4H), 4,01 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,50 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 532,4.

Exemplo 101: 2-{4-[2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-1-ol.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (23 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0,89 (br s, 6H), 2,68 (br s, 8H), 3,51 (br s, 2H), 3,93 (m, 4H), 4,11 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,25 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 525,4.

Exemplo 102: 4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido branco (34 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,48-1,69 (m, 6H), 2,53 (br s, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,94 (t, $J = 4,8$, 4H), 4,11 (t, $J = 4,8$, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,0$ e $7,6$, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 7,6$, 1H), 8,47 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 502.

Exemplo 103: 6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido amarelo (68 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,32-1,61 (m, 5H), 1,71-1,75 (m, 2H), 2,08-2,15 (m, 2H), 2,98-3,02 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,44 (t, $J = 6,4$, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,93 (t, $J = 4,8$, 4H), 4,11 (t, $J = 4,8$, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,44-7,56 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,4$, 1H), 8,49 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 560.

Exemplo 104: 4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[2,3-d]pirimidina.

10 Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2 em seguida desproteção de Boc para fornecer um sólido amarelo pálido (111 mg).

δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO) 2,41 (br s, 4H), 2,72-2,76 (br m, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,82 (t, $J = 4,6$, 4H), 3,95 (t, $J = 4,6$, 4H), 7,43 (t, $J = 8,4$, 1H), 7,54 (s, 1H), 15 7,62 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 8,4$, 1H), 12,40 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 503.

Exemplo 105: 4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina.

20 Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido esbranquiçado (92 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,50-1,68 (m, 6H), 2,53 (br s, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,94 (t, $J = 4,8$, 4H), 4,11 (t, $J = 4,8$, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,48 (t, $J = 2,8$, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,56 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 502.

25 Exemplo 106: 2-(5-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina.

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2 em seguida desproteção de Boc para fornecer um sólido cor de camurça (59 mg).

30 δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO) 2,41 (br s, 4H), 2,72-2,75 (m, 4H), 3,74-3,78 (m, 6H), 3,87-3,90 (m, 4H), 6,71 (t, $J = 2,2$, 1H), 7,01 (dd, $J = 11,2$ e $8,8$, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 11,24 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 453.

Exemplo 107: 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-2-carbonitrila

Preparado utilizando acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2 para fornecer um sólido esbranquiçado (30 mg).

δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO) 2,40 (br s, 4H), 2,70-2,73 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,81-3,83 (m, 4H), 3,92-3,95 (m, 4H), 7,47 (t, $J = 8,0$, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,0$, 1H), 8,17 (d, $J = 0,8$, 1H), 8,26 (dd, $J = 8,0$ e $0,8$, 1H).

$[M + H]^+$ 460.

Exemplo 108: Amida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico.

Também isolado como um produto de a reação do Exemplo 107. Obtido como um sólido esbranquiçado (18 mg).

δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO) 2,41 (br s, 4H), 2,70-2,73 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,82 (t, $J = 4,8$, 4H), 3,93 (t, $J = 4,8$, 4H), 7,30 (t, $J = 8,0$, 1H), 7,38 (br s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$, 1H), 8,05 (d, $J = 0,8$, 1H), 8,12 (br s, 1H), 8,14 (dd, $J = 8,0$ e $0,8$, 1H).

$[M + H]^+$ 478.

Exemplo 109: 1-butóxi-3-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-propan-2-ol.

A uma solução agitada de 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina (50 mg) em N,N-dimetilformamida (3 mL) em temperatura ambiente foi adicionado 0,1 M de tampão de Na_2HPO_4 pH 6, (0,5 mL) e éter butílico de glicidila (18 μ L) e a mistura turva resultante foi aquecida a 55°C durante 3 dias com 2 extra equivalentes de éter butílico de glicidila (18 μ L) adicionada durante este tempo. A mistura reacional foi dividida entre EtOAc (15 mL) e salmoura (15 mL), a camada orgânica foi secada (Na_2SO_4), concentrada e o resíduo purificado por cromatografia flash (silica; 96:4 EtOAc/MeOH como eluente) para fornecer um sólido esbranquiçado (38 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0,81 (t, $J = 6,8$, 3H), 1,21-1,53 (m, 4H), 2,35-2,69 (br m, 10H), 3,32-3,57 (m, 5H), 3,78 (s, 2H), 3,84 (t, $J = 4,8$, 4H), 4,00 (t, $J = 4,8$,

4H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0, 1H), 7,47 (br s, 1H), 8,11 (d, J = 8,0, 1H), 8,18 (br s, 1H).

$[M + H]^+$ 565.

Exemplo 110: 6-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

A uma solução de éster 2-[6-flúor-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-4-il]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetílico de ácido tolueno-4-sulfônico (100 mg, 0,144 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados carbonato de potássio (100 mg, 0,724 mmol) e (cis)-2,6-dimetil-piperazina (33 mg, 0,289 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 hora antes de água e DCM serem adicionados. As fases foram separadas utilizando uma frita hidrofóbica e a fase orgânica foi concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em dioxano (1 mL) e IMS (1 mL), e uma solução aquosa de NaOH (12 M, 1 mL, 12 mmols) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 hora antes de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônia e DCM serem adicionados.

As fases foram separadas utilizando uma frita hidrofóbica e a fase orgânica foi concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna para fornecer o composto do título como um sólido branco (33,0 mg, 48%).

$[M + H]^+$ 481,4

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0,90 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 1,61 (t, J = 10,5, 2H), 2,72-2,81 (m, 4H), 3,82 (m, 6H), 3,98 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,89 (dd, J = 2,5, 11,5, 1H) e 11,28 (bs, 1H).

Exemplo 111: {1-[2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-dimetil-amina.

Preparado de acordo com o método utilizado na preparação de 6-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina utilizando dimetil-pirrolidin-3-il-amina em vez de 2,6-dimetil-piperazina. O composto do título foi obtido como um sólido branco (21,8 mg, 36%).

$[M + H]^+$ 481,3

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,58-1,70 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 1H), 2,09 (s, 6H), 2,41 (dd, $J = 6,5, 8,5, 1H$), 2,58 (m, 1H), 2,67-2,83 (m, 3H), 3,82 (m, 4H), 3,95-4,00 (m, 6H), 7,30 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,90 (dd, $J = 2,5, 11,5, 1H$) e 11,29 (bs, 1H).

- 5 Exemplo 112: 2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-6-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado de acordo com o método utilizado na preparação de 6-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, utilizando éster terc-butilico de ácido 2-metil-piperazina-1-carboxílico em vez de 2,6-dimetil-piperazina, seguido por desproteção de BOC utilizando TFA:DCM (1:1). O composto do título foi obtido como um sólido branco (19,8 mg, 33%).

[M + H]⁺ 467,3

15 RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0,91 (d, $J = 6, 3H$), 1,68 (t, $J = 10, 1H$), 2,02 (m, 1H), 2,64-2,83 (m, 5H), 3,81 (m, 6H), 3,98 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,89 (dd, $J = 2,5, 11,5, 1H$) e 11,28 (bs, 1H).

Exemplo 113: 1-[2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-ilamina.

Preparado de acordo com o método utilizado na preparação de 6-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina, utilizando éster terc-butilico de ácido piperidin-4-il-carbâmico em vez de 2,6-dimetil-piperazina, seguido por desproteção de BOC utilizando TFA:DCM (1:1). O composto do título foi obtido como um sólido branco (25 mg, 33%).

25 [M + H]⁺ 467,3

RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,22-1,34 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 2,10 (aparente t, $J = 11, 2H$), 2,56 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 3,83 (m, 6H), 3,99 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,89 (dd, $J = 2,5, 11,5, 1H$) e 11,28 (bs, 1H).

30 Exemplo 114: 2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado de acordo com o método utilizado na preparação de 6-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-

tieno[3,2-d]pirimidina, utilizando 4-pirrolidin-1-il-piperidina em vez de 2,6-dimetil-piperazina. O composto do título foi obtido como um sólido branco (31,5 mg, 48%).

$[M + H]^+$ 521,3

- 5 RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,39-1,47 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,10 (aparente t, $J = 11$, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 3,83 (m, 6H), 3,97 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,90 (dd, $J = 2,5$, 11,5, 1H) e 11,29 (bs, 1H).

Exemplo 115: {1-[2-(5-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-

- 10 6-ilmetil]-piperidin-4-il}-dimetil-amina.

Preparado utilizando-se o acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido branco (110 mg, 74%).

$[M + H]^+$ 495,3

- 15 RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,40 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 2,00-2,11 (m, 4H), 2,09 (m, 6H), 2,95 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,92 (m, 4H), 6,67 (m, 1H), 6,98 (dd, $J = 2,5$, 11, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,42 (aparente t, $J = 2,5$, 1H), 7,45 (m, 1H) e 11,23 (bs, 1H).

Exemplo 116: {1-[2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-

- 20 6-ilmetil]-piperidin-4-il}-dimetil-amina.

Preparado utilizando-se o acoplamento Suzuki de Método A do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido branco (10 mg, 21%).

$[M + H]^+$ 495,3

- 25 RMN δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,40 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,97-2,11 (m, 4H), 2,18 (m, 6H), 2,95 (m, 2H), 3,78-3,85 (m, 6H), 3,98 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,89 (dd, $J = 2,5$, 11,5, 1H) e 11,36 (bs, 1H).

Exemplo 117: 2-{4-[2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-isobutiramida.

- 30 Preparado utilizando-se o acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido as a colourless glass (48 mg, 30%).

$[M + H]^+$ 544,4

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,29 (s, 6H), 1,57 (m, 2H), 2,61 (m, 6H), 2,93 (m, 3H), 3,49 (m, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,92 (m, 4H), 4,10 (m, 4H), 7,17 (dd, $J = 2,7$, 9,4, 1H), 7,30 (dd, $J = 2,1$, 2,7, 1H), 7,37-7,56 (m, 2H), 7,97 (dd, $J = 2,1$, 11, 1H) e 8,32 (bs, 1H).

Exemplo 118: {1-[2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-il}-dimetil-amina.

Preparado utilizando-se o acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2. O composto do título foi obtido como um vidro marrom (61 mg, 54%).

$[M + H]^+$ 495,4

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,21-1,35 (m, 1H), 1,56-1,69 (m, 1H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,93-2,13 (m, 3H), 2,36 (m, 6H), 2,54 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,91 (m, 4H), 4,08 (m, 4H), 7,17 (dd, $J = 1,7$, 9, 1H), 7,30 (aparente t, $J = 2,7$, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,97 (dd, $J = 2,4$, 11,4, 1H) e 8,28 (bs, 1H).

Exemplo 119: 2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-6-((S)-3-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando-se o acoplamento Suzuki de Método B do Exemplo de Referência 2 seguido por desproteção de BOC utilizando TFA:DCM (1:8). O composto do título foi obtido como um sólido branco (62 mg, 34%).

$[M + H]^+$ 495,2

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0,92 (d, $J = 7$, 3H), 0,96 (d, $J = 7$, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,94 (t, $J = 10,6$, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,88 (d, $J = 10,6$, 1H), 2,90-2,99 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,91 (m, 4H), 4,08 (m, 4H), 7,17 (ddd, $J = 0,8$, 2,2, 8,8, 1H), 7,30 (dd, $J = 2,2$, 3,2, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,97 (dd, $J = 2,2$, 11, 1H) e 8,27 (bs, 1H).

Exemplos 120 - 151: Compostos da invenção produzidos por síntese paralela

Intermediários foram preparados utilizando os métodos gerais descritos acima. Os seguintes métodos foram adotados para a preparação

de compostos 120 a 151 por síntese paralela:

2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina, alquilhaletos e trietilamina foram misturados entre si em DMF e agitados em 20-80°C. Quando a reação foi julgada estar concluída, o solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em DMSO e purificado por HPLC preparativa. Os solventes cromatográficos foram removidos sob pressão reduzida para fornecer o produto > 85% de pureza.

Éster de 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetílico de ácido metanossulfônico, amina e trietilamina foram misturados entre si em DMF e agitados em temperatura ambiente. Quando a reação foi julgada estar concluída, o solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em DMSO e purificado por HPLC preparativa. Os solventes cromatográficos foram removidos sob pressão reduzida para fornecer o produto > 85% de pureza.

120: 2-(1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metóxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

[M+H]⁺ 493.

121: 3-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-propan-1-ol.

[M+H]⁺ 493.

122: 3-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-propionitrila.

[M+H]⁺ 488.

123: 2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-acetamida.

[M+H]⁺ 492.

124: 1-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-propan-2-ol.

[M+H]⁺ 493.

125: 3-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-propionamida.

[M+H]⁺ 506.

- 126: 6-(4-ciclobutilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.
[M+H]⁺ 503.
- 127: N-ciclopropil-2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-acetamida.
5 [M+H]⁺ 532.
- 128: 6-[4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.
[M+H]⁺ 594.
- 129: 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-propil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina.
10 [M+H]⁺ 477.
- 130: 1-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona.
15 [M+H]⁺ 533.
- 131: 2-(1H-indol-4-il)-6-(4-isobutil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.
[M+H]⁺ 491.
- 132: 2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etilamina.
20 [M+H]⁺ 478.
- 133: Dietil-(2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etil)-amina.
[M+H]⁺ 534.
- 134: 6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.
25 [M+H]⁺ 463.
- 135: 2-(1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.
30 [M+H]⁺ 448.
- 136: 2-(1H-indol-4-il)-6-(3-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

[M+H]⁺ 448.

137: 6-(3,5-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

[M+H]⁺ 462.

5 138: 6-(2-etil-piperidin-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

[M+H]⁺ 462.

139: {1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-il}-metanol.

10 [M+H]⁺ 464.

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

[M+H]⁺ 448.

141: 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina.

15 [M+H]⁺ 560.

[M+H]⁺ 560.

142: 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina.

[M+H]⁺ 526.

20 143: 4-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-butironitrila.

[M+H]⁺ 502.

144: 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina.

25 [M+H]⁺ 434.

145: 2-(1H-indol-4-il)-6-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

[M+H]⁺ 434.

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

30 [M+H]⁺ 512.

[M+H]⁺ 512.

147: {1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-

pirrolidin-3-il}-metanol.

$[M+H]^+$ 450.

148: 2-(1H-indol-4-il)-6-{4-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-piperazin-1-ilmetil}-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

5 $[M+H]^+$ 546.

149: 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina.

$[M+H]^+$ 546.

150: 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina.

10 $[M+H]^+$ 532.

151: 6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

$[M+H]^+$ 489.

15 Exemplo 152: 6-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando o Método B de acoplamento Suzuki de Exemplo de referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido castanho (61,6 mg, 78%).

20 $[M + H]^+$ 463,3

RMN δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,05 (d, J = 6,8, 6H), 1,74 (aparente t, J = 11,3, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,91 (m, 4H), 4,09 (m, 4H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,5, 1H), 7,54 (m, 1H), 8,18 (d, J = 6,8, 1H) e 8,29 (bs, 1H),

25 Exemplo 153: 6-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(5-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

Preparado utilizando o Método B de acoplamento Suzuki de Exemplo de referência 2. O composto do título foi obtido como um sólido branco (102 mg, 81%).

30 $[M + H]^+$ 481,3

RMN δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 0,92 (d, J = 6,3, 6H), 1,62 (aparente t, J = 10,3, 2H), 2,78 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,93 (m, 4H), 6,66 (m,

1H), 7,00 (dd, J = 8,8, 11,1, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H) e 11,24 (bs, 1H).

Exemplo 154: {1-[2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-metil-amina.

- 5 Preparado utilizando o Método B de acoplamento Suzuki de Exemplo de referência 2 seguido por desproteção de BOC utilizando TFA:DCM (1:4). O composto do título foi obtido como um sólido amarelo (14 mg, 20%).

[M + H]⁺ 481,2

- 10 RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,46 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,19 (t, J = 10,7, 2H), 2,38-2,47 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,91 (m, 4H), 4,08 (m, 4H), 7,17 (dd, J = 2,1, 8,8, 1H), 7,29 (dd, J = 2,6, 3,3, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,97 (dd, J = 2,1, 10,9, 1H) e 8,27 (bs, 1H).

Exemplo 155: 2-(6-flúor-1H-indol-4-il)-6-((R)-3-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina.

- 15 Preparado utilizando o Método B de acoplamento Suzuki de Exemplo de referência 2 seguido por desproteção de BOC utilizando TFA:DCM (1:1). O composto do título foi obtido como um sólido creme (78 mg, 79%).

20 [M + H]⁺ 495,2

- RMN δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,91 (d, J = 6,6, 3H), 0,95 (d, J = 6,6, 3H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,93 (t, J = 10,2, 1H), 2,15 (dt, J = 3, 10,2, 1H), 2,54-2,59 (m, 1H), 2,85-2,99 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,82 (d, J = 14,5, 1H), 3,86 (d, J = 14,5, 1H), 3,91 (m, 4H), 4,08 (m, 4H), 7,17 (dd, J = 1,9, 8,7, 1H), 7,30 (t, J = 2,7, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 2,7, 11,1, 1H) e 8,29 (bs, 1H).

Exemplo 156: Teste Biológico

Compostos da invenção, preparados como descritos nos Exemplos precedentes, foram submetidos às seguintes séries de ensaios biológicos:

- 30 (i) Análise Bioquímica de PI3K

A inibição de composto de PI3K foi determinada em um ensaio radiométrico utilizando enzima recombinante, purificada e ATP em uma con-

centração de 1 μ M. Todos os compostos foram serialmente diluídos em 100% de DMSO. A reação de cinase foi incubada durante 1 hora em temperatura ambiente, e a reação foi terminada por adição de PBS. Valores de IC_{50} foram subseqüentemente determinados utilizando ajuste de curva de resposta de dose sigmoidal (declive variável). Todos os compostos testados contra a isoforma p110 δ de PI3K tiveram um IC_{50} contra PI3K de 50 μ M ou menos. Tipicamente o IC_{50} contra PI3K foi de 5 - 500 nM.

(ii) Inibição de Proliferação Celular

As células foram semeadas em densidade ideal em uma placa de 96 cavidades e incubadas durante 4 dias na presença de composto teste. Alamar BlueTM foi subseqüentemente adicionado ao meio de ensaio, e as células foram incubadas durante 6 horas antes da leitura em 544 nm de excitação, 590 nm de emissão. Os valores de EC_{50} foram calculados utilizando um ajuste de curva de resposta de dose sigmoidal. Todos os compostos testados tiveram um EC_{50} s de 50 μ M ou menos na faixa de linhagens celulares utilizadas.

(iii) Inibição de Proliferação Celular B

Células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) foram isoladas a partir de sangue inteiro e semeadas em densidade ideal em uma placa de 96 cavidade e incubadas durante 5 dias na presença de anti-IgM e compostos testes. A solução de rotulagem BrdU foi adicionada em 4 dias e as células foram incubadas durante a noite antes de um ELISA ser realizado para avaliar a proliferação celular. Os valores de EC_{50} foram calculados utilizando um ajuste de curva de resposta de dose sigmoidal.

Os compostos testados tipicamente mostraram um $EC_{50} < 50 \mu$ M.

Exemplo 157: Composição de Comprimido

Comprimidos, cada um pesando 0,15 g e contendo 25 mg de um composto da invenção são fabricados como segue:

Composição para 10,000 comprimidos

Composto Ativo (250 g)

Lactose (800 g)

Amido de milho (415g)

Pó de talco (30 g)

Estearato de magnésio (5 g)

- O composto Ativo, lactose e metade do amido de milho são misturados. A mistura é então forçada através de uma peneira de tamanho de malha de 0,5 mm. Amido de milho (10 g) é suspenso em água quente (90 ml). A pasta resultante é utilizada para granular o pó. O granulado é secado e quebrado em pequenos fragmentos em uma peneira de tamanho de malha de 1,4 mm. A quantidade restante de amido, talco e magnésio é adicionada, cuidadosamente misturada e processada em comprimidos.

Exemplo 158: Formulação Injetável

Formulação A

	Composto Ativo	200 mg
	Solução de Ácido Hidroclórico	0,1M ou
15	Solução de Hidróxido de Sódio 0,1M q.s. para pH	4,0 a 7,0
	Água Estéril q.s. para	10 ml

- O composto da invenção é dissolvido na maior parte de água (35° 40° C) e o pH ajustado para entre 4,0 e 7,0 com o ácido clorídrico ou o hidróxido de sódio como apropriado. A batelada é então preparada até o volume com água e filtrada através de um filtro de microporo em um frascote de vidro âmbar de 10 ml estéril (tipo 1) e selado com fechamentos estéreis e sobre selos.

Formulação B:

	Composto Ativo	125 mg
25	Fosfato de pH 7, Estéril, livre de Pirogênio	
	Tampão, q.s. para	25 ml
	Composto Ativo	200 mg
	Álcool Benzílico	0,10 g
	Glicofurol 75	1,45 g
30	Água para Injeção q.s para	3,00 ml

O composto Ativo é dissolvido no glicofurol. O álcool benzílico é então adicionado e dissolvido, e água adicionada para 3 ml. A mistura é en-

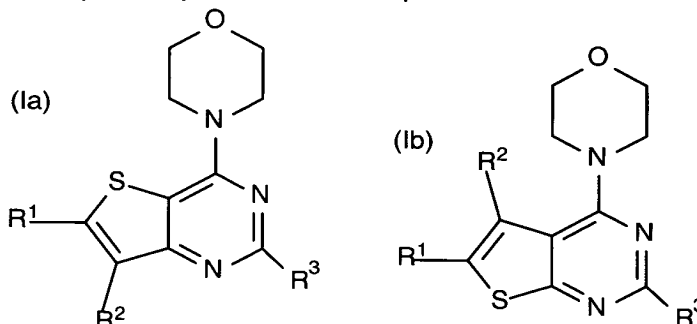
tão filtrada através de um filtro de microporo em um frascos de vidro de 3 ml (tipo 1).

Exemplo 159: Formulação de xarope

	Composto Ativo	250 mg
5	Solução de Sorbitol	1,50 g
	Glicerol	2,00 g
	Benzoato de sódio	0,005 g
	Aromatizante	0,0125 ml
	Água purificada q.s. para	5,00 ml
10	O composto da invenção é dissolvido em uma mistura do glicerol e na maior parte de água purificada. Uma solução aquosa do benzoato de sódio é então adicionada à solução, seguida por adição da solução de sorbitol e finalmente o flavorizante. O volume é preparado com água purificada e bem misturado.	

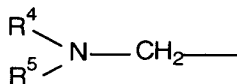
REIVINDICAÇÕES

1. Composto que é uma tienopirimidina de Fórmula (Ia) ou (Ib) :



em que

R¹ é um grupo de Fórmula;



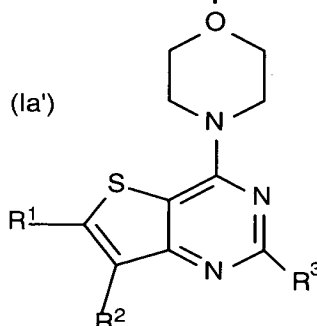
- 5 R² é H, halo ou C₁-C₆ alquila;
 R³ é um grupo indol que é não-substituído ou substituído;
 R⁴ e R⁵ formam, juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo selecionado de piperazina, piperidina e pirrolidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído por um ou mais grupos selecionados de C₁-C₆ alquila, -S(O)₂ R¹⁰, -S(O)₂-(alq)_q-NR¹¹R¹², oxo (=O), -alq-OR¹⁰, -(alq)_q-Het, um grupo heterociclila e -NR¹³R¹⁴;
- 10 ou um dentre R⁴ e R⁵ é C₁-C₆ alquila e o outro é um grupo piperazina, piperidina ou pirrolidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído;
 R¹⁰ é H ou C₁-C₆ alquila que é não-substituída;
- 15 R¹¹ e R¹² são cada qual independentemente selecionado de H e C₁-C₆ alquila que é não-substituída, ou R¹¹ e R¹² juntos formam, com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros;
 R¹³ e R¹⁴ são cada qual independentemente selecionado de C₁-C₆ alquila, -S(O)₂ R¹⁰, alq-OR¹⁰, -(alq)_q-Ph e -(alq)_q-Het;
- 20 Ph é fenila;
 q é 0 ou 1;
 Het é um grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina ou pirimidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído; e
 alq é C₁-C₆ alquilenos;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

com a condição de que, em Fórmula (Ia) apenas, quando R^2 for H e R^3 for indol não-substituído, então $-NR^4R^5$ seja diferente de (i) piperazina que é não-substituída ou substituída por um substituintes selecionado de metila, $-S(O)_2Me$ e $-CH_2CH_2OH$; e (ii) piperidina que é substituída por um substituinte selecionado de $-NMe_2$,

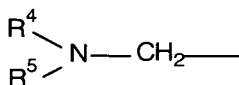
$-N(Me)(CH_2CH_2OMe)$ e morfolino.

2. Composto que é uma tienopirimidina é de Fórmula (Ia'):



em que

10 R^1 é um grupo de Fórmula:



R^2 é halo ou C_1 - C_6 alquila;

R^3 é um grupo indol que é não-substituído ou substituído;

15 R^4 e R^5 formam, juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo selecionado de piperazina, piperidina e pirrolidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído por um ou mais grupos selecionados de C_1 - C_6 alquila, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2-(alk)_q-NR^{11}R^{12}$, oxo ($=O$), $-alk-OR^{10}$, $-(alk)_q-Het$, um grupo heterociclila e $-NR^{13}R^{14}$;

ou um dentre R^4 e R^5 é C_1 - C_6 alquila e o outro é um grupo piperazina, piperidina ou pirrolidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído;

20 R^{10} é H ou C_1 - C_6 alquila que é não-substituída;

R^{11} e R^{12} são cada qual independentemente selecionado de H e C_1 - C_6 alquila que é não-substituída, ou R^{11} e R^{12} juntos formam, com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros;

R^{13} e R^{14} são cada qual independentemente selecionado de C_1 - C_6 alquila, $-$

$S(O)_2 R^{10}$, $alq-OR^{10}$, $-(alq)_q-Ph$ e $-(alq)_q-Het$;

Ph é fenila;

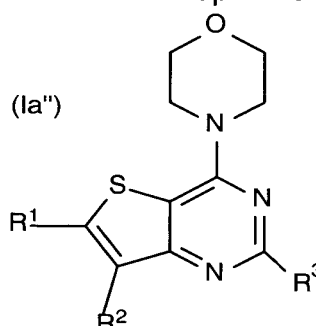
q é 0 ou 1;

Het é um grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina ou pirimidina, cujo grupo é
5 não-substituído ou substituído; e

alq é C_1-C_6 alquileo;

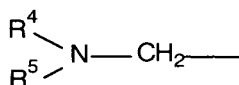
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

3. Composto que é uma tienopirimidina é de Fórmula (Ia''):



em que

10 R^1 é um grupo de Fórmula:



R^2 é H, halo ou C_1-C_6 alquila

R^3 é um grupo indol que é substituído;

R^4 e R^5 formam, juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo selecionado de piperazina, piperidina e pirrolidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído por um ou mais grupos selecionados de C_1-C_6 alquila, $-S(O)_2 R^{10}$, $-S(O)_2-(alq)_q-NR^{11}R^{12}$, oxo (=O), $-alq-OR^{10}$, $-(alq)_q-Het$,
15 um grupo heterociclila e $-NR^{13}R^{14}$;

ou um dentre R^4 e R^5 é C_1-C_6 alquila e o outro é um grupo piperazina, piperidina ou pirrolidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído;

20 R^{10} é H ou C_1-C_6 alquila que é não-substituída;

R^{11} e R^{12} são cada qual independentemente selecionado de H e C_1-C_6 alquila que é não-substituída, ou R^{11} e R^{12} juntos formam, com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros;

$R^{13} R^{14}$ são cada qual independentemente selecionado de C_1-C_6 alquila, -

$S(O)_2 R^{10}$, $alq-OR^{10}$, $-(alq)_q-Ph$ e $-(alq)_q-Het$;

Ph é fenila;

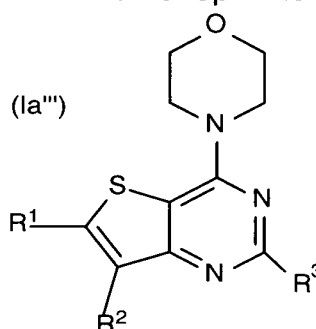
q é 0 ou 1;

Het é um grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina ou pirimidina, cujo grupo é
5 não-substituído ou substituído; e

alq é C_1-C_6 alquilenos;

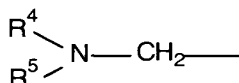
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

4. Composto que é uma tienopirimidina é de Fórmula (Ia'''):



em que

10 R^1 é um grupo de Fórmula:



R^2 é H;

R^3 é um grupo indol não substituído;

R^4 e R^5 formam, juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo selecionado de:

- 15 - piperazina que é substituída por $-S(O)_2-(alq)_q-NR^{11}R^{12}$, C_2-C_6 alquila, oxo ($=O$), $-(alq)_q-Het$, um grupo heterociclila ou $-NR^{13}R^{14}$
- piperidina que é não-substituída ou substituída por $-S(O)_2 R^{10}$, $-S(O)_2-(alq)_q-NR^{11}R^{12}$, C_1-C_6 alquila, oxo ($=O$), $-alq-OR^{10}$, $-(alq)_q-Het$ ou um grupo heterociclila;
- 20 - pirrolidina que é não-substituída ou substituída por $-S(O)_2 R^{10}$, $-S(O)_2-(alq)_q-NR^{11}R^{12}$, C_1-C_6 alquila, oxo ($=O$), $-alq-OR^{10}$, $-(alq)_q-Het$, um grupo heterociclila ou $-NR^{13}R^{14}$

ou um dentre R^4 e R^5 é C_1-C_6 alquila e o outro é um grupo piperazina, piperidina ou pirrolidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído;

R^{10} é H ou C_1-C_6 alquila que é não-substituída;

R^{11} e R^{12} são cada qual independentemente selecionado de H e C_1-C_6 alquila que é não-substituída, ou R^{11} e R^{12} juntos formam, com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros;

- 5 R^{13} e R^{14} são cada qual independentemente selecionado de C_1-C_6 alquila, $-S(O)_2 R^{10}$, $alk-OR^{10}$, $-(alk)_q-Ph$ e $-(alk)_q-Het$;

Ph é fenila;

q é 0 ou 1;

- 10 Het é um grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina ou pirimidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído; e

alk é C_1-C_6 alquilenos;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

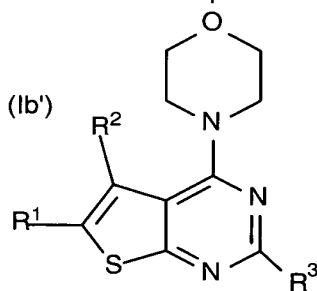
com a condição de que a tienopirimidina não seja selecionada de:

- 15 {1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metóxi-etil)-metil-amina;

2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etanol; e

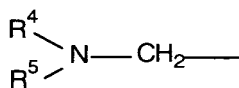
{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-dimetil-amina.

- 20 5. Composto que é uma tienopirimidina é de Fórmula (Ib'):



em que

R^1 é um grupo de Fórmula;



R^2 é H, halo ou C_1-C_6 alquila

R^3 é um grupo indol que é não-substituído ou substituído;

- 25 R^4 e R^5 formam, juntos com o átomo de N ao qual eles são ligados, um gru-

- po selecionado de piperazina, piperidina e pirrolidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído por $-S(O)_2 R^{10}$, $-S(O)_2-(alq)_q-NR^{11}R^{12}$, C_1-C_6 alquila, oxo ($=O$), $-alq-OR^{10}$, $-(alq)_q-Het$, um grupo heterociclila ou $-NR^{13}R^{14}$; ou um dentre R^4 e R^5 é C_1-C_6 alquila e o outro é um grupo piperazina, piperidina ou pirrolidina, cujo grupo é não-substituído ou substituído;
- 5 R^{10} é H ou C_1-C_6 alquila que é não-substituída;
- R^{11} e R^{12} são cada qual independentemente selecionado de H e C_1-C_6 alquila que é não-substituída, ou R^{11} e R^{12} juntos formam, com o átomo de N ao qual eles são ligados, um grupo heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros;
- 10 R^{13} e R^{14} são cada qual independentemente selecionado de C_1-C_6 alquila, $-S(O)_2 R^{10}$, $alq-OR^{10}$, $-(alq)_q-Ph$ e $-(alq)_q-Het$;
- Ph é fenila;
- q é 0 ou 1;
- Het é um grupo tiazol, imidazol, pirrol, piridina ou pirimidina, cujo grupo é
- 15 não-substituído ou substituído; e
- alq é C_1-C_6 alquileno;
- ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

6. Composto que é selecionado de:

- 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-morfolin-4-il-propano-1-sulfonil)-
- 20 piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina;
- (3-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazina-1-sulfonil}-propil)-dimetil-amina;
- 2-(1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina;
- 25 2-(1H-indol-4-il)-6-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina;
- 2-(7-metil-1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(1H-indol-4-il)-7-metil-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-
- 30 tieno[3,2-d]pirimidina;
- Benzil-{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metóxi-etil)-amina;

- 2-(6-metóxi-1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 1-(2-hidróxi-etil)-4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-6-ilmetil]-piperazin-2-ona;
- 5 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-tiazol-4-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 6-[4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 10 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 1'-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-[1,4']bipiperidinila;
- 15 2-(1H-indol-4-il)-6-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- [2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)-metil-amina;
- N-{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-N-metil-metanossulfonamida;
- 20 {1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]piperidin-4-il}-(2-metóxi-etil)-tiazol-2-ilmetil-amina;
- N-{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-2-ilmetil}-N-metil-metanossulfonamida;
- 25 2-(2-metil-1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 4-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 30 [2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-il)-metil-amina;

- Dimetilamida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1 *H*-indol-6-sulfônico;
- Dimetilamida de ácido 4-[6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1 *H*-indol-6-sulfônico;
- 5 2-{4-[2-(6-dimetilsulfamoil-1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida;
- Dimetilamida de ácido 4-{4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1 *H*-indol-6-sulfônico;
- 4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-2-(6-trifluorometil-1 *H*-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 10 6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-(6-trifluoro-metil-1 *H*-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-{4-[4-morfolin-4-il-2-(6-trifluorometil-1 *H*-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida;
- 15 4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(6-trifluorometil-1 *H*-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-2-(2-trifluorometil-1 *H*-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-{4-[4-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-1 *H*-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida;
- 20 6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-2-(2-trifluoro-metil-1 *H*-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(2-trifluorometil-1 *H*-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 25 2-(6-metanossulfonil-1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(6-metanossulfonil-1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-{4-[2-(6-metanossulfonil-1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida;
- 30 2-(6-metanossulfonil-1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina;

- 2-{4-[2-(5-fluoro-1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida;
- 2-(5-fluoro-1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 5 6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(5-fluoro-1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- Amida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1 *H*-indol-6-carboxílico;
- Amida de ácido 4-{6-[4-(1-carbamoil-1-metil-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1 *H*-indol-6-carboxílico;
- 10 Amida de ácido 4-{4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1 *H*-indol-6-carboxílico;
- Amida de ácido 4-[6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1 *H*-indol-6-carboxílico;
- 15 4-{4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1 *H*-indol-2-carbonitrilo;
- 2-{4-[2-(2-ciano-1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida;
- 4-[6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1 *H*-indol-2-carbonitrilo;
- 20 4-{4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1 *H*-indol-6-carbonitrilo;
- 4-[6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1 *H*-indol-6-carbonitrilo;
- 25 6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(6-fluoro-1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(6-fluoro-1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(6-fluoro-1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 30 2-(5-fluoro-1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina;

- 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 4-[6-(4-Isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 5 2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 4-{6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 10 Dimetilamida de ácido 4-{6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-sulfônico;
- 2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina;
- 15 2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 4-{6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-2-carbonitrilo;
- Dimetilamida de ácido 4-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carboxílico;
- 20 2-{4-[2-(6-ciano-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida;
- 2-{4-[2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida;
- 25 2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 30 2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina;

- 2-{4-[2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-N-metil-isobutiramida;
- 2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 5 4-{6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 2-{4-[2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida;
- 2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 10 2-{4-[2-(6-ciano-1H-indol-4-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida;
- 2-{4-[2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-7-metil-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-isobutiramida;
- 15 2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-2-metil-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona;
- Ciclopropilmetil-{1-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-(2-metóxi-etil)-amina;
- 2-(1H-indol-4-il)-6-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 20 2-(1H-indol-4-il)-6-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina;
- 6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 25 2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina;
- 4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[2,3-d]pirimidina;
- 2-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etanol;
- 30 4-[6-(4-Isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-

- carbonitrilo;
- Amida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carboxílico;
- Dimetilamida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-sulfônico;
- 5 Amida de ácido 4-{6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carboxílico;
- Dimetilamida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-sulfônico;
- 10 Amida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-6-carboxílico;
- 2-{4-[2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-N-metil-isobutiramida;
- 2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 15 4-(4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-2-carbonitrilo;
- 4-{6-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 20 2-{4-[2-(6-metanossulfonil-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etanol;
- 4-{6-[4-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-2-il}-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 2-{4-[2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-2-metil-propan-1-ol;
- 25 4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 6-[4-(2-metóxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 30 4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-2-(2-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[2,3-d]pirimidina;
- 4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-2-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)-tieno[3,2-

- d]pirimidina;
 2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidina;
 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-2-carbonitrilo;
 5 Amida de ácido 4-(4-morfolin-4-il-6-piperazin-1-ilmetil-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico;
 1-butóxi-3-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-propan-2-ol;
 10 6-(*cis*-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
 {1-[2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-dimetil-amina;
 2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-6-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
 15 1-[2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-ilamina;
 2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;
 20 {1-[2-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-dimetil-amina;
 {1-[2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-il}-dimetil-amina;
 2-{4-[2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-*N,N*-dimetil-isobutiramida;
 25 {1-[2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-il}-dimetil-amina;
 2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-6-((*S*)-3-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
 30 2-(1H-indol-4-il)-6-[4-(2-metóxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
 3-{4-[2-(1H-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-

- 1-il}-propan-1-ol;
- 3-{4-[2-(1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-propionitrilo;
- 2-{4-[2-(1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-acetamida;
- 1-{4-[2-(1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-propan-2-ol;
- 3-{4-[2-(1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-propionamida;
- 6-(4-ciclobutilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- N-ciclopropil-2-{4-[2-(1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-acetamida;
- 6-[4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-propil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 1-{4-[2-(1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona;
- 2-(1 *H*-indol-4-il)-6-(4-isobutil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-{4-[2-(1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etilamina;
- Dietil-(2-{4-[2-(1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-etil)-amina;
- 6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(1 *H*-indol-4-il)-6-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 2-(1 *H*-indol-4-il)-6-(3-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
- 6-(3,5-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-2-(1 *H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-

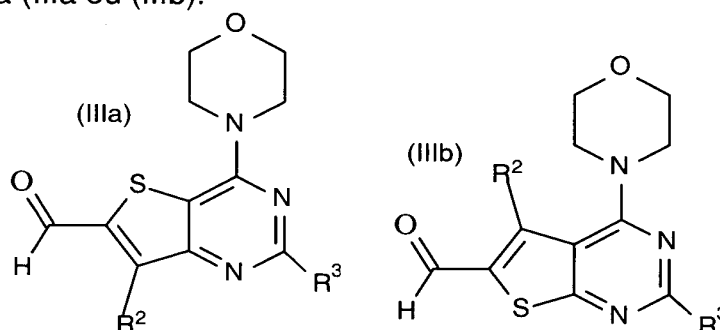
- d]pirimidina;
 6-(2-etil-piperidin-1-ilmetil)-2-(1*H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
 {1-[2-(1*H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-3-il}-metanol;
 5 2-(1*H*-indol-4-il)-6-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
 2-(1*H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina;
 10 2-(1*H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;
 4-{4-[2-(1*H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-butironitrilo;
 2-(1*H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-d]pirimidina;
 15 2-(1*H*-indol-4-il)-6-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
 2-(1*H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-tieno[3,2-d]pirimidina;
 {1-[2-(1*H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilmetil]-pirrolidin-3-il}-metanol;
 20 2-(1*H*-indol-4-il)-6-{4-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-piperazin-1-ilmetil}-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
 2-(1*H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina;
 25 2-(1*H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-tieno[3,2-d]pirimidina;
 6-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1*H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
 6-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(1*H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;
 30 6-(cis-3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-(5-fluoro-1*H*-indol-4-il)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

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

2-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-6-((R)-3-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina;

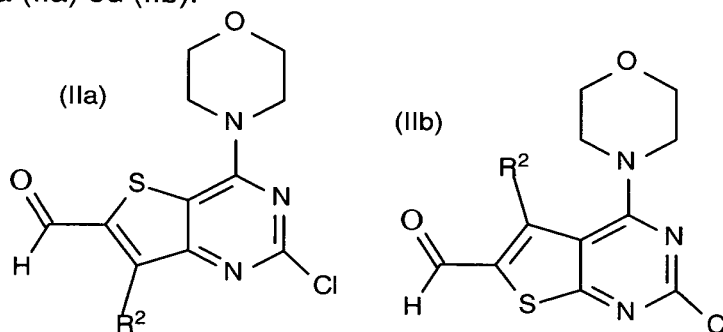
5 e os sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

7. Processo para a produção de um composto como definido de acordo com a reivindicação 1, cujo processo compreende tratar um composto de Fórmula (IIIa ou (IIIb):



em que X, R² e R³ são como definidos de acordo com a reivindicação 1, com uma amina de Fórmula NHR⁴R⁵ em que R⁴ e R⁵ são como definidos de acordo com a reivindicação 1, na presença de um agente de redução adequado.

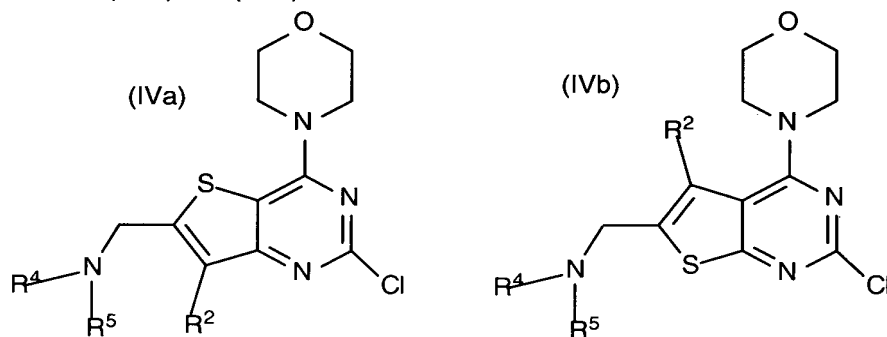
8. Processo de acordo com a reivindicação 7, que também compreende produzir o composto de Fórmula (IIIa) ou (IIIb) tratando um composto de Fórmula (IIa) ou (IIb):



em que R² é como definido de acordo com a reivindicação 1, com um éster ou ácido borônico deste de Fórmula R³B(OR¹⁵)₂, em que R³ é como definido de acordo com a reivindicação 1 e cada R¹⁵ é H ou C₁-C₆ alquila ou os dois grupos OR¹⁵ formam, juntos com o átomo de boro ao qual eles são ligados, um grupo éster de boronato de pinacolato, na presença de um catalisador de

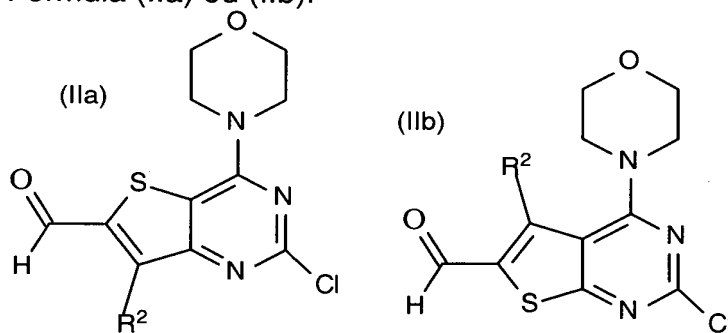
PD.

9. Processo para a produção de um composto como definido de acordo com a reivindicação 1, cujo processo compreende tratar um composto de Fórmula (IVa) ou (IVb):



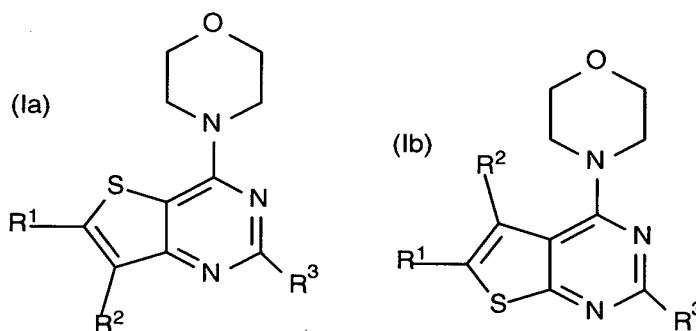
5 em que R^2 , R^4 e R^5 são como definidos de acordo com a reivindicação 1, com um éster ou ácido borônico deste de Fórmula $R^3B(OR^{15})_2$ em que R^3 é como definido de acordo com a reivindicação 1 e cada R^{15} é H ou C_1-C_6 alquila ou os dois grupos OR^{15} formam, juntos com o átomo de boro ao qual eles são ligados, um grupo éster de boronato de pinacolato, na presença de
10 um catalisador de PD.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, que também compreende produzir o composto de Fórmula (IVa) ou (IVb) tratando um composto de Fórmula (IIa) ou (IIb):



em que R^2 é como definido de acordo com a reivindicação 1, com uma amina de Fórmula NHR^4R^5 em que R^4 e R^5 são como definidos de acordo com a reivindicação 1, na presença de um agente de redução adequado.
15

11. Processo para a produção de um sal farmacologicamente aceitável como definido de acordo com a reivindicação 1, cujo processo compreende tratar a tienopirimidina de Fórmula (Ia) ou (Ib):



em que R¹, R², e R³ são como definidos de acordo com a reivindicação 1, com um ácido adequado em um solvente adequado.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que o ácido é selecionado de ácido hidrocloreto, ácido hidrobromico, ácido hidroiódico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiônico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido etanossulfônico, ácido aspártico e ácido glutâmico

13. Processo de acordo com a reivindicação 11 ou 12, em que o ácido é selecionado de ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido hidrocloreto, ácido fosfórico e ácido sulfúrico.

14. Composição farmacêutica que compreende um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, como um ingrediente ativo, um composto como reivindicado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6.

15. Composição de acordo com a reivindicação 14, que é formulação para administração oral

16. Composto como definido de acordo com a reivindicação 1, para uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal por terapia.

17. Uso de um composto como definido de acordo com a reivindicação 1, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio que surge de crescimento celular anormal, função ou comportamento.

18. Uso de acordo com a reivindicação 17, em que o crescimen-

to celular anormal, função ou comportamento é associado com PI3 cinase.

19. Uso de acordo com a reivindicação 18 em que a PI3 cinase é p110 delta.

20. Uso de acordo com a reivindicação 17, 18 ou 19 em que a
5 doença ou distúrbio é selecionado de distúrbios imunes, doença cardiovascular, infecção viral, inflamação, distúrbios endócrinos/metabolismo e distúrbios neurológicos.

21. Método de tratamento de uma doença ou distúrbio que surge de crescimento celular anormal, função ou comportamento, cujo método
10 compreende administrar a um paciente em necessidade disto um composto como definido de acordo com a reivindicação 1.

22. Método de acordo com a reivindicação 21 em que o crescimento celular anormal, função ou comportamento é associado com PI3 cinase.

15 23. Método de acordo com a reivindicação 22 em que a PI3 cinase é p110 delta.

24. Método de acordo com a reivindicação 21, 22 ou 23, em que a doença ou distúrbio é selecionado do grupo consistindo em distúrbios imunes, doença cardiovascular, infecção viral, inflamação, distúrbios endócrinos/metabolismo e distúrbios neurológicos.
20

25. Processo para a produção de uma composição farmacêutica cujo processo compreende combinar um composto como definido de acordo com a reivindicação 1, com um veículo farmaceuticamente aceitável.

26. *kit* para o tratamento de uma condição mediada por PI3K, compreendendo:
25

- (a) uma primeira composição farmacêutica compreendendo um composto como definido de acordo com a reivindicação 1; e
- (b) instruções para uso.

27. *Kit* de acordo com a Reivindicação 26, também compreendendo uma segunda composição farmacêutica, em que a segunda composição farmacêutica compreende um segundo composto tendo atividade no
30 tratamento de distúrbios imunes, doença cardiovascular, infecção viral, in-

inflamação, distúrbios endócrinos/metabolismo ou distúrbios neurológicos.

28. *Kit* de acordo com a Reivindicação 27, também compreendendo instruções para a administração simultânea, seqüencial ou separada das referidas primeiras e segundas composições farmacêuticas a um paciente em necessidade disto.

29. *Kit* de acordo com a Reivindicação 27 ou 28, em que as referidas primeiras e segundas composições farmacêuticas são contidas em recipientes separados.

30. *Kit* de acordo com a Reivindicação 27 ou 28, em que as referidas primeiras e segundas composições farmacêuticas são contidas no mesmo recipiente.

31. Produto compreendendo

- (a) um composto como definido de acordo com a reivindicação 1; e
 - (b) um composto tendo atividade no tratamento de distúrbios imunes, doença cardiovascular, infecção viral, inflamação, distúrbios endócrinos/metabolismo ou distúrbios neurológicos
- para administração separada, simultânea ou seqüencial no tratamento profilático ou terapêutico de distúrbios imunes, doença cardiovascular, infecção viral, inflamação, distúrbios endócrinos/metabolismo ou distúrbios neurológicos.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS FARMACÊUTICOS**".

Tienopirimidinas de Fórmula (Ia) ou (Ib), em que R^1 , R^2 , R^3 , são como definidos nas reivindicações :

