



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 953**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08736964 .1**

96 Fecha de presentación : **14.04.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2150546**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.02.2010**

54

Título: **Derivados de pirimidina como inhibidores de la fosfatidilinositol-3-kinasa.**

30

Prioridad: **12.04.2007 GB 0707088**
19.04.2007 GB 0707611

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.05.2011

73

Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH
The Institute of Cancer Research: Royal Cancer
Hospital

72

Inventor/es: **Goldsmith, Paul, John;**
Hancox, Timothy, Colin;
Pegg, Neil, Anthony;
Shuttleworth, Stephen, Joseph;
Dechaux, Elsa, Amandine;
Price, Stephen;
Large, Jonathan, Martin y
McDonald, Edward

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 359 953 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidina como inhibidores de la fosfatidilinositol-3-kinasa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se relaciona con compuestos de pirimidina y con su uso como inhibidores de la fosfatidilinositol-3-kinasa (PI3K).

10 **Antecedentes de la invención**

El fosfatidilinositol (en adelante abreviado como "PI") es uno de una serie de fosfolípidos que se encuentran en las membranas celulares. En los últimos años, ha quedado claro que el PI desempeña un importante papel en la transducción de las señales intracelulares. En los últimos años de la década de los 80, se vio que una PI3 kinasa (PI3K) es una enzima que fosforila la posición 3 del anillo del inositol del fosfatidilinositol (D. Whitman et al., 1988, Nature, 332, 664).

Se consideró originalmente que la PI3K era una única enzima, pero se ha clarificado ahora que están presentes una pluralidad de subtipos en la PI3K. Cada subtipo tiene su propio mecanismo para regular la actividad. Se han identificado tres clases principales de PI3K en base a su especificidad de sustrato *in vitro* (B. Vanhaesebroeck, 1997, Trend in Biol. Sci, 22, 267). Los sustratos para las PI3K de la clase I son PI, 4-fosfato de PI (PI4P) y 4,5-bifosfato de PI (PI (4,5)P2). Las PI3K de la clase I se dividen además en dos grupos, la clase Ia y la clase Ib, en términos de su mecanismo de activación. Las PI3K de la clase Ia incluyen PI3K de los subtipos p110 α , p110 β y p110 δ , que transmiten señales desde los receptores acoplados a tirosina kinasa. La PI3K de la clase Ib incluye un subtipo p110 γ activado por un receptor acoplado a proteína G. PI y PI(4)P son conocidos como sustratos para las PI3K de la clase II. Las PI3K de la clase II incluyen PI3K de los subtipos C2 α , C2 β y C2 γ , que se caracterizan por contener dominios C2 en el extremo C. El sustrato para las PI3K de la clase III es solamente el PI.

En los subtipos de PI3K, el subtipo de la clase Ia ha sido ampliamente investigado hasta la fecha. Los tres subtipos de la clase Ia son heterodímeros de una subunidad catalítica de 110 kDa y subunidades reguladoras de 85 kDa o 55 kDa. Las subunidades reguladoras contienen dominios SH2 y se unen a residuos de tirosina fosforilados por receptores de factores de crecimiento con actividad tirosina kinasa o productos oncogénicos, induciendo así la actividad PI3K de la subunidad catalítica p110 que fosforila su sustrato lipídico. Por lo tanto, se considera que los subtipos de la clase Ia están asociados a la proliferación celular y a la carcinogénesis, a los trastornos inmunes y a condiciones en las que está implicada la inflamación.

WO 01/083456 describe una serie de derivados heteroarílicos condensados que tienen actividad como inhibidores de PI3 K y que suprimen el crecimiento de las células cancerosas.

40 WO 2004/048365 describe pirimidinas trisustituidas que son inhibidores de la PI3 kinasa y el uso de estos compuestos en el tratamiento del cáncer.

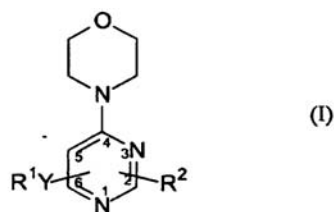
45 WO 2005/000404 se relaciona con una serie de compuestos de pirimidina utilizados para tratar o prevenir trastornos asociados a una pérdida excesiva de hueso, incluyendo ciertas condiciones inflamatorias y relacionadas con el cáncer.

WO 2006/060194 se relaciona con compuestos de pirimidina que son útiles para tratar trastornos inflamatorios e inmunes.

50 WO 2007/042810 describe derivados de pirimidina que son inhibidores de la PI3 kinasa y que pueden por lo tanto ser usados para tratar una variedad de trastornos, incluyendo el cáncer, los trastornos inmunes y la inflamación.

Resumen de la invención

55 Se ha visto ahora que una serie de nuevos compuestos de pirimidina tienen actividad como inhibidores de PI3K. Los compuestos exhiben selectividad para las PI3K de la clase Ia con respecto a la clase Ib, en particular para el subtipo p110 δ . Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto que es una pirimidina de fórmula (I):



donde

R^2 se une en la posición 2 del anillo y $-YR^1$ se une en la posición 5 ó 6 del anillo, o YR^1 se une en la posición 2 del anillo y R^2 se une en la posición 6 del anillo;

R^2 es un grupo indol-4-ilo que está sustituido en la posición 5 ó 6; o bien:

(a) Y es seleccionado entre $-O-(CH_2)_n-$, $-NH-(CH_2)_n-$, $-NHC(O)-(CH_2)_n-$ y $-C(O)NH-(CH_2)_n-$, donde n es 0 o un número entero de 1 a 3, y R^1 es seleccionado entre un grupo carbocíclico o heterocíclico insaturado de 5 a 12 miembros no sustituido o sustituido y un grupo $-NR^3R^4$, donde R^3 y R^4 , iguales o diferentes, son cada uno independientemente seleccionados entre H, alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} no sustituido o sustituido, $-C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$ y $-S(O)_mR$, o R^3 y R^4 forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado que contiene N de 5, 6 ó 7 miembros no sustituido o sustituido;

(b) Y es un enlace directo y R^1 es seleccionado entre un grupo carbocíclico o heterocíclico insaturado de 5 a 12 miembros no sustituido o sustituido y un grupo $-NR^3R^4$, donde R^3 y R^4 , iguales o diferentes, son cada uno independientemente seleccionados entre H, alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} no sustituido o sustituido, $-C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$ y $-S(O)_mR$;

R es seleccionado entre H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cuyo grupo está sin substituir o sustituido; y m es 1 ó 2;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

Un grupo alquilo C_1-C_6 es lineal o ramificado. Un grupo alquilo C_1-C_6 es típicamente un grupo alquilo C_1-C_4 , por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, n-butilo, sec-butilo o terc-butilo. Un grupo alquilo C_1-C_6 está sin substituir o sustituido, típicamente por uno o más grupos Z o R^7 como se define más adelante. Típicamente, es alquilo C_1-C_4 , por ejemplo metilo, etilo, i-propilo, n-propilo, t-butilo, s-butilo o n-butilo.

Z es seleccionado entre H, halo, alquilo C_1-C_6 no sustituido, $-OR$, $-SR$, CH_2OR , $-CF_3$, $-(halo)alquilo C_1-C_6$, $-(C(R^8)_2)_qO-(halo)alquilo C_1-C_6$, $-CO_2R$, $-(C(R^8)_2)_qCO_2R$, $-(C(R^8)_2)_qCOR$, CF_2OH , $CH(CF_3)OH$, $C(CF_3)_2OH$, $-(CH_2)_qOR$, $-(C(R^8)_2)_qOR$, $-(CH_2)_qNR^2$, $-(C(R^8)_2)_qNR^2$, $-C(O)N(R)_2$, $-(C(R^8)_2)_qCONR^2$, $-NR^2$, $-(C(R^8)_2)_qNR^2$, $-NRC(O)R$, $-(C(R^8)_2)_qNRC(O)OR$, $-S(O)_mR$, $-S(O)_mN(R)_2$, $-(C(R^8)_2)_qS(O)_mN(R)_2$, $-OC(O)R$, $-(C(R^8)_2)_qOC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-(C(R^8)_2)_qOC(O)N(R)_2$, $-(C(R^8)_2)_qOC(O)NR^2$, $-NRS(O)_mR$, $-(C(R^8)_2)_qNRS(O)_mR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-(C(R^8)_2)_qNRC(O)N(R)_2$, CN, $-NO_2$ y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cuyo grupo está sin substituir o sustituido, donde cada R es independientemente seleccionado entre H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, estando el grupo sin substituir o sustituido, m es 1 ó 2 y q es 0, 1 ó 2.

R^7 es seleccionado entre alcoxi C_1-C_6 , OR^8 , SR^8 , $S(O)_mR^8$, nitro, CN, halógeno, $-C(O)R^8$, $-CO_2R^8$, $-C(O)N(R^8)_2$ y $-N(R^8)_2$,

los R^8 , cada uno de los cuales es igual o diferente cuando están presentes más de uno en un substituyente dado, es seleccionado entre H, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_{10} , y m es 1 ó 2.

Un halógeno o grupo halo es F, Cl, Br o I. Preferiblemente, es F, Cl o Br. Un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido por halógeno puede ser indicado mediante el término "haloalquilo C_1-C_6 ", que significa un grupo alquilo en el que uno o más hidrógenos están substituidos por halo. Un grupo haloalquilo C_1-C_6 contiene preferiblemente uno, dos o tres grupos halo. Un ejemplo preferido de tal grupo es trifluorometilo.

Un grupo alcoxi C_1-C_6 es lineal o ramificado. Es típicamente un grupo alcoxi C_1-C_4 , por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, n-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi o terc-butoxi. Un grupo alcoxi C_1-C_6 está sin substituir o sustituido, típicamente por uno o más grupos Z o R^7 según se ha definido anteriormente

Un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} puede ser, por ejemplo, cicloalquilo C_3-C_8 tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Típicamente, es cicloalquilo C_3-C_6 . Un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} está sin substituir o sustituido, típicamente por uno o más grupos Z o R^7 según se ha definido anteriormente.

Un grupo acilo C_1-C_6 es un grupo $-C(O)Alq$ en donde Alq es alquilo C_1-C_6 como se ha definido anteriormente. Es, por ejemplo, formilo, acetilo o propionilo.

Un grupo heterocíclico saturado que contiene N de 5, 6 ó 7 miembros típicamente contiene un átomo de nitrógeno y o bien un átomo de N adicional o bien un átomo de O, o ningún heteroátomo adicional. Puede ser, por ejemplo, piperidina, piperazina, morfolina, pirrolidina u homopiperazina.

- 5 El grupo heterocíclico saturado que contiene N de 5, 6 ó 7 miembros está sin substituir o substituido en uno o más de los átomos de carbono del anillo y/o en cualquier átomo de N adicional presente en el anillo. Como ejemplos de substituyentes adecuados, se incluyen uno o más grupos Z o R⁷ como se ha definido anteriormente y un grupo alquilo C₁-C₆ que está sin substituir o substituido por un grupo Z o R⁷ como se ha definido anteriormente. Cuando el anillo es piperazina, está típicamente sin substituir o substituido, típicamente en el segundo átomo de nitrógeno del anillo, por -C(O)R⁸, -C(O)N(R⁸)₂ o -S(O)_mR⁸, o por alquilo C₁-C₆ no substituido o substituido por alcoxi C₁-C₆ o OH.

- 10 Un grupo carbocíclico insaturado de 5 a 12 miembros es un anillo carbocíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros que contiene al menos un enlace insaturado. Es un sistema de anillo monocíclico o bicíclico fusionado. El grupo es aromático o no aromático, por ejemplo un grupo arilo de 5 a 12 miembros. Como ejemplos, se incluyen grupos fenilo, naftilo, indanilo, indenilo y tetrahidronaftilo. El grupo está sin substituir o substituido, típicamente por uno o más grupos Z o R⁷ según se ha definido anteriormente.

- 15 Un grupo arilo es un grupo carbocíclico aromático de 5 a 12 miembros. Es monocíclico o bicíclico. Como ejemplos, se incluyen grupos fenilo y naftilo. El grupo está sin substituir o substituido, por ejemplo por un grupo Z o R⁷ como se ha definido anteriormente.

- 20 Un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 miembros es un anillo heterocíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros que contiene al menos un enlace insaturado y al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N y S. Es un sistema de anillo monocíclico o bicíclico fusionado. El grupo es aromático o no aromático, por ejemplo heteroarilo. El grupo puede ser, por ejemplo, furano, tiofeno, pirrol, pirrolopirazina, pirrolopirimidina, pirrolopiridina, pirrolopiridazina, indol, isoindol, pirazol, pirazolopirazina, pirazolopirimidina, pirazolopiridina, pirazolopiridazina, imidazol, imidazopirazina, imidazopirimidina, imidazopiridina, imidazopiridazina, bencimidazol, benzodioxol, benzodioxina, benzoxazol, benzotiofeno, benzotiazol, benzofurano, indol, indolicinilo, isoxazol, oxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, dihidroimidazol, dihidrobenzofurano, dihidrodioxinopiridina, dihidropirrolopiridina, dihidrofuranopiridina, dioxolopiridina, piridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, tetrahydrobenzofurano, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pirazina, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazina, tienopirazina, pirano, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina, triazol o tetrazol. El grupo está sin substituir o substituido, típicamente por uno o más grupos Z o R⁷ según se ha definido anteriormente.

- 25 Heteroarilo es un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S. Es monocíclico o bicíclico. Típicamente, contiene un átomo de N y 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, S y N. Puede ser, por ejemplo, seleccionado entre los grupos heteroarilo de la anterior lista de opciones para un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros.

- 30 En la definición de R¹, este grupo heterocíclico es típicamente seleccionado entre piridina, tiofeno y pirrol. Más típicamente, es piridina, por ejemplo un grupo pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirid-4-ilo.

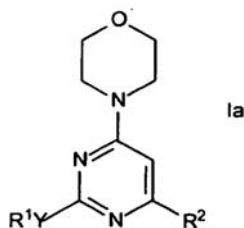
- 35 Cuando R¹ es un grupo carbocíclico insaturado de 5 a 12 miembros, es típicamente un grupo carbocíclico aromático, tal como fenilo o naftilo. Cuando R¹ es un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 12 miembros, es típicamente piridilo, por ejemplo un grupo pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirid-4-ilo. Cuando R¹ es un grupo heterocíclico saturado de 5, 6 ó 7 miembros que contiene N, es típicamente un grupo heterocíclico de este tipo de 6 miembros, por ejemplo piperidilo o morfolinilo. El grupo R¹ está sin substituir o substituido, por ejemplo por un grupo Z o R⁷ según se ha definido anteriormente.

- 40 R² es un grupo indol-4-ilo que está substituido en la posición 5 ó 6. Como ejemplos de substituyentes adecuados, se incluyen CN, halo, -C(O)NR², haloalquilo(C₁-C₆), -SO₂R, -SO₂NR² y un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, donde R es H o alquilo C₁-C₆. Típicamente, el substituyente es un grupo retirador de electrones.

- 45 El grupo heteroarilo de 5 miembros puede ser, por ejemplo, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol o tiadiazol.

- 50 Más típicamente, el grupo indol-4-ilo está substituido en la posición 5 ó 6 por CN, halo, -C(O)NH₂, -CF₃, -SO₂Me, -SO₂NMe₂ o un grupo heteroarilo de 5 miembros como se ha definido anteriormente. Más típicamente, el grupo indol-4-ilo está substituido en la posición 6 por halo, en particular por F.

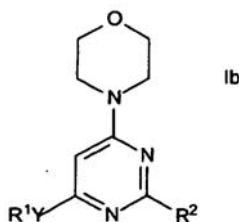
- 55 En una realización, la pirimidina es de fórmula (Ia):



donde R^1 , R^2 e Y son como se ha definido anteriormente para la fórmula (I).

5 En la fórmula (Ia), Y es típicamente seleccionado entre un enlace directo, $-C(O)NH(CH_2)_2-$, $-NHC(O)-$, $-NH-$, $-NH-CH_2-$, $-NH-(CH_2)_2-$, $-NH-(CH_2)_3-$, $-O-$, $-OCH_2-$ y $-O(CH_2)_2-$. R^1 es típicamente un grupo arilo o heteroarilo que está sin sustituir o sustituido, por ejemplo por un grupo fenilo o piridilo. El grupo fenilo está sin sustituir o sustituido, por ejemplo por un grupo Z o un grupo R^7 como se ha definido anteriormente, por ejemplo por un halógeno tal como Cl o Br. El grupo piridilo está sin sustituir o sustituido por un grupo Z o R^7 según se ha definido anteriormente. El grupo piridilo es típicamente un grupo pirid-3-ilo o pirid-4-ilo. R^2 es típicamente un grupo indol-4-ilo sustituido en la posición 5 por halo o en la posición 6 por halo, CN, CF_3 , $-CONH_2$, $-SO_2NMe_2$ o $-SO_2Me$.

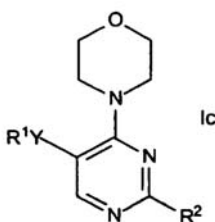
En una segunda realización, la pirimidina es de fórmula (Ib):



15 donde R^1 , R^2 e Y son como se ha definido anteriormente para la fórmula (I).

En la fórmula (Ib), Y es típicamente un grupo $-NH-(CH_2)_n-$ en donde n es 1, 2 ó 3. R^1 es típicamente un grupo arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido, por ejemplo un grupo fenilo o piridilo. El grupo fenilo está sin sustituir o sustituido, por ejemplo por un grupo Z o un grupo R^7 según se ha definido anteriormente, por ejemplo por un halógeno, tal como Cl o Br. El grupo piridilo está sin sustituir o sustituido por un grupo Z o R^7 según se ha definido anteriormente. El grupo piridilo es típicamente un grupo pirid-3-ilo o pirid-4-ilo.

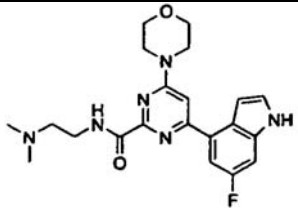
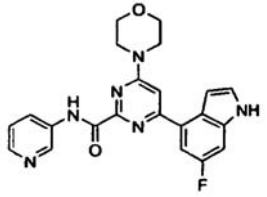
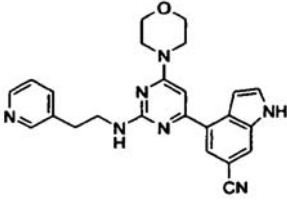
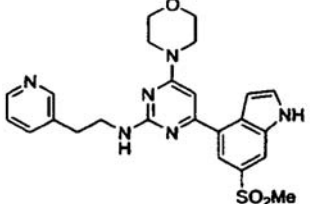
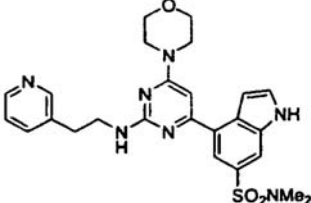
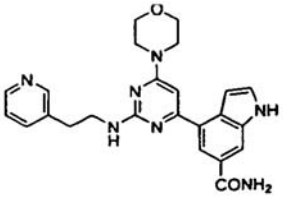
En una tercera realización, la pirimidina es de fórmula (Ic):

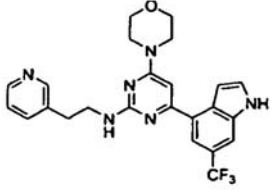
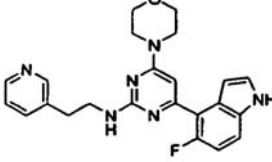
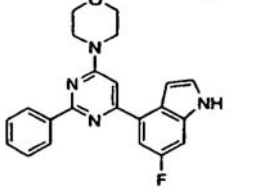
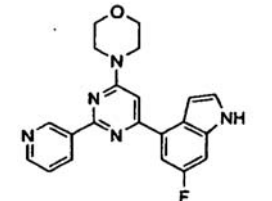
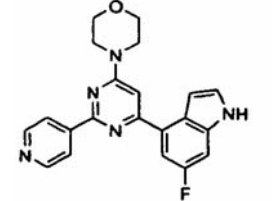
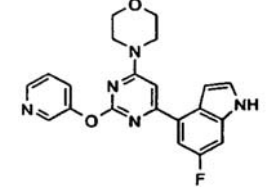
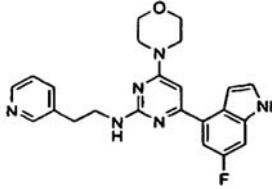


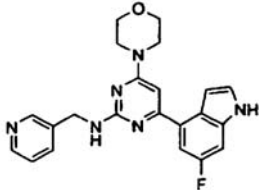
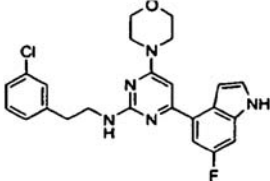
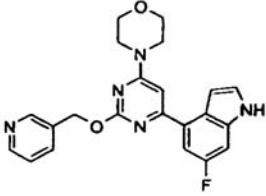
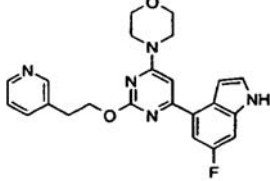
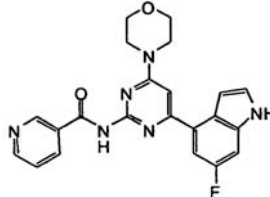
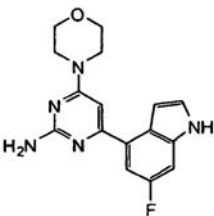
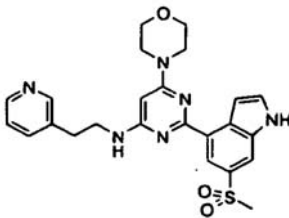
25 donde R^1 , R^2 e Y son como se ha definido anteriormente para la fórmula (I).

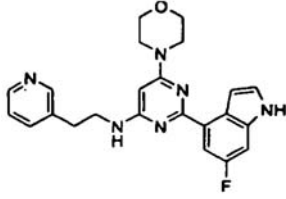
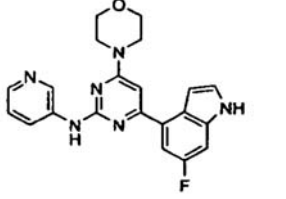
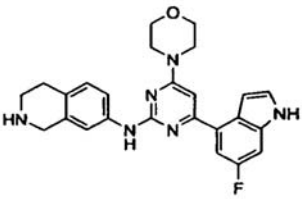
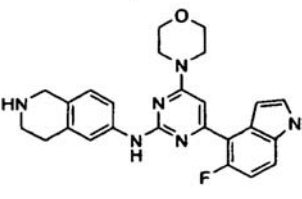
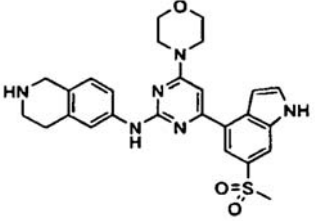
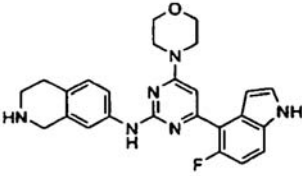
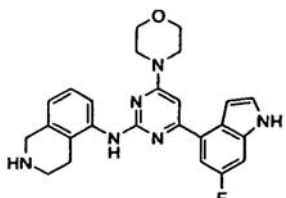
Como ejemplos específicos de compuestos de la invención, se incluyen los enumerados en la siguiente Tabla 1:

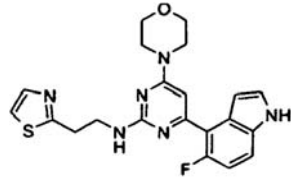
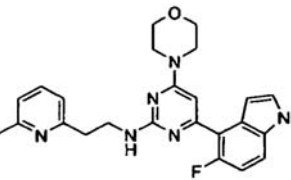
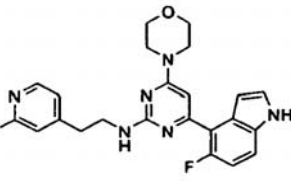
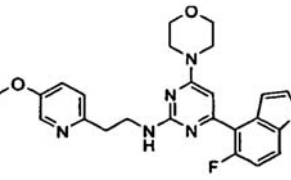
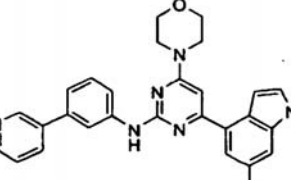
Tabla 1

Compuesto N°	Estructura	Nombre
1		(2-Dimetilaminoetil)amida del ácido 4-(6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidino-2-carboxílico
2		Piridin-3-ilamida del ácido 4-(6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidino-2-carboxílico
3		4-[6-Morfolin-4-il-2-(2-piridin-3-iletilamino)pirimidin-4-il]-1 <i>H</i> -indol-6-carbonitrilo
4		[4-(6-Metanosulfonil-1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-[2-piridin-3-iletil]amina
5		Dimetilamida del ácido 4-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-3-iletilamino)pirimidin-4-il]-1 <i>H</i> -indol-6-sulfónico
6		Amida del ácido 4-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-3-iletilamino)pirimidin-4-il]-1 <i>H</i> -indol-6-carboxílico

7		[4-Morfolin-4-il-6-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)pirimidin-2-il]-(2-piridin-3-il-etil)amina
8		[4-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(2-piridin-3-il-etil)amina
9		6-Fluoro-4-(6-morfolin-4-il-2-fenilpirimidin-4-il)-1H-indol
10		6-Fluoro-4-(6-morfolin-4-il-2-piridin-3-ilpirimidin-4-il)-1H-indol
11		6-Fluoro-4-(6-morfolin-4-il-2-piridin-4-ilpirimidin-4-il)-1H-indol
12		6-Fluoro-4-[6-morfolin-4-il-2-(piridin-3-iloksi)pirimidin-4-il]-1H-indol
13		[4-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(2-piridin-3-il-etil)amina

14		[4-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]piridin-3-ilmetilamina
15		[2-(3-Clorofenil)etil]-[4-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]amina
16		6-Fluoro-4-[6-morfolin-4-il-2-(piridin-3-ilmetoxi)pirimidin-4-il]-1H-indol
17		6-Fluoro-4-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-3-iletoxi)pirimidin-4-il]-1H-indol
18		N-[4-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-nicotinamida
19		4-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-ilamina
20		[2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-(2-piridin-3-iletil)amina

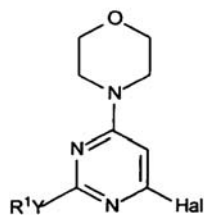
21		[2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]- (2-piridin-3-ilettil)amina
22		[4-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]- piridin-3-il-amina
23		[4-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]- (1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-7-il)amina
24		[4-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]- (1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)amina
25		[4-(6-Metanosulfonyl-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimi- din-2-il]- (1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)amina
26		[4-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]- (1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-7-il)amina
27		[4-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]- (1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-5-il)amina

28		[4-(5-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]- (2-tiazol-2-iletíl)amina
29		[4-(5-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-[2- (6-metilpiridin-2-il)etil]amina
30		[4-(5-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-[2- (2-fluoropiridin-4-il)etil]amina
31		[4-(5-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-[2- (5-metoxipiridin-2-il)etil]amina
32		4-(6-Fluoro-1 <i>H</i> -indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il(3- piridin-3-ilfenil)amina

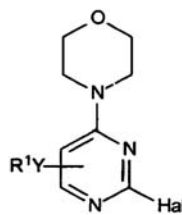
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Las pirimidinas de fórmula (I) pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables, y las sales pueden convertirse en el compuesto libre, por métodos convencionales. Como sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico y el ácido sulfúrico, y sales de ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido oxálico, el ácido málico, el ácido metanosulfónico, el ácido trifluoroacético, el ácido benzoico, el ácido cítrico y el ácido tartárico. En el caso de compuestos de la invención que llevan un substituyente carboxi libre, las sales incluyen tanto las sales de adición de los ácidos antes mencionados como las sales de sodio, potasio, calcio y amonio. Estas últimas son preparadas tratando la pirimidina libre de fórmula (I), o su sal de adición de ácido, con la base metálica correspondiente o amoniaco.

15 Se pueden producir las pirimidinas de la invención por un procedimiento que consiste en una reacción de copulación cruzada mediada por paladio (de tipo Suzuki), típicamente como la última etapa o como la penúltima etapa. Cuando la reacción de copulación cruzada de Suzuki es la última etapa, se puede producir una pirimidina de fórmula (I) mediante un procedimiento que consiste en tratar un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb):



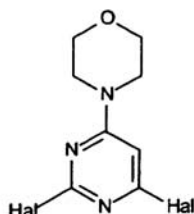
IIa



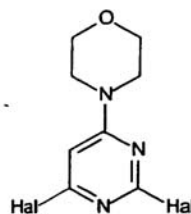
IIb

5 donde R¹ e Y son como se ha definido anteriormente y Hal es un halógeno, con un ácido borónico o éster del mismo de fórmula R²B(OR¹⁵)₂, en donde R² es como se ha definido anteriormente y cada R¹⁵ es H o alquilo C₁-C₆, o los dos grupos OR¹⁵ forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un grupo éster pinacolato boronato, en presencia de un catalizador de Pd.

10 Los compuestos intermediarios de las fórmulas (IIa) y (IIb) son compuestos conocidos, que pueden ser obtenidos comercialmente o preparados por técnicas químicas sintéticas rutinarias. Por ejemplo, se puede producir un compuesto de fórmula (IIa) en donde Y es -NH-(CH₂)_n- o -NHC(O)-(CH₂)_n-, o de fórmula (IIb) en donde el resto -YR¹ está en la posición 6 del anillo e Y es -NH-(CH₂)_n- o -NHC(O)-(CH₂)_n-, por un procedimiento que consiste en tratar un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb):



IIIa

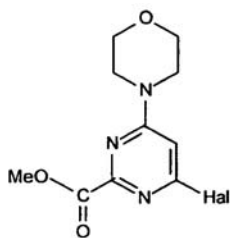


IIIb

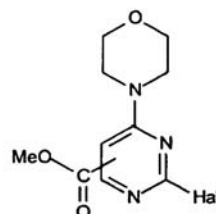
15 donde cada Hal es halógeno, con una amina de fórmula HYR¹ en un solvente en presencia de una base, o por un procedimiento de copulación mediado por cobre o paladio.

20 Se puede producir un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) en donde Y es un enlace directo y R¹ es un grupo carbocíclico o heterocíclico insaturado de 5 a 12 miembros que está sin sustituir o sustituido mediante un procedimiento consistente en tratar un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb) como se ha definido anteriormente con un ácido borónico o éster del mismo de fórmula R¹B(OR¹⁵)₂ en donde R¹⁵ es como se ha definido antes en presencia de un catalizador de Pd.

25 Se puede producir un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) en donde Y es -C(O)NH-(CH₂)_n- por un procedimiento consistente en tratar un compuesto de fórmula (IIIc) o (IIId):



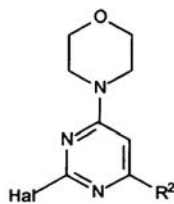
IIIc



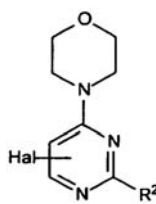
IIId

con una amina de fórmula R¹-(CH₂)_n-NH₂ en un solvente inerte en presencia de Me₃Al.

30 Cuando la reacción de copulación cruzada de Suzuki mediada por paladio es la penúltima etapa, esa etapa puede consistir en producir un compuesto intermediario de fórmula (IIc) o (IIId):



IIc

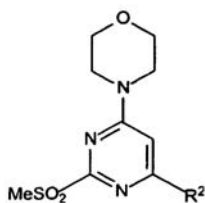


IIId

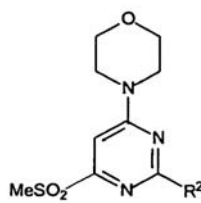
5 donde R^2 es como se ha definido anteriormente y Hal es un halógeno, por tratamiento de un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb) como se ha definido anteriormente con un ácido borónico o éster del mismo de fórmula $R^2B(OR^{15})_2$, en donde R^2 es como se ha definido anteriormente y cada R^{15} es H o alquilo C_1-C_6 , o los dos grupos OR^{15} forman, junto con el átomo de boro al que están unidos, un grupo éster pinacolato boronato, en presencia de un catalizador de Pd.

10 Los compuestos intermediarios de las fórmulas (IIc) y (IIId) pueden convertirse en una pirimidina de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en donde Y es un enlace directo y R^1 es un grupo $-NR^3R^4$ como se ha definido anteriormente mediante un procedimiento consistente en tratar un compuesto de fórmula (IIc) o (IIId) como se ha definido anteriormente, típicamente un compuesto de fórmula (IIId) en donde Hal está unido en la posición 6 del anillo, con una amina de fórmula HNR^3R^4 en un solvente a temperatura elevada.

15 Cuando la copulación cruzada de Suzuki es la penúltima etapa, esa etapa puede incluir alternativamente la producción de un compuesto intermediario de fórmula (IIe) o (IIf):

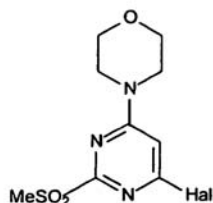


IIe

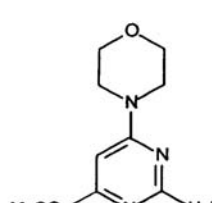


IIIf

donde R^2 es como se ha definido anteriormente, tratando un compuesto de la siguiente fórmula (IIIe) o (IIIf):



IIIe

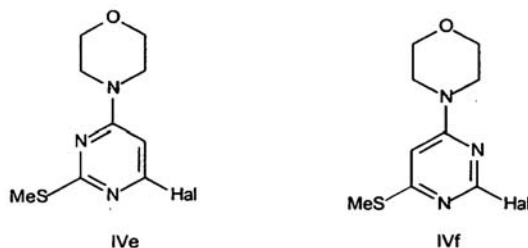


IIIIf

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

25 Los compuestos intermediarios de las fórmulas (IIe) y (IIIf) pueden convertirse en una pirimidina de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en donde Y es un enlace directo y R^1 es un grupo $-NR^3R^4$ como se ha definido anteriormente mediante un procedimiento consistente en tratar un compuesto de fórmula (IIe) o (IIIf), típicamente un compuesto de fórmula (IIe), con una amina de fórmula HNR^3R^4 en un solvente a elevada temperatura.

30 Se puede producir un compuesto de fórmula (IIIe) o (IIIIf) mediante un procedimiento consistente en oxidar un compuesto de la siguiente fórmula (IVe) o (IVf):



Se puede realizar la oxidación por cualquier método adecuado para convertir un grupo -S- en $-S(O)_2-$.

5 Se ha visto en pruebas biológicas que los compuestos de la presente invención son inhibidores de la PI3 kinasa. Los compuestos son selectivos para las PI3 kinasas de la clase Ia con respecto a la clase Ib. En general, los compuestos son selectivos para la isoforma p110 δ , por ejemplo p110 δ con respecto a p110 γ .

10 Se puede usar, por lo tanto, un compuesto de la presente invención como inhibidor de la PI3 kinasa, en particular de una PI3 kinasa de la clase Ia. Por consiguiente, la invención proporciona además un compuesto de la presente invención según se ha definido anteriormente para uso en el tratamiento del cáncer, de trastornos inmunes, de la enfermedad cardiovascular, de la infección vírica, de la inflamación, de trastornos metabólicos/endocrinos o de trastornos neurológicos. Dichas enfermedades y trastornos son discutidos por Drees et al. en Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14(5): 703-732. Como ejemplos de trastornos metabólicos/endocrinos, se incluyen la diabetes y la obesidad. Como ejemplos de cánceres para cuyo tratamiento se pueden usar los presentes compuestos, se incluyen la leucemia, los tumores cerebrales, el cáncer renal, el cáncer gástrico y el cáncer de piel, vejiga, mama, útero, pulmón, colon, próstata, ovario y páncreas.

15 Se puede usar un compuesto de la presente invención como inhibidor de la PI3 kinasa. Se puede tratar así a un paciente humano o animal que sufre de un trastorno inmune, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, un trastorno metabólico/endocrino o un trastorno neurológico mediante un método consistente en la administración al mismo de un compuesto de la presente invención según se ha definido anteriormente. La condición del paciente puede de este modo mejorar o resultar aliviada.

20 Se puede administrar un compuesto de la presente invención en una variedad de formas de dosificación, por ejemplo por vía oral, tal como en forma de tabletas, cápsulas, tabletas revestidas de azúcar o de película o soluciones o suspensiones líquidas, o parenteralmente, por ejemplo intramuscular, intravenosa o subcutáneamente. El compuesto puede ser, por lo tanto, administrado por inyección o infusión.

25 La dosificación depende de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso y la condición del paciente y la vía de administración. Las dosificaciones diarias pueden variar dentro de amplios límites y se ajustarán a los requerimientos individuales en cada caso particular. Típicamente, sin embargo, la dosificación adoptada para cada vía de administración cuando se administra un solo compuesto a adultos humanos es de 0,0001 a 50 mg/kg, más comúnmente de 0,001 a 10 mg/kg, de peso corporal, por ejemplo de 0,01 a 1 mg/kg. Dicha dosificación puede ser administrada, por ejemplo, de 1 a 5 veces al día. Para inyección intravenosa, una dosis diaria adecuada es de 30 0,0001 a 1 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,0001 a 0,1 mg/kg de peso corporal. Se puede administrar una dosificación diaria como una sola dosificación o según un protocolo de dosis divididas.

35 Se formula un compuesto de la invención para uso como composición farmacéutica o veterinaria que también incluye un soporte o diluyente aceptable desde el punto de vista farmacéutico o veterinario. Se preparan típicamente las composiciones siguiendo métodos convencionales y se las administra en una forma adecuada desde el punto de vista farmacéutico o veterinario. Se puede administrar el compuesto en cualquier forma convencional, por ejemplo como sigue:

40 A) Oralmente, por ejemplo como tabletas, tabletas revestidas, grageas, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones líquidas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden ser preparadas según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo consistente en agentes edulcorantes, agentes 45 saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con objeto de obtener preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables.

50 Las tabletas contienen el principio activo en mezcla con excipientes no tóxicos y farmacéuticamente aceptables adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz, almidón de patata, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz, ácido 55

algínico, alginatos o glicolato de sodio y almidón; agentes ligantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia; agentes lubricantes, por ejemplo sílice, estearato de magnesio o de calcio, ácido esteárico o talco; mezclas efervescentes; tintes; edulcorantes; y agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbatos o sulfato de laurilo. Las tabletas pueden estar sin revestir o pueden ser revestidas por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción mantenida a lo largo de un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal, tal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo. Dichas preparaciones pueden ser fabricadas de un modo conocido, por ejemplo por medio de procedimientos de mezcla, granulación, fabricación de tabletas, revestimiento con azúcar o revestimiento con película.

Las formulaciones para uso oral pueden también presentarse como cápsulas de gelatina duras, donde el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas, donde el principio activo está presente tal cual o mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfáticos naturales, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán.

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

Se puede formular la suspensión oleosa suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico.

Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para obtener una preparación oral palatable. Estas composiciones pueden ser conservadas por adición de un antioxidante, tal como el ácido ascórbico. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Son ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y de agentes suspensores adecuados los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida, o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión puede contener también agentes edulcorantes y saborizantes. Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, sorbitol o sacarosa. En particular, un jarabe para pacientes diabéticos puede contener como soportes sólo productos, por ejemplo sorbitol, que no se metabolicen a glucosa o que sólo se metabolicen en una cantidad muy pequeña a glucosa.

Dichas formulaciones pueden contener también un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes.

B) Parenteralmente, ya sea subcutánea, o intravenosa, o intramuscular, o intraesternalmente, o por técnicas de infusión, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles. Esta suspensión puede ser formulada según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados antes mencionados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol.

Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados, están el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como solvente

o medio de suspensión. Con este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran un uso en la preparación de inyectables.

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

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

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

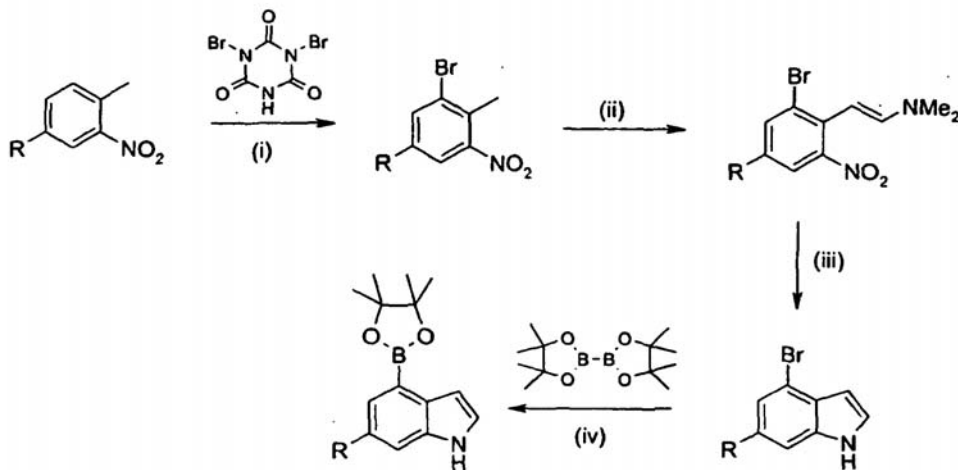
Se describirá aún más la invención en los Ejemplos siguientes:

EJEMPLOS

Procedimientos sintéticos generales

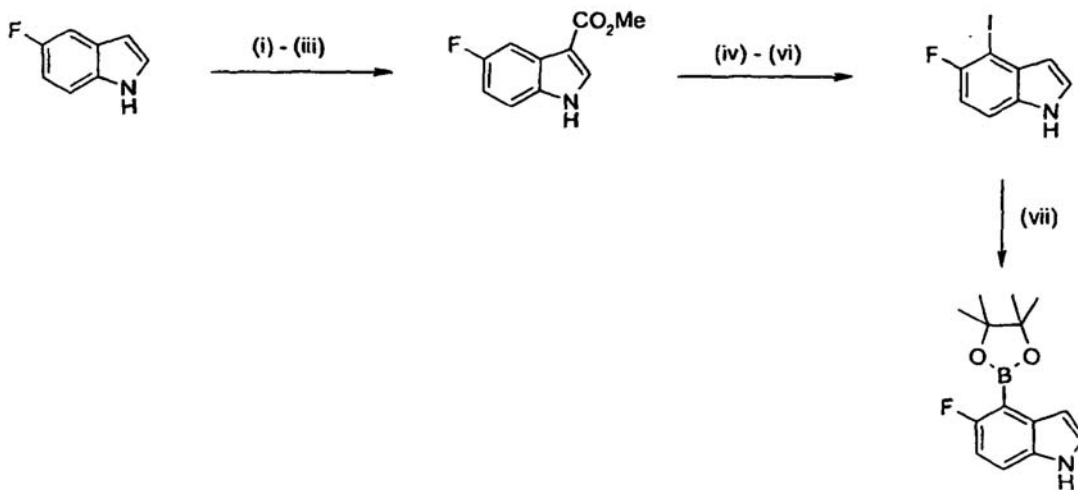
Se hace referencia a los siguientes esquemas generales 1 a 8 en los Ejemplos de Referencia y Ejemplos siguientes:

Esquema 1



Condiciones: (i) H₂SO₄, 21 h. (ii) Dioxano, DMF-DMA, 80°C, 24 h, 90°, 16 h. (iii) MeOH-THF, Niquel Raney®, NH₂NH₂.H₂O, TA, 40 min. (iv) DMSO, KOAc, Pd(dppf)₂Cl₂ 80°C.

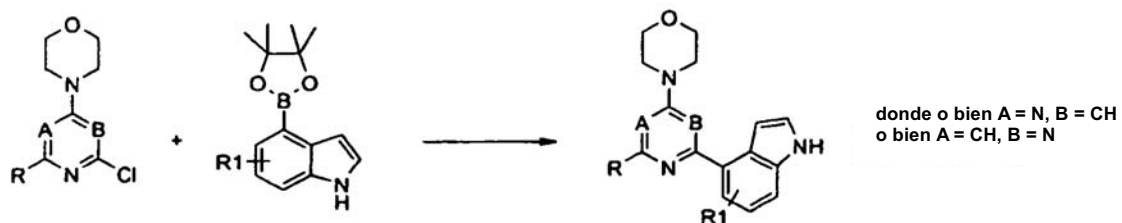
Esquema 2



Condiciones: (i) DMF, TFAA, 0°C. (ii) NaOH ac. 10%, 100°C, 1h. (iii) MeOH, H₂SO₄, 65°C, 18 h. (iv) TI(OCOCF₃)₃,

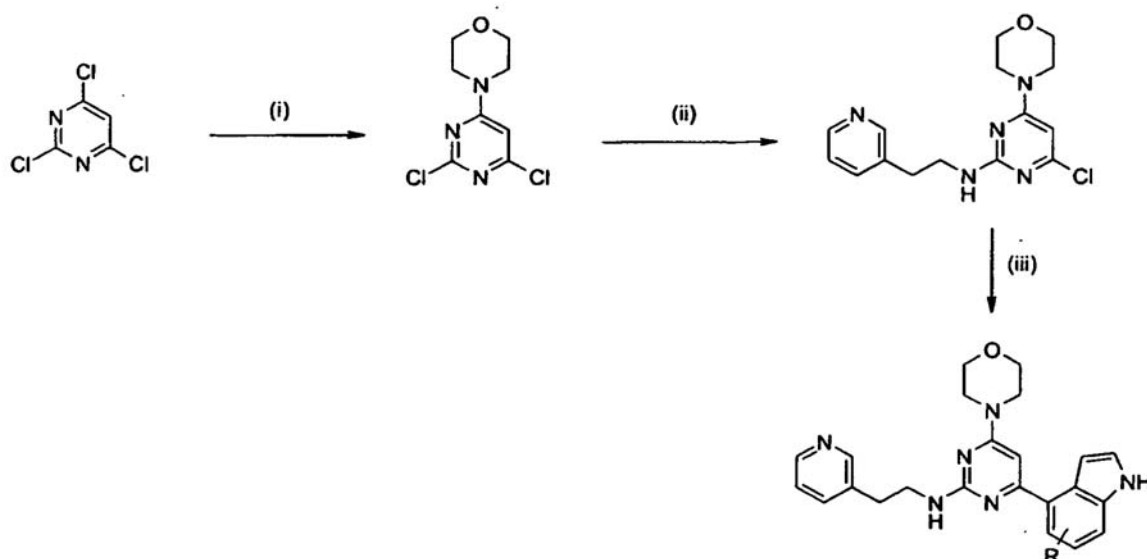
TFA, TA, 2 h. (v) H₂O, KI, TA. (vi) MeOH, NaOH ac. 40%, 65°C, 2 h. (vii) pinacol borano, Et₃N, Dioxano, Pd(OAc)₂, bis(ciclohexil)fosfino-2-bifenilo, 80°C, 30 min.

Esquema 3

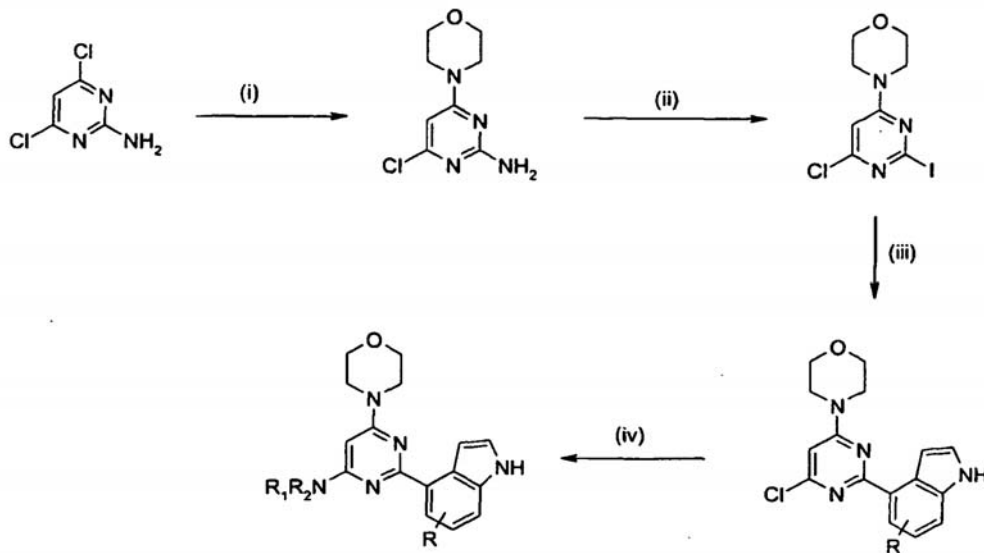


5

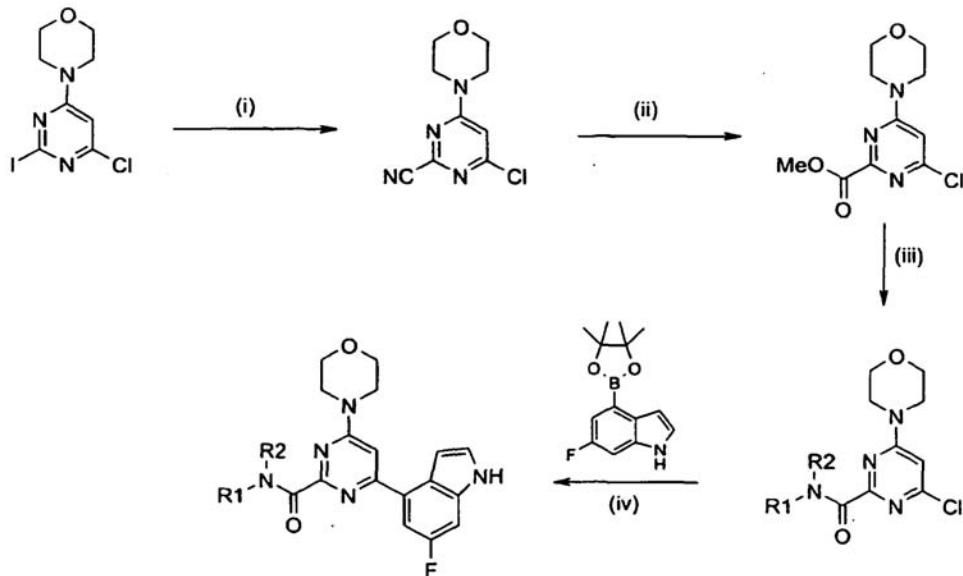
Esquema 4



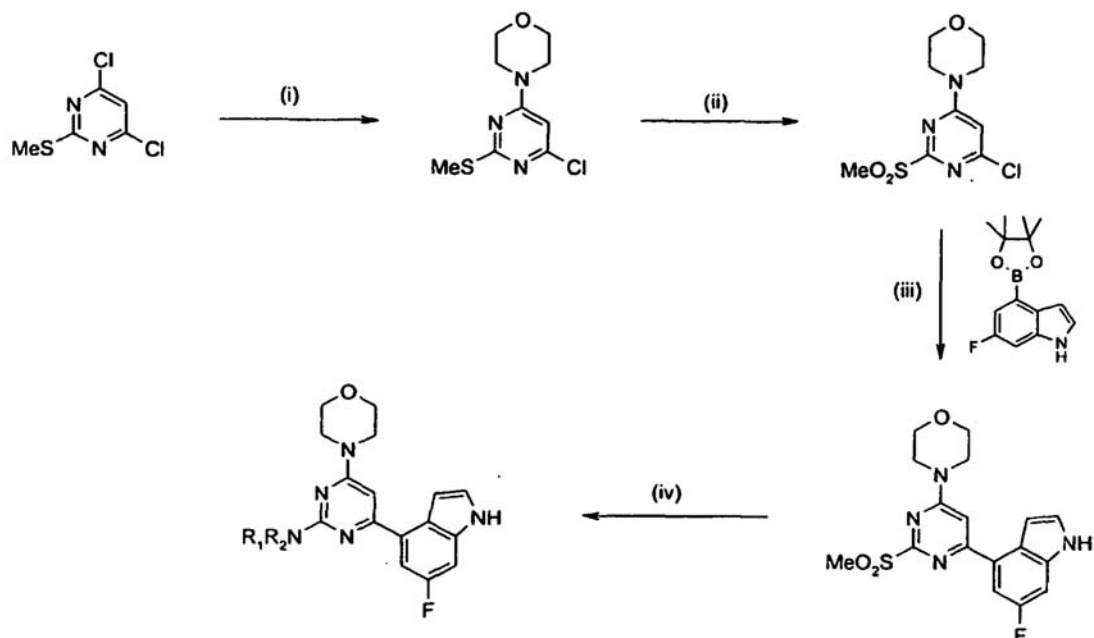
Condiciones: (i) morfolina, DIPEA, dioxano, 0°C→TA, 24 h. (ii) 3-(2-aminoetil)piridina, DIPEA, dioxano, TA→70°C, 40 h. (iii) éster boronato, PdCl₂(PCy₃)₂, K₃PO₄, dioxano, microondas 125°C, 30 - 90 minutos.

Esquema 5

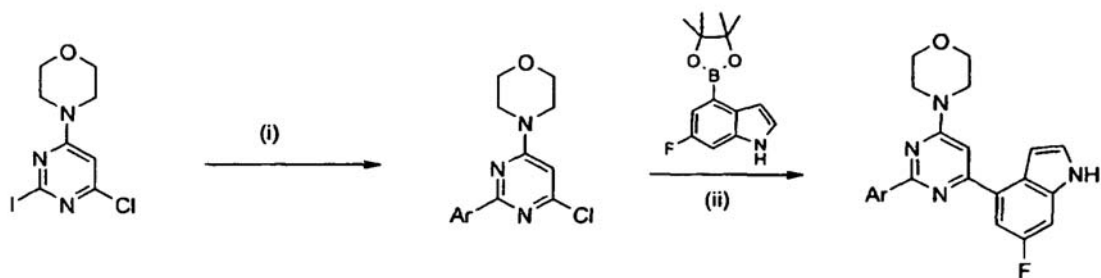
- 5 Condiciones: (i) morfolina, Et₃N, MeOH, 65°C, 18 h. (ii) nitrito de isoamilo, CH₂l₂, CuI, THF, 67°C, 1 h. (iii) copulación de Suzuki, (iv) R¹R²NH, NMP, 150°C, 18 h.

Esquema 6

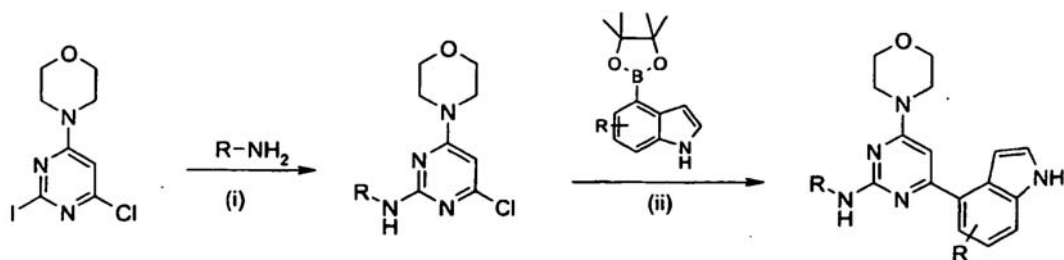
- 10 Condiciones: (i) Pd₂(dba)₃, dppf, Zn, Zn(CN)₂, DMA, 120°C, 45 min. (ii) HCl, MeOH, 65°C, 3 h. (iii) R¹R²NH, tolueno, Me₃Al, 0°C→TA, 16 h. (iv) copulación de Suzuki.

Esquema 7

Condiciones: (i) morfolina, THF, DIPEA, 60°C, 18 h. (ii) Oxone®, Bu₄NHSO₄, DCM, TA, 18 h. (iii) éster boronato, PdCl₂(PCy₃)₂, K₃PO₄, dioxano, microondas, 125°C, 10 minutos. (iv) R¹R²NH, dioxano, microondas, 150°C, 1 hora.

Esquema 8

5
Condiciones: (i) ArB(OH)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, CH₃CN-H₂O, Na₂CO₃, microondas, 140°C, 45 minutos. (ii) éster boronato de indol, PdCl₂(PCy₃)₂, K₃PO₄, dioxano, microondas, 125°C, 15 minutos.

Esquema 9

10
Condiciones: (i) R = alifático: CuI, K₃PO₄, etilenglicol, i-propanol, 80°C, 18 h; R = aromático: Pd₂(dba)₃, NaO^tBu, DPPF, tolueno, TA 16 h o Pd₂(dba)₃, NaO^tBu, Xantphos, dioxano, TA, 4 días. (ii) Condiciones de Suzuki.

Detalles experimentales generales:

Espectrometría de RMN

- 5 Se obtuvieron los espectros de RMN en un espectrómetro Varian Unity Inova 400 con una sonda de resonancia triple de detección inversa de 5 mm que operaba a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DRX 400 con una sonda TXI de resonancia triple de detección inversa de 5 mm que operaba a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance DPX 400 con una sonda de autoajuste dual $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ de 5 mm que operaba a 400 MHz para ^1H o en un espectrómetro Bruker Avance DPX 300 con una sonda de frecuencia dual de 5 mm estándar que operaba a 300 MHz. Se dan las desviaciones en ppm en relación al tetrametilsilano @ 303K.

Purificación por cromatografía en columna:

- 15 Se purificaron los compuestos purificados por cromatografía en columna usando gel de sílice o cartucho de Isolute® o cartucho de Redisep®, eluyendo con gradientes de 100-0 a 0-100% de ciclohexano/EtOAc, o de 100-0 a 0-100% de pentano/EtOAc o de 100-0 a 70-30% DCM/MeOH (con o sin adición de NH_3 al 0,1%). 'Gel de sílice' se refiere a gel de sílice para cromatografía, de 0,035 a 0,070 mm (de 220 a 440 mallas) (v.g. gel de sílice Fluka 60), y una presión de nitrógeno aplicada de hasta 10 p.s.i. aceleró la elución de la columna. Cuando se utilizó cromatografía en capa fina (TLC), se refiere a TLC en gel de sílice usando placas, típicamente gel de sílice de 3 × 6 cm sobre placas de láminas de aluminio, con un indicador fluorescente (254 nm) (v.g. Fluka 60778).

Purificación por HPLC preparatoria:

- 25 Se purificaron los compuestos purificados por HPLC preparatoria usando o bien las condiciones A: columna de Fenilo Prep Waters XBridge (columna de 150 × 19 mm de d.i. con 5 μm de tamaño de partícula, detección PDA/MS, flujo de 21,25 ml/min), eluyendo con gradientes de 95-5% a 5-95% de agua/acetonitrilo que contenía un 0,1% de dimetiletilamina; o bien las condiciones B: columna de fase invertida C18 (columna Genesis de 100 × 22,5 mm de d.i. con 7 μm de tamaño de partícula, o una columna de Fenilo-Hexilo (columna Gemini de 250 × 21,2 mm de d.i. con 5 μm de tamaño de partícula, detección UV a 230 ó 254 nm, flujo de 5-20 mL/min), detección UV a 230 ó 254 nm, flujo de 5-15 mL/min), eluyendo con gradientes de 100-0% a 0-100% de agua/acetonitrilo o agua/MeOH que contenía un 0,1% de TFA o agua/acetonitrilo que contenía un 0,1% de ácido fórmico. Al utilizar las condiciones B, se liberó la base libre repartiendo entre EtOAc y una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la capa orgánica (MgSO_4) y se concentró a vacío. Alternativamente, se liberó la base libre pasando a través de un cartucho Isolute® SCX-2, eluyendo con NH_3 en metanol.

Método general usado para la desprotección del BOC:

- 40 Se añadió a una solución de BOC-aminopirimidina en DCM TFA y se agitó la solución resultante a TA durante 30-180 min. Se diluyó la mezcla resultante con agua y se extrajo después con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO_4 o Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío y se purificaron luego por HPLC preparatoria o por cromatografía en columna, para obtener el producto deseado. Alternativamente, se cargó la mezcla de reacción en un cartucho Isolute® SCX-2, se lavó con MeOH y se eluyó después con NH_3 2 M en MeOH. Se purificó entonces el residuo resultante por HPLC preparatoria o por cromatografía en columna, para obtener el producto deseado.

Abreviaturas usadas en la sección experimental:

- ac. = acuoso
 BOC = t-Butoxicarbonilo
 50 s amp. = singlete amplio (RMN)
 Cs_2CO_3 = carbonato de cesio
 d = doblete (RMN)
 DCM = diclorometano
 DIPEA = diisopropiletilamina
 55 DMA = dimetilacetamida
 DMAP = dimetilaminopiridina
 DME = dimetoxietano
 DMF = dimetilformamida
 DMSO = sulfóxido de dimetilo
 60 eq. = equivalentes
 EtOAc = acetato de etilo
 EtOH = etanol
 h = hora(s)
 HATU = Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

	HCl = ácido clorhídrico
	H ₂ O = agua
	HPLC = cromatografía líquida de alta presión
	AMI = alcohol metilado industrial
5	iPrOH = isopropanol
	LCMS = cromatografía líquida espectrometría de masas
	M = molar
	m = multiplete (RMN)
10	MeOH = metanol
	mg = miligramo
	MgSO ₄ = sulfato de magnesio
	min = minuto(s)
	mL = mililitro
15	Na ₂ CO ₃ = carbonato de sodio
	NaHCO ₃ = hidrógeno carbonato de sodio
	NaOH = hidróxido de sodio
	Na ₂ SO ₄ = sulfato de sodio
	RMN = resonancia magnética nuclear
20	c = cuartete (RMN)
	Rt = tiempo de retención
	TA = temperatura ambiente
	sat = saturado
	t = triplete (RMN)
25	TFA = ácido trifluoroacético
	THF = tetrahidrofurano
	TLC = cromatografía en capa fina

Ejemplo de Referencia 1: Formación de éster boronato

30 Se preparó el éster boronato producto de la etapa final del esquema 1 anterior como sigue. Se añadieron a una solución de haluro (1 eq.) y bis(pinacolato)diboro (1,3 eq.) en DMSO KOAc (3 eq.) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (0,05 eq.). Se calentó la mezcla a 90°C hasta completarse la reacción. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y H₂O. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con H₂O y solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. Se purificó entonces el residuo resultante por cromatografía en columna.

Ejemplo de Referencia 2: Copulación de Suzuki

40 Se realizó la copulación de Suzuki representada en términos generales en el esquema 3 anterior usando una de las tres estrategias sintéticas siguientes:

Método A.

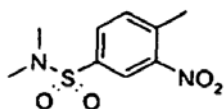
45 Se calentó una mezcla de 2-cloropirimidina (1 eq.), Cs₂CO₃ (1,5 eq.), éster boronato de indol (1,2 eq.) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0,05 eq.) en dioxano/agua (3:1) a 125°C durante 10-30 min en un reactor de microondas (sintetizador Smith). Se diluyó la mezcla resultante con agua y se extrajo luego con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtraron y se concentraron y se purificaron después por HPLC preparatoria o por cromatografía en columna, para obtener el producto deseado.

Método B.

50 Se calentó una mezcla agitada de cloropirimidina (1 eq.), éster boronato de indol (1,4 eq.) y PdCl₂(PCy₃)₂ (0,02 eq.) en K₃PO₄ (0,5 ml de una solución acuosa 1,27 M) y dioxano (1,0 mL) a 125°C en un microondas durante 15 min. Se purificó el producto por captura y liberación usando un cartucho Isolute SCX-2, seguido de cromatografía instantánea, para obtener el producto deseado.

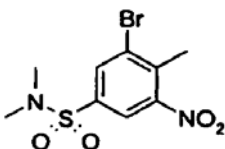
Método C.

60 Se calentó una mezcla de cloropirimidina (1 eq.), Na₂CO₃ acuoso 1M (3 eq.), éster boronato de indol (1,8 eq) y diclorobis(trifenilfosfino)paladio (II) (0,05 eq.) en acetonitrilo durante 30-60 minutos en un reactor de microondas a 140°C. Se repartió la mezcla entre agua y diclorometano y se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución salina saturada, se separaron y se secaron (MgSO₄). Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna para obtener el compuesto deseado.

Ejemplo de Referencia 3: 4-*N,N*-Trimetil-3-nitrobenzenosulfonamida

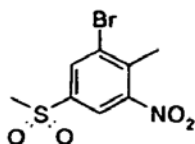
Se añadió a una solución de dimetilamina en H₂O (40% p/p, 15,0 mL, 120 mmol) a 0°C una solución de cloruro de 4-metil-3-nitrobenzenosulfonilo (9,42 g, 40 mmol) en DCM (60 mL) a lo largo de 30 min. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 min antes de dejarla calentar hasta la TA y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O (100 mL) y DCM (40 mL) y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con agua, HCl (ac., 0,1 M) y solución salina saturada antes de secarla sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad, para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (9,13 g, 94%).

[M + H]⁺ 244,9.

Ejemplo de Referencia 4: 3-Bromo-4-*N,N*-trimetil-5-nitrobenzenosulfonamida

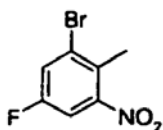
Se añadió a una solución de 4-*N,N*-trimetil-3-nitro-benzenosulfonamida (8,57 g, 34,7 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (80 mL) 1,3-dibromo[1,3,5]triazinano-2,4,6-triona (5,97 g, 20,8 mmol) y se agitó la mezcla de reacción naranja a TA durante 16 h. Se añadieron otros 2 g de 1,3-dibromo[1,3,5]triazinano-2,4,6-triona y se continuó agitando durante 5 h. Se vertió entonces la mezcla de reacción sobre hielo y agua y se agitó durante 15 min. Se filtró el sólido lechoso/blanco resultante y se lavó con H₂O antes de disolverlo en EtOAc. Se seco la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (10,41 g, 93%).

[M + H]⁺ 323,1 (⁷⁹Br) 325,0 (⁸¹Br).

Ejemplo de Referencia 5: 1-Bromo-5-metanosulfonil-2-metil-3-nitrobenzeno

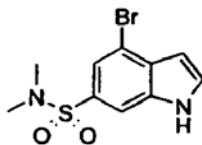
Preparado según el método usado en la preparación de 3-bromo-4-*N,N*-trimetil-5-nitrobenzenosulfonamida utilizando 4-metanosulfonil-1-metil-2-nitrobenzeno en lugar de 4-*N,N*-trimetil-3-nitrobenzenosulfonamida. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (17,0 g, 85%).

[M + H]⁺ 294,1 (⁷⁹Br) 296,0 (⁸¹Br).

Ejemplo de Referencia 6: 1-Bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzeno

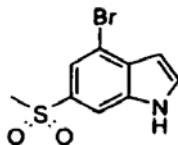
Preparado según el método usado en la preparación de 3-bromo-4-*N,N*-trimetil-5-nitrobenzenosulfonamida utilizando 4-fluoro-1-metil-2-nitrobenzeno en lugar de 4-*N,N*-trimetil-3-nitrobenzenosulfonamida. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (68,0 g, 79%).

RMN δ_H (300 MHz, CDCl₃) 2,59 (s, 3H), 7,50 (dd, J = 2,8, 7,6, 1H) y 7,58 (dd, J = 2,9, 7,4, 1H).

Ejemplo de Referencia 7: Dimetilamida del ácido 4-bromo-1H-indol-6-sulfónico

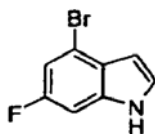
Se añadió a una solución de 3-bromo-4-*N,N*-trimetil-5-nitrobenzenosulfonamida (9,15 g, 28,3 mmol) en dioxano (60 mL) DMF-DMA (11,3 mL, 84,9 mmol). Se calentó la mezcla de reacción de color rojo intenso a 80 °C durante 24 h, seguido de calentamiento a 90 °C durante 16 h. Se enfrió la mezcla a TA y se concentró al 50% del volumen, se vertió en H₂O y se extrajo en EtOAc. Se aisló la capa orgánica y se lavó con H₂O y luego con solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad, para obtener 3-bromo-4-(2-dimetilaminovinil)-*N,N*-dimetil-5-nitrobenzenosulfonamida como un sólido rojo (10,4 g, 91%). Se añadió a una suspensión de la amida (10,4 g, 25,7 mmol) y níquel Raney® (suspensión en H₂O, 20 mL) en MeOH:THF (1:1, 200 mL) monohidrato de hidrazina (1,9 mL, 38,6 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a TA durante 40 min. Se filtró entonces la mezcla de reacción a través de Celite y se lavó la torta del filtro con EtOAc y H₂O. Se aisló la capa acuosa y se extrajo después con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con H₂O, seguida de solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron luego a sequedad. Se purificó el sólido rosa resultante por cromatografía en columna y se recristalizó a continuación con *i*PrOH y EtOH, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (3,5 g, 41%).

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

Ejemplo de Referencia 8: 4-Bromo-6-metanosulfonil-1H-indol

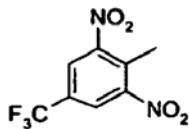
Preparado según el método usado en la preparación de dimetilamida del ácido 4-bromo-1H-indol-6-sulfónico utilizando 1-bromo-5-metanosulfonil-2-metil-3-nitrobenzeno en lugar de 3-bromo-4-*N,N*-trimetil-5-nitrobenzenosulfonamida. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (1,8 g, 76%).

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) y 9,34 (s amp., 1H).

Ejemplo de Referencia 9: 4-Bromo-6-fluoro-1H-indol

Preparado según el método usado en la preparación de dimetilamida del ácido 4-bromo-1H-indol-6-sulfónico utilizando 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzeno en lugar de 3-bromo-4-*N,N*-trimetil-5-nitrobenzenosulfonamida. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (6,06 g, 33%).

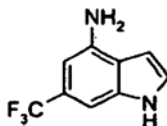
RMN δ_H (300 MHz, CDCl₃) 6,57 (t aparente, J = 2,7, 1H), 7,04 (dd, J = 2,1, 9,1, 1H), 7,12 (dd, J = 2,1, 9,1, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H) y 8,25 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 10: 2-Metil-1,3-dinitro-5-trifluorometilbenzeno

Se añadió a una solución de 4-metilbenzotrifluoruro (9,51 g, 59,4 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (120 mL) nitrato de potasio (15,0 g, 0,149 mol) y se agitó la mezcla resultante a TA durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en hielo y agua y se extrajo después en EtOAc. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con H₂O y solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad, para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (13,84 g, 93%).

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

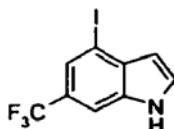
Ejemplo de Referencia 11: 6-Trifluorometil-1H-indol-4-ilamina



Preparado según el método usado en la preparación de dimetilamida del ácido 4-bromo-1H-indol-6-sulfónico utilizando 2-metil-1,3-dinitro-5-trifluorometilbenceno en lugar de 3-bromo-4,N,N-trimetil-5-nitrobenzenosulfonamida. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (10,7 g, 99%).

[M + H]⁺ 201,1.

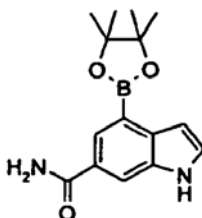
Ejemplo de Referencia 12: 4-Yodo-6-trifluorometil-1H-indol



Se añadió a una suspensión de 6-trifluorometil-1H-indol-4-ilamina (10,7 g, 53,4 mmol) en HCl (ac., 15%, 240 mL) una solución de nitrito de sodio (5,52 g, 80,1 mmol) en H₂O (10 mL) lentamente a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h antes de añadir una solución de tetrafluoroborato de sodio (23,5 g, 0,214 mol) en H₂O (30 mL). Después de agitar durante 15 min, se recogió el precipitado resultante por filtración y se lavó con una solución de tetrafluoroborato de sodio (ac., sat) antes de disolver en acetonitrilo (100 mL). Se añadió esta solución lentamente a una suspensión de yoduro de sodio (24,0 g, 0,160 mol) en acetonitrilo (100 mL) y se agitó la mezcla a TA durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción al 30% del volumen y se repartió entre EtOAc y H₂O. Se aisló la capa orgánica y se lavó después sucesivamente con tiosulfato de sodio, H₂O y solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. Se purificó el aceite marrón resultante por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (9,77 g, 59%).

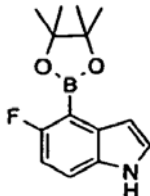
[M - H]⁻ 310,1.

Ejemplo de Referencia 13: Amida del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-carboxílico



Se trató una solución de 4-bromo-1H-indol-6-carbonitrilo (1 g, 4,50 mmol) en metanol (10 mL) con peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (2,7 mL, 4,95 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (5 mL) y se calentó después a 40°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se trató con agua y se enfrió en un baño de hielo. Se recogió el precipitado resultante por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío, para obtener amida del ácido 4-bromo-1H-indol-6-carboxílico (1,05 g, 97%), que se transformó en el éster borónico del título por el método general (Esquema 1) (0,80 g, 67%).

RMN δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 1,35 (s, 12H), 6,78 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,94-7,97 (m, 2H), 8,06 (s, 1H) y 11,40 (s amp., 1H).

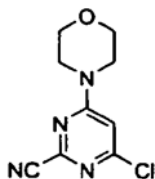
Ejemplo de Referencia 14: 5-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

Se trató una solución de 5-fluoroindol (5 g, 37,0 mmol) en DMF (40 mL) a 0°C con anhídrido trifluoroacético (6,1 mL, 42,6 mmol). Después de 30 min, se vertió la reacción en agua y se recogió el precipitado resultante por filtración, se lavó con agua y se secó luego a vacío. Se disolvió entonces el sólido en NaOH acuoso al 10% (200 mL) y se calentó a reflujo durante 1 h. Se enfrió luego la mezcla de reacción, se lavó con diclorometano y se acidificó con HCl acuoso. Se recogió el precipitado blanco resultante por filtración, se lavó con agua, se recogió en diclorometano, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío. Se disolvió el material resultante (5 g, 75%) en metanol (80 mL) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (2 mL) y se calentó después a reflujo durante la noche. Se enfrió la reacción y se recogió el precipitado resultante, se lavó con agua y se evaporó a vacío, para obtener éster metílico del ácido 5-fluoro-1H-indol-3-carboxílico como un sólido de color melocotón (4,5 g, 83%).

Se añadió una solución de tris(trifluoroacetato) de talio (8,45 g, 15,6 mmol) en TFA (35 mL) a una solución de éster metílico del ácido 5-fluoro-1H-indol-3-carboxílico (2 g, 10,4 mmol) en TFA (10 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se suspendió el residuo resultante en agua (25 mL) antes de tratarlo con una solución de yoduro de potasio (5,2 g, 31,3 mmol) en agua (50 mL). Se trató la mezcla de reacción con diclorometano (100 mL) y metanol (5 mL) y se eliminó el precipitado resultante por filtración a través de celita. Se separó la capa orgánica, se lavó sucesivamente con una solución de tiosulfato de sodio y solución salina saturada, se secó después (MgSO₄) y se evaporó a vacío. Se disolvió el material resultante en metanol (60 mL) y se trató con una solución acuosa de NaOH al 40% (60 mL) y se sometió después a reflujo durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se extrajo con DCM/MeOH (proporción 95:5), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a vacío, para obtener un sólido bruto. La purificación por cromatografía en columna dio 5-fluoro-4-yodo-1H-indol como un sólido marrón claro (1,05 g, 39%).

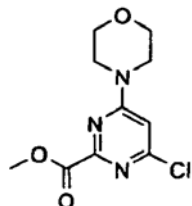
RMN δ_H (300 MHz, CDCl₃) 6,49-6,52 (m, 1H), 6,95 (dt aparente, J = 0,4, 8,6, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H) y 8,35 (s, 1H).

Se trató una solución de 5-fluoro-4-yodo-1H-indol (261 mg, 1,0 mmol) en dioxano (1 mL) con trietilamina (0,2 mL, 1,4 mmol), acetato de paladio (4,5 mg, 0,02 mmol) y bis(ciclohexil)fosfino-2-bifenilo (28 mg, 0,08 mmol) y se calentó después a 80°C. Se añadió una solución de pinacolborano (1 M en THF, 2,66 mL, 2,66 mmol) mediante jeringa. Después de 30 min, se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó luego con agua (10 mL) y DCM (10 mL). Se pasó la mezcla resultante a través de un cartucho de separación de fases y se evaporó la capa del diclorometano a vacío, para obtener el compuesto del título, que fue usado sin mayor purificación.

Ejemplo de Referencia 15: 4-Cloro-6-morfolin-4-ilpirimidino-2-carbonitrilo

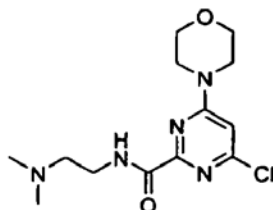
Se añadió a una mezcla de 4-(6-cloro-2-yodopirimidin-4-il)morfolina (2 g, 6,14 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (113 mg, 0,123 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (136 mg, 0,246 mmol), polvo de zinc (48 mg, 0,737 mmol) y cianuro de zinc (433 mg, 3,69 mmol) DMA (20 mL). Se desgasificó la mezcla de reacción y se calentó después a 120°C durante 45 min. Se dejó enfriar a la mezcla de reacción hasta la TA y se diluyó con EtOAc y amoníaco acuoso (33%). Se aisló la capa orgánica, se lavó con solución salina saturada, se secó después (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (910 mg, 66%).

[M]⁺ 224,6.

Ejemplo de Referencia 16: Éster metílico del ácido 4-Cloro-6-morfolin-4-ilpirimidino-2-carboxílico

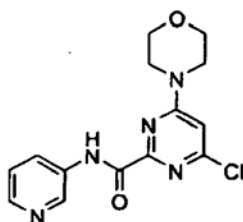
Se disolvió 4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidino-2-carbonitrilo (1 g, 4,46 mmol) en una solución sat. de HCl en MeOH (40 mL) y se calentó a reflujo durante 3 h. Se evaporó el solvente y se disolvió el residuo resultante en DCM y se lavó después con una solución acuosa sat. de NaHCO₃. Se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se concentró a vacío, para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (851 mg, 74%).

[M]⁺ 257,7.

Ejemplo de Referencia 17: (2-Dimetilaminoetil)amida del ácido 4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidino-2-carboxílico

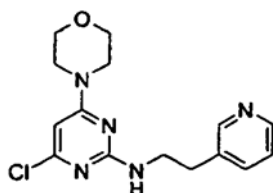
Se añadió a una solución de *N,N*-dimetiletilenamina (128 μL, 1,16 mmol) en tolueno anhidro (8 mL) trimetilaluminio (2 M en tolueno, 0,58 mL, 1,16 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 min. Se añadió éster metílico del ácido 4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidino-2-carboxílico (300 mg, 1,16 mmol) por porciones a 0°C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la TA y se agitó durante 16 h. Se añadió una solución de NaOH (ac., 4 M) gota a gota y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución salina saturada, se secaron (MgSO₄) y se concentraron después a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título como un sólido de color canela (200 mg, 55%).

[M + H]⁺ 314,2.

Ejemplo de Referencia 18: Piridin-3-ilamida del ácido 4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidino-2-carboxílico

Preparado según el método usado en la preparación de (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidino-2-carboxílico utilizando 3-aminopiridina en lugar de *N,N*-dimetiletilenamina. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (55,2 mg, 59%).

[M + H]⁺ 320,2.

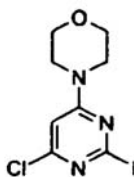
Ejemplo de Referencia 19: (4-Cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-(2-piridin-3-ilet)amina

Se preparó 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolina como se describe en WO2006/060194.

A una solución agitada de 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolina (936 mg; 4,0 mmol) y DIPEA (0,77 ml; 4,4 mmol) en dioxano (10 ml) a 5°C se añadió 3-(2-aminoetil)piridina (0,53 ml; 4,4 mmol). Se retiró el baño refrigerante y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 5 h y se calentó después a 70°C durante 40 h. Se eliminaron los volátiles a vacío y se purificó el residuo por cromatografía instantánea (EtOAc/MeOH 95:5 como eluyente), para obtener el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (963 mg; 75%).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,91 (t, J = 7,2, 2H), 3,57 (t, J = 4,8, 4H), 3,66 (c, J = 7,2, 2H), 3,77 (t, J = 4,8, 4H), 5,00 (s amp., 1H), 5,90 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 7,6 y 4,8, 1H), 7,55 (d, J = 7,6, 1H), 8,49-8,51 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia 20: 4-(6-Cloro-2-yodopirimidin-4-il)morfolina



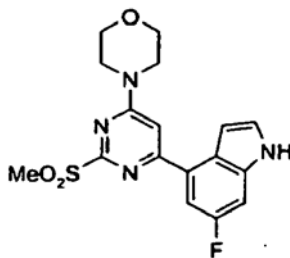
Se preparó 4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-ilamina como se describe en Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.; EN; 59; 1; 2003; 4-8.

Se añadió a una mezcla de 4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-ilamina (200 mg, 0,93 mmol), diyodometano (0,37 mL, 4,59 mmol) y yoduro de cobre (I) (177 mg, 0,93 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) nitrito de isoamilo (0,36 mL, 2,75 mmol). Se enjuagó la mezcla con nitrógeno y se calentó a reflujo durante 1 hora. Se repartió la mezcla de reacción enfriada entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1M. Se lavaron las capas orgánicas con amoníaco acuoso concentrado, seguido de cloruro de amonio acuoso saturado, y se secó ($MgSO_4$). Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (141 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 3,63 (m amp., 4H), 3,78 (t, J = 4,9, 4H), 6,44 (s, 1H).

$[M + H]^+$ 325,95.

Ejemplo de Referencia 21: 6-Fluoro-4-(2-metanosulfonyl-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-1H-indol



Se añadió a una solución agitada de 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina (15,44 g; 79 mmol) y DIPEA (15 ml; 86 mmol) en THF (200 ml) a TA morfolina (7,6 mL; 87 mmol) en una porción (se forma un precipitado blanco espeso en unos cuantos minutos). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante la noche (18 h), tiempo durante el cual se disolvieron todos los sólidos. Se vertió la mezcla de reacción enfriada en agua bien agitada (1,5 L) y se recogió el sólido blanco resultante por filtración, se lavó con agua y se secó, para obtener 4-(6-cloro-2-metilsulfanilpirimidin-4-il)morfolina como un sólido blanco (19,03 g; 98%).

Se añadió a una solución agitada de Oxone® (30,74 g; 50 mmol) y Bu_4NHSO_4 (0,68 g; 2,0 mmol) una solución de 4-(6-cloro-2-metilsulfanilpirimidin-4-il)morfolina (4,91 g; 20 mmol) en CH_2Cl_2 (150 mL). Se agitó la mezcla bifásica vigorosamente durante la noche (18 h), tiempo después del cual se eliminó el CH_2Cl_2 que quedaba a vacío. Se recogió el precipitado resultante por filtración, se lavó con agua y se secó, para obtener 4-(6-cloro-2-metanosulfonylpirimidin-4-il)morfolina como un sólido blanco (4,37 g; 79%).

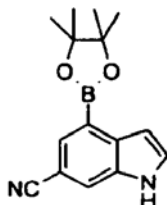
$[M+H]^+$ 278.

Se calentó una mezcla agitada de 4-(6-cloro-2-metanosulfonylpirimidin-4-il)morfolina (1,0 g; 3,6 mmol), 6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (1,13 g; 4,3 mmol), $PdCl_2(PCy_3)_2$ (53 mg; 0,072 mmol), K_3PO_4 (5 ml de una solución acuosa 1,27M; 6,4 mmol) y dioxano (10 ml) a 125°C en un microondas durante 10 min. Se diluyó

la mezcla de reacción con NaHCO_3 sat. (50 ml) y se extrajo con CHCl_3 (2 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 70:30 como eluyente), para obtener un sólido verde. La trituración con metanol y el secado dieron el compuesto del título como un sólido verde claro (724 mg; 53%).

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 3,40 (s, 3H), 3,83-3,86 (m, 8H), 7,04-7,05 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,43 (dd, $J = 10,4$ y $2,4$, 1H), 8,40 (s amp., 1H),

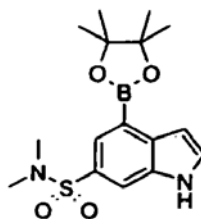
Ejemplo de Referencia 22: 4-(4,4,5,5-Tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-carbonitrilo



Preparado utilizando el método general del Esquema 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco hueso.

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1,40 (s, 12H), 7,12 (m, 1H), 7,46 (t, $J=2,9$, 1H), 7,8 (t, $J=1,1$, 1H), 7,87 (d, $J=1,3$, 1H), 8,42 (s amp., 1H).

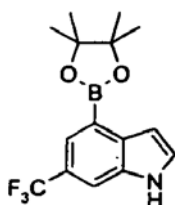
Ejemplo de Referencia 23: Dimetilamida del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-sulfónico



Preparado utilizando el método general del Esquema 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (1,85 g, 46%).

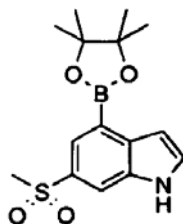
$[\text{M} + \text{H}]^+$ 350,2 (^{10}B) 351,2 (^{11}B).

Ejemplo de Referencia 24: 4-(4,4,5,5-Tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-6-trifluorometil-1H-indol



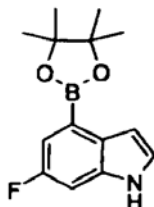
Preparado utilizando el método general del Esquema 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,37 g, 92%).

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

Ejemplo de Referencia 25: 6-Metanosulfonil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

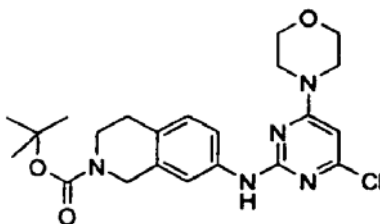
5 Preparado utilizando el método general del Esquema 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (2,4 g, 51%).

RMN δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1,36 (s, 12H), 3,18 (s, 3H), 6,87 (m, 1H), 7,73 (t aparente, J = 2,5, 1H), 7,85 (d, J = 1,5, 1H), 8,07 (dd, J = 1,0, 1,5, 1H) y 11,73 (s amp., 1H).

Ejemplo de Referencia 26: 6-Fluoro-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

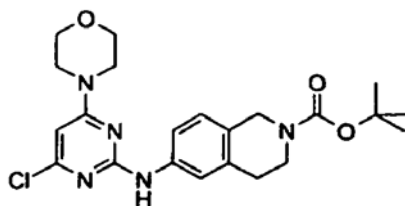
15 Preparado utilizando el método general del Esquema 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (4,6 g, 61%).

RMN δ_H (300 MHz, CDCl₃) 1,39 (s, 12H), 7,02 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 2,4, 9,9, 1H) y 8,16 (s, 1H).

Ejemplo de Referencia 27: Éster terc-butílico del ácido 7-(4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico

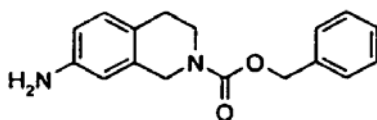
25 Se añadieron a una mezcla de 4-(6-cloro-2-yodopirimidin-4-il)morfolina (100 mg, 0,307 mmol) y éster terc-butílico del ácido 7-amino-3,4-dihidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico (114 mg, 0,461 mmol) en tolueno anhidro (2 mL) tris(dibencilidenacetona)dipaladio (8 mg, 0,009 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (12 mg, 0,021 mmol) y terc-butóxido de sodio (74 mg, 0,768 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción y se purgó con argón, se calentó a 30°C durante 20 min y se agitó luego a TA durante 16 h. Se cargó la mezcla de reacción bruta en un cartucho Isolute® SCX-2, se lavó con MeOH y se eluyó después con NH₃ 2 M en MeOH. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título como un vidrio marrón (137 mg, 100%).

30 [M + H]⁺ 446,3.

Ejemplo de Referencia 28: Éster *terc*-butílico del ácido 6-(4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolino-2-carboxílico

5 Se agitó una mezcla de 4-(6-cloro-2-yodopirimidin-4-il)morfolina (1,12 g; 3,4 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 6-amino-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolino-2-carboxílico (1,88 g; 7,6 mmol), NaOBu_t (0,46 g; 4,8 mmol), Pd₂dba₃ (47 mg; 0,051 mmol) y Xantphos (98 mg; 0,17 mmol) en dioxano (40 ml) bajo argón a t.a. durante 4 días. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y solución salina saturada (150 ml) y se extrajo luego en EtOAc (2 × 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía ISCO, para
10 obtener el compuesto del título como un sólido blanco (543 mg; 36%).

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,51 (s, 9H), 2,81-2,84 (m, 2H), 3,60-3,67 (m, 6H), 3,78-3,81 (m, 4H), 4,55 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,0, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0, 1H).

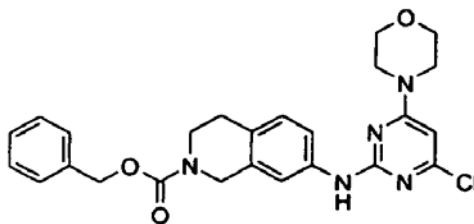
Ejemplo de Referencia 29: Éster bencílico del ácido 7-amino-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolino-2-carboxílico

Se añadió 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (10 ml; 80 mmol) gota a gota a lo largo de 10 min. a H₂SO₄ conc. agitado a 0°C. Se añadió KNO₃ por porciones a lo largo de 5 min. a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante la noche mientras se dejaba que se calentara hasta la t.a. Se apagó la mezcla de reacción vertiéndola sobre agua helada (300 ml) y se alcalinizó con NH₄OH. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (2 x 300 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron. Se disolvió el residuo rojo oscuro en EtOH (400 ml) y se trató con HCl(g) durante 5 min. Se recristalizó el sólido resultante con EtOH, para obtener clorhidrato de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como un sólido de color blanco hueso (4,69 g).
20

Se agitó clorhidrato de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2,57 g) en CH₂Cl₂/ NaHCO₃ sat. durante 40 min. Tras la separación de las capas (frita hidrofóbica), se evaporó el solvente y se disolvió el sólido resultante en EtOH (80 ml), se añadió PtO₂ (112 mg) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Se eliminó el catalizador por filtración y se evaporó el solvente, para obtener 7-amino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como un sólido marrón (1,73 g).
30

Se añadió a una solución agitada de 7-amino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,73 g; 11,7 mmol) y NEt₃ (1,9 ml; 13,6 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a t.a. clorformiato de bencilo (1,8 ml; 12,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 3 h, tiempo después del cual se apagó con NaHCO₃ sat. (30 ml), se separaron las capas (frita hidrofóbica) y se evaporó el solvente. La purificación por cromatografía instantánea dio el compuesto del título como un sólido de color blanco hueso (1,85 g; 56%).
35

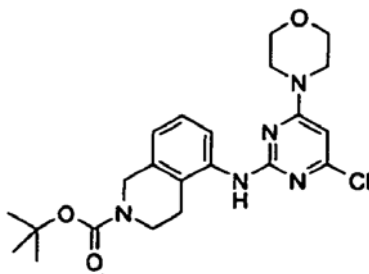
δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2,76 (s amp., 2H), 3,59 (s amp., 2H), 3,71 (s amp., 2H), 4,58 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,43-6,57 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,6, 1H), 7,33-7,42 (m, 5H).
40

Ejemplo de Referencia 30: Éster bencílico del ácido 7-(4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolino-2-carboxílico

Se calentó una solución agitada de éster bencilico del ácido 7-amino-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolino-2-carboxílico (0,85 g; 3,0 mmol), 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolina (0,59 g; 2,5 mmol) y HCl conc. (7 gotas) en dioxano (10 ml) en un microondas a 110°C durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ (40 ml) y se lavó con Na₂CO₃ sat. (40 ml). Se separó la capa orgánica (frita hidrofóbica), se concentró y se purificó por cromatografía instantánea, para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco hueso (430 mg; 36%).

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2,74 (s amp., 2H), 3,52-3,68 (m, 10H), 4,55 (s amp., 2H), 5,11 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 6,76 (s amp., 1H), 7,00 (d, J = 8,0, 1H), 7,25-7,45 (m, 8H).

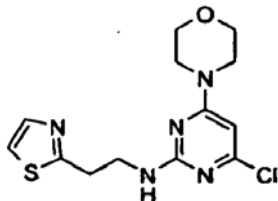
Ejemplo de Referencia 31: Éster terc-butílico del ácido 5-(4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolino-2-carboxílico



Se agitó una mezcla de 4-(6-cloro-2-yodopirimidin-4-il)morfolina (326 mg; 1,0 mmol), éster terc-butílico del ácido 5-amino-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolino-2-carboxílico (323 mg; 1,3 mmol), NaOBu_t (135 mg; 1,4 mmol), Pd₂dba₃ (13,7 mg; 0,015 mmol) y Xantphos (28,9 mg; 0,05 mmol) en dioxano (2,5 ml) bajo argón a 80°C durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y solución salina saturada (20 ml) y se extrajo después en CH₂Cl₂ (2 x 35 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía instantánea (EtOAc/Petróleo 60:40 a 70:30), para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (114 mg).

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,51 (s, 9H), 2,75 (t, J = 6,0, 2H), 3,55-3,58 (m, 4H), 3,69 (t, J = 6,0, 2H), 3,74-3,77 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 6,59 (s amp., 1H), 6,92 (d, J = 8,0, 1H), 7,22 (t, J = 8,0, 1H), 7,75 (d, J = 8,0, 1H),

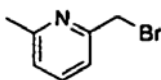
Ejemplo de Referencia 32: (4-Cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-(2-tiazol-2-iletil)amina



Se añadió a una mezcla de 4-(6-cloro-2-yodopirimidin-4-il)morfolina (163 mg, 0,500 mmol) y clorhidrato de 2-tiazol-2-iletilamina (95 mg, 0,575 mmol) en tolueno anhidro (2 mL) se añadieron acetato de paladio (II) (1 mg, 0,005 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (4,5 mg, 0,007 mmol) y terc-butóxido de sodio (134 mg, 1,4 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción y se purgó con argón y se calentó luego a 80°C durante 16 h. Se repartió la mezcla de reacción bruta entre DCM y solución salina saturada. Se aisló la capa orgánica, se secó (MgSO₄) y se concentró después a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (77 mg, 48%).

[M + H]⁺ 326,1.

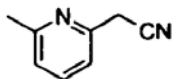
Ejemplo de Referencia 33: 2-Bromometil-6-metilpiridina



Se añadieron a una solución de (6-metilpiridin-2-il)metanol (0,6 g, 4,872 mmol) en DCM (18 mL) trifenilfosfina (1,68 g, 6,405 mmol) y tetrabromuro de carbono (1,97 g, 5,940 mmol) antes de agitar la mezcla resultante a TA durante 3 h. Se concentró entonces la mezcla de reacción bruta a vacío y se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título como un aceite rosa claro (0,47 g, 52%).

$[M + H]^+$ 185,8 (^{79}Br) 187,8 (^{81}Br).

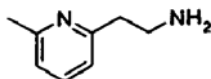
Ejemplo de Referencia 34: (6-Metilpiridin-2-il)acetonitrilo



Se añadieron a una solución de 2-bromometil-6-metilpiridina (0,47 g, 2,526 mmol) en acetonitrilo (25 mL) cianuro de trimetilsililo (0,5 mL, 3,75 mmol) y TBAF (1 M en THF, 3,8 mL, 3,8 mmol) antes de calentar la mezcla resultante a reflujo durante 15 min. Se enfrió la mezcla a TA y se añadió cuidadosamente NH_4OH . Se extrajo la mezcla con EtOAc y se separaron las capas. Se secó la capa orgánica (MgSO_4) y se concentró después a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (0,326 mg, 98%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2,55 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 7,12 (d, $J = 7,7$, 1 H), 7,25 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H) y 7,62 (t aparente, $J = 7,7$ Hz, 1 H).

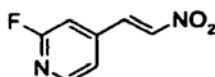
Ejemplo de Referencia 35: 2-(6-Metilpiridin-2-il)etilamina



Se añadió a una solución de (6-metilpiridin-2-il)acetonitrilo (326 mg, 2,467 mmol) en THF anhidro (60 mL) una solución de complejo de borano-sulfuro de dimetilo en THF (2 M, 5,5 mL, 11,0 mmol) gota a gota. Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 2 h y se enfrió después hasta la TA. Se añadieron MeOH y una solución acuosa de HCl (1 M, 3 mL) y se agitó la mezcla a TA durante 30 min. Se cargó la mezcla de reacción bruta en un cartucho de Isolute® SCX-2, se lavó con MeOH y se eluyó luego con NH_3 2 M en MeOH, para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo oscuro (188 mg, 56%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,35 (s amp., 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,89 (t, $J = 6,7$ Hz, 2 H), 3,08 (t, $J = 6,7$ Hz, 2 H), 6,98 (m, 2 H) y 7,49 (t aparente, $J = 7,65$ Hz, 1 H).

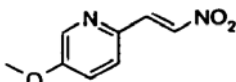
Ejemplo de Referencia 36: 2-Fluoro-4-(2-nitrovinil)piridina



Se suspendieron 2-fluoropiridino-4-carbaldehído (270 mg, 2,158 mmol), nitrometano (140 μL , 2,583 mmol) y trietilamina (600 μL , 4,328 mmol) en DCM (5 mL) y se agitó a TA durante 1 h y se concentró después a vacío, para obtener 1-(2-fluoropiridin-4-il)-2-nitroetanol en forma de aceite. Se redisolvió el 1-(2-fluoropiridin-4-il)-2-nitroetanol bruto en DCM (5 mL) y se trató luego con cloruro de metanosulfonilo (500 μL , 6,46 mmol) y trietilamina (0,94 mL, 6,81 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 20 min y se concentró después a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (198 mg, 55%).

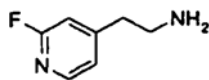
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): μ 7,05-7,06 (m, 1 H), 7,31 (dt, $J = 5,1$, 1,6 Hz, 1 H), 7,64 (d, $J = 13,8$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J = 13,8$ Hz, 1 H) y 8,36 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H).

Ejemplo de Referencia 37: 5-Metoxi-2-(2-nitrovinil)piridina



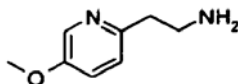
Preparado según el método usado en la preparación de 2-fluoro-4-(2-nitrovinil)piridina utilizando 5-metoxipiridino-2-carbaldehído en lugar de 2-fluoropiridino-4-carbaldehído. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón (248 mg, 54%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 3,92 (s, 3 H), 7,21 (dd, $J = 8,5$, 3,0 Hz, 1 H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,90 (s, 2 H) y 8,37 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H).

Ejemplo de Referencia 38: 2-(2-Fluoropiridin-4-il)etilamina

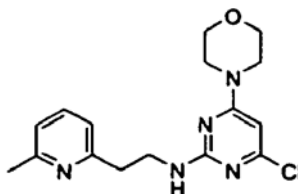
Se añadieron a una solución de 2-fluoro-4-(2-nitrovinil)piridina (198 mg, 1,178 mmol) en THF anhidro (10 mL) a 0°C ácido acético glacial (300 µL) y borohidruro de sodio (160 mg, 4,23 mmol). Se agitó la suspensión resultante a TA durante 17 h y se apagó después por adición de agua. Se pasó la mezcla de reacción bruta a través de un tapón de sílice y se concentró a vacío, para obtener 2-fluoro-4-(2-nitroetil)piridina como un sólido marrón (160 mg, 80%). Se añadieron a una solución de 2-fluoro-4-(2-nitroetil)piridina (160 mg, 0,940 mmol) en MeOH anhidro (10 mL) formiato de amonio (155 mg, 2,458 mmol) y paladio sobre carbón (77 mg) y se agitó la suspensión a TA durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción bruta a través de Celite y se concentró el filtrado a vacío. Se añadieron agua y DCM al residuo y se cargó la suspensión resultante en un cartucho de Isolute® SCX-2, se lavó con MeOH y se eluyó después con NH₃ 2 M en MeOH, para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (59 mg, 45%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,40 (s amp., 2 H), 2,80 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,03 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 6,81 (s, 1 H), 7,04 (d, J = 5,0 Hz, 1 H) y 8,13 (d, J = 5,0 Hz, 1 H),

Ejemplo de Referencia 39: 2-(5-Metoxipiridin-2-il)etilamina

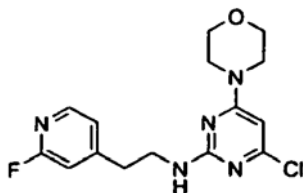
Preparado según el método usado en la preparación de 2-(2-fluoropiridin-4-il)etilamina utilizando 5-metoxi-2-(2-nitrovinil)piridina en lugar de 2-fluoro-4-(2-nitrovinil)piridina. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (220 mg, 81%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,43 (s, 1 H), 3,10 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,40 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,5, 3,0 Hz, 1 H) y 8,14 (d, J = 3,0 Hz, 1 H).

Ejemplo de Referencia 40: (4-Cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-[2-(6-metilpiridin-2-il)etil]amina

Se suspendieron 4-(6-cloro-2-yodopirimidin-4-il)morfolina (102 mg, 0,313 mmol), fosfato de potasio (132 mg, 0,622 mmol), yoduro de cobre (I) (3,1 mg, 0,016 mmol), 2-(6-metilpiridin-2-il)etilamina (51 mg, 0,374 mmol) y etilenglicol (35 µL, 0,627 mmol) en 2-propanol (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentaron a 80°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la TA y se diluyó con acetato de etilo y se lavó entonces con agua y solución salina saturada. Se aisló la capa orgánica, se secó (MgSO₄) y se concentró después a vacío. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título como un sólido de color canela (27 mg, 26%).

[M + H]⁺ 334,2.

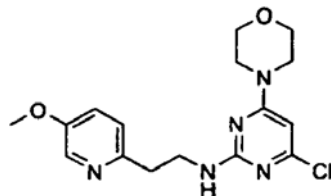
Ejemplo de Referencia 41: (4-Cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-[2-(2-fluoropiridin-4-il)etil]amina

Preparado según el método usado en la preparación de (4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-[2-(6-metilpiridin-2-il)etil]amina utilizando 2-(2-fluoropiridin-4-il)etilamina en lugar de 2-(6-metilpiridin-2-il)etilamina. Se obtuvo el

compuesto del título como un sólido blanco (30,7 mg, 26%).

$[M + H]^+$ 338,1.

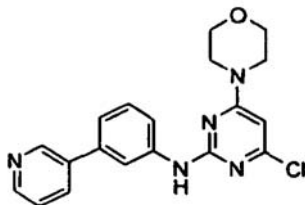
5 **Ejemplo de Referencia 42: (4-Cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-[2-(5-metoxipiridin-2-il)etil]amina**



10 Preparado según el método usado en la preparación de (4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-[2-(6-metilpiridin-2-il)etil]amina utilizando 2-(5-metoxipiridin-2-il)etilamina en lugar de 2-(6-metilpiridin-2-il)etilamina. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (49,8 mg, 13%).

$[M + H]^+$ 350,1.

15 **Ejemplo de Referencia 43: (4-Cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-4(3-piridin-3-ilfenil)amina**



20 Preparado a partir de 4-(6-cloro-2-yodopirimidin-4-il)morfolina y 3-piridin-3-ilfenilamina utilizando el método descrito para el éster *terc*-butílico del ácido 6-(4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolino-2-carboxílico.

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 3,64 (m, 4H), 3,79 (m, 4H), 6,08 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,87 (s, 1H).

25 **Ejemplo 1: (2-Dimetilaminoetil)amida del ácido 4-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidino-2-carboxílico**

Preparado a partir de (2-dimetilaminoetil)amida del ácido 4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidino-2-carboxílico utilizando el Método de Suzuki A del Ejemplo de Referencia 2. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (133 mg, 67%).

$[M + H]^+$ 413,1.

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 2,21 (s, 6 H), 2,44 (t, $J = 6,5$ Hz, 2 H), 3,37 (c aparente, $J = 6,5$ Hz, 2 H), 3,73 (m, 4 H), 3,78 (m, 4 H), 7,15 (m, 1 H), 7,29-7,36 (m, 2 H), 7,48 (t, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,66 (dd, $J = 11, 2,5$ Hz, 1 H), 8,64 (t, $J = 5,5$ Hz, 1 H) y 11,38 (s amp., 1 H).

35 **Ejemplo 2: Piridin-3-ilamida del ácido 4-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidino-2-carboxílico**

Preparado a partir de piridin-3-ilamida del ácido 4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidino-2-carboxílico utilizando el método de Suzuki A del Ejemplo de Referencia 2. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (15 mg, 21%).

$[M + H]^+$ 419,3.

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 3,76 (m, 4 H), 3,83 (m, 4 H), 7,17 (m, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,50 (t aparente, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,73 (dd, $J = 11, 2,5$ Hz, 1 H), 8,24 (m, 1 H), 8,35 (dd, $J = 4,5, 1,5$ Hz, 1 H), 8,99 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 10,61 (s amp., 1 H) y 11,40 (s amp., 1 H).

45 **Ejemplo 3: 4-[6-Morfolin-4-il-2-(2-piridin-3-iletilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-indol-6-carbonitrilo**

50 Se preparó 4-(2-metanosulfonil-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-1*H*-indol-6-carbonitrilo como se describe para el 6-fluoro-

4-(2-metanosulfonil-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-1H-indol utilizando 4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-6-carbonitrilo.

5 Se calentaron 4-(2-metanosulfonil-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-1H-indol-6-carbonitrilo (46 mg) y 3-(2-aminoetil)piridina (145 μ L) en dioxano (1,5 mL) y DIPEA (60 μ L) en un reactor de microondas durante 1 hora a 150°C. Se evaporaron los solventes y se purificó el residuo por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (28 mg).

10 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,90 (t, J = 6,8, 2H), 3,58-3,60 (m, 4H), 3,67 (c, J = 6,8, 2H), 3,72-3,75 (m, 4H), 5,00 (s amp., 1H), 6,26 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,37-7,38 (m, H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 4,8 y 1,6, 1H), 8,45 (d, J = 1,6, 1H), 8,94 (s amp., 1H).
[M+H]⁺ 426.

15 **Ejemplo 4: [4-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(2-piridin-3-iletil)amina**

Preparado utilizando el método de Suzuki B del Ejemplo de Referencia 2. Se purificó el producto por captura y liberación usando un cartucho Isolute SCX-2, seguido de cromatografía instantánea ($CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 94:6:1 como eluyente), para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (63 mg).

20 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 3,03 (t, J = 6,8, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,69 (t, J = 4,8, 4H), 3,78 (c, J = 6,8, 2H), 3,83 (t, J = 4,8, 4H), 5,04 (s amp., 1H), 6,40 (s, 1H), 7,16 (s amp., 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,52-7,53 (m, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,49-8,52 (m, 1H), 8,56 (d, J = 2,0, 1 H), 8,83 (s amp., 1H).

25 [M+H]⁺: 479.

30 **Ejemplo 5: Dimetilamida del ácido 4-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-3-iletilamino)pirimidin-4-il]-1H-indol-6-sulfónico**

Preparado utilizando el método de Suzuki B del Ejemplo de Referencia 2. Obtenido como un sólido blanco (128 mg).

35 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,73 (s, 6H), 3,00 (t, J = 6,8), 3,69 (t, J = 4,8, 4H), 3,78 (c, J = 6,8, 2H), 3,83 (t, J = 4,8, 4H), 5,01 (s amp., 1H), 6,38 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,50 (s amp., 1H), 7,61 (d, J = 7,6), 7,88 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,51 (d, J = 4,8), 8,72 (s amp., 1H).

40 [M+H]⁺: 508.

45 **Ejemplo 6: Amida del ácido 4-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-3-il-etilamino)pirimidin-4-il]-1H-indol-6-carboxílico**

Preparado utilizando el método de Suzuki B del Ejemplo de Referencia 2. Obtenido como un sólido de color blanco hueso (47 mg).

50 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,98 (t, J = 6,8, 2H), 3,51 (s amp., 4H), 3,77-3,83 (m, 6H), 5,21 (s amp., 1H), 5,69 (s amp., 1H), 6,43 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,2, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,48 (d, J = 4,0, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,94 (s amp., 1H).

55 [M+H]⁺: 444.

60 **Ejemplo 7: [4-Morfolin-4-il-6-(6-trifluorometil-1H-indol-4-il)pirimidin-2-il]-(2-piridin-3-iletil)amina**

Preparado utilizando el método de Suzuki B del Ejemplo de Referencia 2. Obtenido como un sólido amarillo (72 mg).

65 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 3,00 (t, J = 6,8, 2H), 3,69 (t, J = 4,8, 4H), 3,77 (c, J = 6,8, 4H), 3,83 (t, J = 4,8, 4H), 5,05 (s amp., 1H), 6,40 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,6, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,8, 1H), 8,56 (s, 1H).

70 [M+H]⁺: 469.

75 **Ejemplo 8: [4-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(2-piridin-3-iletil)amina**

Preparado utilizando el método de Suzuki B del Ejemplo de Referencia 2. Obtenido como un sólido blando (70 mg).

80 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,98 (t, J = 6,8, 2H), 3,66 (t, J = 4,8, 4H), 3,75 (c, J = 6,8, 2H), 3,82 (t, J = 4,8, 4H), 5,00 (s amp., 1H), 6,35 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 10,8 y 8,8, 1H), 7,23 (dd, J = 7,6 y 4,8, 1H), 7,36 (dd, J = 8,8 y 4,0, 1H), 7,59 (d, J = 7,6, 1H), 8,24 (s amp., 1H), 8,49 (d, J = 4,0, 1H), 8,55 (s, 1H).

[M+H]⁺: 419.

Ejemplo 9: 6-Fluoro-4-(6-morfolin-4-il-2-fenilpirimidin-4-il)-1H-indol

5 Se añadió a una solución de 4-(6-cloro-2-yodo-pirimidin-4-il)morfolina (150 mg), ácido fenilborónico (59 mg) y diclorobis(trifenilfosfino)paladio (II) en acetonitrilo (3,5 mL) una solución acuosa 1M de bicarbonato de sodio (1,44 mL). Se calentó la mezcla en un reactor de microondas durante 45 minutos y se dejó enfriar. Se repartió la mezcla bruta entre diclorometano y agua y se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución salina saturada, se separaron y se secaron (MgSO₄). Se purificó la mezcla bruta por cromatografía, para obtener 4-(6-cloro-2-fenilpirimidin-4-il)morfolina como un sólido blanco (112 mg).

La reacción de 4-(6-cloro-2-fenilpirimidin-4-il)morfolina con 6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando el Método de Suzuki B dio el compuesto del título como un sólido gris claro (168 mg).

15 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3,85 (m, 4H), 3,90 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 7,17 -7,23 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,47-7,54 (m, 4H), 8,30 (s amp., 1H), 8,58 (m, 1H).

[M + H]⁺ 375,10.

20 **Ejemplo 10: 6-Fluoro-4-(6-morfolin-4-il-2-piridin-3-ilpirimidin-4-il)-1H-indol**

Se preparó 4-(6-cloro-2-piridin-3-ilpirimidin-4-il)morfolina como se describe para la 4-(6-cloro-2-fenilpirimidin-4-il)morfolina y se hizo reaccionar entonces con 6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol utilizando el Método de Suzuki B del Ejemplo de Referencia 2, para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (94 mg).

25 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3,77 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,14 (dt, J = 1,1, 8,9, 1 H), 7,25 (t, J = 3,3, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 2,3, 10,6, 1H), 8,25 (s amp., 1H), 8,63 (dd, J = 1,7, 4,8, 1H), 8,71 (dt, J = 2,0, 7,0, 1H), 9,66 (t, J = 1,1, 1H).

30 [M + H]⁺ 376,12.

Ejemplo 11: 6-Fluoro-4-(6-morfolin-4-il-2-piridin-4-ilpirimidin-4-il)-1H-indol

35 Preparado por el método descrito para 6-fluoro-4-(6-morfolin-4-il-2-piridin-3-ilpirimidin-4-il)-1H-indol para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,034 g).

40 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3,86 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 6,99 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 8,39 (t, J = 5,9, 3H), 8,78 (t, J = 5,9, 2H).

[M + H]⁺ 376,1.

Ejemplo 12: 6-Fluoro-4-[6-morfolin-4-il-2-(piridin-3-iloxi)pirimidinil]-1H-indol

45 A una solución de 3-hidroxipiridina (97 mg) en DMF (3 mL) se le añadió hidruro de sodio (41 mg; dispersión al 60% en aceite mineral) en una sola porción y se agitó la mezcla a TA durante 15 minutos. Se añadió 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolina (165 mg) y se calentó la mezcla a 70°C durante 1,5 horas. Se dejó que la mezcla se enfriara y se apagó por adición de cloruro de amonio acuoso y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución salina saturada, se separaron y se secaron (MgSO₄). Se purificó la mezcla por HPLC preparatoria, para obtener el compuesto 4-(6-cloro-2-piridin-3-ilpirimidin-4-il)morfolina como un sólido blanco (48 mg).

50 La copulación de Suzuki con -(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol utilizando el Método B del Ejemplo de Referencia 2 dio el compuesto del título como un sólido amarillo claro (37 mg). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3,59 (t, J = 4,6, 4H), 3,72 (t, J = 4,8, 4H), 6,71 (s, 1H), 6,73 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,8, 1H), 7,14 (t, J = 2,5, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,3, 1H), 8,21 (s amp., 1H), 8,41 (d, J = 4,6, 1H), 8,57 (d, J = 2,4, 1H).

[M + H]⁺ 392,08.

60 **Ejemplo 13: [4-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(2-piridin-3-ilet)amina**

Se calentó una mezcla de 6-fluoro-4-(2-metanosulfonil-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-1H-indol, (0,085 g) y 3-(2-aminoetil)piridina (0,27 g) en 1,4-dioxano (2,0 mL) en un reactor de microondas durante 1 hora a 150°C. Se dejó que la mezcla se enfriara, se evaporó sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna, para obtener el compuesto

del título como un sólido blanco (0,066 g).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,95 (t, J = 12,0, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,76 (t, J = 12,0, 2H), 3,82 (m, 4H), 5,05 (s amp., 1H), 6,39 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,14 (h, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 8,29 (s amp., 1H), 8,51 (d, J = 6,4, 1H), 8,55 (s, 1H).

$[M + H]^+$ 419,1.

Ejemplo 14: [4-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]piridin-3-ilmetilamina

Preparado a partir de 6-fluoro-4-(2-metanosulfonil-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-1H-indol (0,085 g) y 3-(aminoretíl)piridina (0,23 g), junto con DIPEA (0,10 g) en 1,4-dioxano (2,5 mL) como se describe para [4-(6-fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(2-piridin-3-iletíl)amina, para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco hueso (0,032 g).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 3,64 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 4,72 (d, J = 6,0, 2H), 5,37 (s amp., 1H), 6,41 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,75 (d, J = 7,8, 1H), 8,30 (s amp., 1H), 8,53 (d, J = 4,1, 1H), 8,68 (s, 1H).

$[M + H]^+$ 405,2.

Ejemplo 15: [2-(3-Clorofenil)etil]-[4-(6-fluoro-1H-indol-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]amina

Se calentó una mezcla de 6-fluoro-4-(2-metanosulfonil-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-1H-indol (75 mg, 0,20 mmol) y 3-clorofenetilamina (310 mg, 2,00 mmol) en DIPEA (0,1 mL, 0,57 mmol) y dioxano (0,4 mL) en un reactor de microondas a 150°C durante 40 minutos. Se purificó la mezcla de reacción por HPLC preparatoria, para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco hueso (71 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,86 (t, J = 7,1, 2H), 3,58 (t, J = 4,5, 4H), 3,66 (c, J = 6,6, 2H), 3,73 (t, J = 4,7, 4H), 4,90 (s amp., 1H), 6,29 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,2, 2H), 7,10-7,20 (m, 4H), 7,25 (d, J = 10,0, 1H), 8,15 (s amp., 1H).

$[M + H]^+$ 452,10.

Ejemplo 16: 6-Fluoro-4-[6-morfolin-4-il-2-(piridin-3-ilmetoxi)pirimidin-4-il]-1H-indol

A una solución en agitación de 3-piridilcarbinol (19,3 μ L, 0,20 mmol) en DMF (1,5 mL) enfriada a 0°C bajo nitrógeno, se le añadió hidruro de sodio (17,5 mg, 0,20 mmol) rápidamente. Se agitó la suspensión a 0°C durante 30 minutos. Se añadió entonces 6-fluoro-4-(2-metanosulfonil-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-1H-indol (75 mg, 0,20 mmol) y se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, se apagó la mezcla de reacción con solución salina saturada y se extrajo en acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con agua y solución salina saturada, se separaron y se secaron ($MgSO_4$). Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna, para obtener 6-fluoro-4-[6-morfolin-4-il-2-(piridin-3-ilmetoxi)pirimidin-4-il]-1H-indol (30 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 3,73 (t, J = 4,7, 4H), 3,83 (t, J = 4,7, 4H), 5,56 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 1,4, 7,4, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,95 (d, J = 7,7, 1H), 8,37 (s amp., 1H), 8,59 (d amp., J = 4,0, 1H), 8,79 (s, 1H).

$[M + H]^+$ 406,15.

Ejemplo 17: 6-Fluoro-4-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-3-iletoxi)pirimidin-4-il]-1H-indol

Preparado utilizando el método para el 6-fluoro-4-[6-morfolin-4-il-2-(piridin-3-ilmetoxi)pirimidin-4-il]-1H-indol, para obtener un sólido de color blanco hueso (31 mg).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 3,10 (t, J = 7,1, 2H), 3,63 (t, J = 4,4, 4H), 3,73 (t, J = 4,4, 4H), 4,57 (t, J = 7,1, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,9, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,33 (d, J = 10,6, 1H), 7,59 (d, J = 7,8, 1H), 8,28 (s amp., 1H), 8,41 (d, J = 4,7, 1H), 8,51 (s, 1H).

$[M + H]^+$ 420,12.

Ejemplos 18 y 19: N-[4-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-pirimidin-2-il]nicotinamida y 4-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-ilamina

Se añadió a una solución de 4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-ilamina (0,180 g), agitando en tetrahidrofurano anhidro

(10 mL), cloruro de nicotinoilo, sal HCl (0,299 g), seguido de trietilamina (407 μ L). Se calentó la mezcla de reacción a 68°C durante 24 horas, se enfrió después y se repartió entre agua y diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos combinados y se eliminaron los solventes a vacío, para obtener *N*-(4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)nicotinamida como un sólido de color blanco hueso (0,226 g).

Se añadieron a una solución de 6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (0,110 g) con *N*-(4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)nicotinamida (0,075 g) en DME (4 mL) fluoruro de cesio (96 mg) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (18 mg). Se calentó la mezcla en un reactor de microondas a 125°C durante 20 minutos y se dejó enfriar después. Se repartió la mezcla bruta entre agua y diclorometano y se separaron las capas orgánicas combinadas y se secaron (MgSO_4). Se purificó la mezcla bruta por cromatografía instantánea en sílice, para obtener los compuestos del título (1) como un sólido blanco (0,028 g) y (2) como un sólido blanco (0,005 g).

(1) δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 3,5 (m, 4H), 3,60 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,22 (s amp., 1H), 8,57 (d, $J = 4,7$, 1H), 8,93 (s amp., 1H).

$[\text{M} + \text{H}]^+ 419,1$.

(2) δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 3,59 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 5,01 (s amp., 2H), 6,32 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 8,24 (s amp., 1H).

$[\text{M} + \text{H}]^+ 314,1$.

Ejemplo 20: [2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-(2-piridin-3-iletíl)amina

Se preparó 4-(4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-6-metanosulfonil-1H-indol a partir de 4-(6-cloro-2-yodopirimidin-4-il)morfolina utilizando el Método de Suzuki C del Ejemplo de Referencia 2, para obtener un sólido de color blanco hueso (43 mg).

Se sellaron 4-(4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-6-metanosulfonil-1H-indol (40 mg, 0,10 mmol), 3-(2-aminoetil)piridina (200 mg, 0,98 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona (1 mL) en un tubo y se calentaron a 150°C durante la noche. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y solución salina saturada, se separó y se secó (MgSO_4). Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna, para obtener el compuesto del título (24 mg).

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 3,03 (t, $J = 7,0$, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,67-3,72 (m, 6H), 3,86 (t, $J = 4,5$, 4H), 4,95 (s amp., 1H), 5,41 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,65(d, $J = 7,4$, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,56 (s amp., 2H), 8,69 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).

$[\text{M} + \text{H}]^+ 479,15$.

Ejemplo 21: [2-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-(2-piridin-3-iletíl)amina

Preparado utilizando el método descrito para la [2-(6-metanosulfonil-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-(2-piridin-3-iletíl)amina, para obtener un sólido de color blanco hueso (30 mg).

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 3,02 (t, $J = 6,9$, 2H), 3,67 (t, $J = 4,5$, 4H), 3,72 (t, $J = 6,5$, 2H), 3,85(t, $J = 4,5$, 4H), 4,88 (s amp., 1H), 5,40 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,8$, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,95 (d, $J = 11,3$, 1H), 8,25 (s amp., 1H), 8,56 (m, 2H).

$[\text{M} + \text{H}]^+ 419,11$.

Ejemplo 22: [4-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]piridin-3-ilamina

Se añadió a una solución en agitación de 3-aminopiridina (60 mg, 0,63 mmol) en DMF (2 mL) enfriada a 0°C bajo nitrógeno hidruro de sodio (37,5 mg, 0,63 mmol). Se agitó la suspensión a 0°C durante 30 minutos. Se añadió entonces 4-(6-cloro-2-yodopirimidin-4-il)morfolina (200 mg, 0,63 mmol) y se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, se apagó la mezcla de reacción con solución salina saturada y se extrajo en acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con agua y solución salina saturada, se separaron y se secaron (MgSO_4). Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna, para obtener (4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)piridin-3-ilamina como un sólido amarillo (38 mg).

Se preparó el compuesto del título utilizando el Método de Suzuki C del Ejemplo de Referencia 2, para obtener un sólido de color blanco hueso (18 mg).

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 3,73 (t, $J = 4,7$, 4H), 3,86 (t, $J = 4,7$, 4H), 6,58 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 7,20 (d, $J = 9,1$, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,39 (dd, $J = 2,0$, 8,4, 1H), 8,16 (d, $J = 8,5$, 1H), 8,27 (d, $J = 4,5$, 1H), 8,32 (s amp., 1H), 8,87 (s, 1H).

[M + H]⁺ 391,11.

Ejemplo 23: [4-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)amina

5 Preparado utilizando el método de copulación de Suzuki A del Ejemplo de Referencia 2, seguido de desprotección de BOC utilizando TFA:DCM (1:4). Se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla (15 mg, 12%).

[M + H]⁺ 445,2.

10 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,79 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,07-3,13 (m, 2 H), 3,67-3,74 (m, 4 H), 3,76-3,81 (m, 4 H), 3,95 (s, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 6,90 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 9,4, 2,3 Hz, 1 H), 7,28-7,33 (m, 2 H), 7,40 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1 H) y 7,55 (s, 1 H).

15 **Ejemplo 24: [4-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-2-il]-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amina**

Preparado a partir de éster *terc*-butílico del ácido 6-(4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico (156 mg; 0,35 mmol) y 5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (144 mg; 0,49 mmol) utilizando el Método de Suzuki A del Ejemplo de Referencia 2. La desprotección del intermediario Boc (147 mg) con TFA/CH₂Cl₂, seguida de purificación por SCX-2 y luego de trituración con Et₂O/MeOH, dieron el compuesto del título como un sólido de color blanco hueso (88 mg; 73%).

20 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2,79 (d, J = 6,0, 2H), 3,16 (d, J = 6,0, 2H), 3,69-3,71 (m, 4H), 3,82-3,85 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,96-7,07 (m, 4H), 7,30-7,48 (m, 3H), 8,26 (s amp., 1H).

25 [M+H]⁺ 445.

Ejemplo 25: [4-(6-Metanosulfonil-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-amina

30 Preparado a partir de éster *terc*-butílico del ácido 6-(4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico (156 mg; 0,35 mmol) y 6-metanosulfonil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (157 mg; 0,49 mmol) utilizando el Método de Suzuki B del Ejemplo de Referencia 2. La desprotección del intermediario Boc (215 mg) con TFA/CH₂Cl₂, seguida de purificación por SCX-2 y luego de trituración con EtOAc, dieron el compuesto del título como un sólido de color blanco hueso (23 mg; 13%).

35 δ_H (400 MHz, d₆-DMSO) 2,65 (t, J = 5,6, 2H), 2,94 (t, J = 5,6, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,68-3,79 (m, 10H), 6,74 (s, 1H), 6,88 (d, J=8,4, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,42 (d, J=8,4, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,8, 1H), 9,08 (s, 1H), 11,88 (s amp., 1H).

40 [M+H]⁺ 505.

Ejemplo 26: [4-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amina

45 Preparado a partir de éster bencílico del ácido 7-(4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico (120 mg; 0,25 mmol) y 5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (97 mg; 0,33 mmol) utilizando el Método de Suzuki B del Ejemplo de Referencia 2. Se disolvió el intermediario Cbz (104 mg) en EtOH (15 ml), se añadió Pd 10%/C (19 mg) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche (19 h). Se eliminó el catalizador por filtración, se evaporó el solvente y se purificó el residuo por SCX-2 y luego LCMS prep., para obtener el compuesto del título como un sólido de color crema (40 mg; 50%).

50 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2,19 (s, 1H), 2,77 (t, J = 6,0, 2H), 3,16 (t, J = 6,0, 2H), 3,68-3,71 (m, 4H), 3,82-3,85 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,93-7,07 (m, 4H), 7,28-7,40 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 8,24 (s amp., 1H).

55 [M+H]⁺ 445.

Ejemplo 27: [4-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amina

60 Preparado a partir de éster *terc*-butílico del ácido 5-(4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolino-2-carboxílico (114 mg; 0,26 mmol) y 5-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (87 mg; 0,33 mmol) utilizando el Método de Suzuki B del Ejemplo de Referencia 2. La desprotección del intermediario Boc con TFA/CH₂Cl₂, seguida de purificación por SCX-2 y luego de trituración con Et₂O/MeOH, dieron el compuesto del título como un sólido de color blanco hueso (64 mg).

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,62 (s amp., 1H), 2,74 (t, J = 6,0, 2H), 3,24 (t, J = 6,0, 2H), 3,68-3,71 (m, 4H), 3,82-3,85 (m,

4H), 4,06 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,0, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 10,4 y 1,6, 1H), 8,09 (d, J = 8,0, 1H), 8,35 (s amp., 1H).

[M+H]⁺ 445.

Ejemplo 28: [4-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(2-tiazol-2-ilet)il)amina

Preparado utilizando el método de copulación de Suzuki A del Ejemplo de Referencia 2, seguido de desprotección de TBAF. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 30%).

[M + H]⁺ 425,1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,35 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,61 (m, 4 H), 3,75 (m, 4 H), 3,88 (m, 2 H), 6,28 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,94 (dd, J = 11,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,68 (d, J = 3,4 Hz, 1 H) y 8,31 (s amp., 1 H).

Ejemplo 29: [4-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)amina

Preparado utilizando el método de copulación de Suzuki A del Ejemplo de Referencia 2. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (21,3 mg, 22%).

[M + H]⁺ 433,2.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,54 (s, 3 H), 3,10 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,66 (m, 4 H), 3,76-3,81 (m, 4 H), 3,86 (m, 2 H), 6,26 (s, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 6,85-6,94 (m, 1 H), 6,98 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,17-7,22 (m, 2 H), 7,48 (t aparente, J = 7,6 Hz, 1 H) y 8,84 (s amp., 1 H).

Ejemplo 30: [4-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(2-(2-fluoropiridin-4-il)etil)amina

Preparado utilizando el método de copulación de Suzuki A del Ejemplo de Referencia 2. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (9,3 mg, 23%).

[M + H]⁺ 437,2.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,96 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,63 (m, 4 H), 3,71 (m, 2 H), 3,76-3,83 (m, 4 H), 6,33 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,99 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 5,0, 1,8 Hz, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,8, 3,9 Hz, 1 H), 8,05-8,11 (m, 1 H) y 8,43 (s amp., 1 H).

Ejemplo 31: [4-(5-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(2-(5-metoxipiridin-2-il)etil)amina

Preparado utilizando el método de copulación de Suzuki A del Ejemplo de Referencia 2. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (12,3 mg, 19%).

[M + H]⁺ 449,2.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,03 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,58-3,68 (m, 4 H), 3,72-3,78 (m, 4 H), 3,75-3,84 (m, 5 H), 5,29 (s amp., 1 H), 6,24 (s, 1 H), 6,80 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,94 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,20 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J = 8,8, 3,8 Hz, 1 H), 8,21 (t, J = 1,8 Hz, 1 H) y 8,38 (s amp., 1 H).

Ejemplo 32: 4-(6-Fluoro-1H-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il(3-piridin-3-ilfenil)amina

Preparado a partir de 4-cloro-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il(3-piridin-3-ilfenil)amina utilizando el Método de Suzuki C del Ejemplo de Referencia 2. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (23 mg, 50%).

[M+H]⁺ 467,2.

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3,74 (m, 4H); 3,85 (m, 4H); 6,57 (s, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,21 (m, 3H); 7,42 (m, 3H); 7,56 (d, 1H); 7,93 (m, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,35 (s amp., 1H); 8,61 (d, 1H); 8,89 (s, 1H).

Ejemplo 33: Pruebas biológicas

Se sometieron los compuestos de la invención, preparados como se describe en los Ejemplos precedentes, a la siguiente serie de ensayos biológicos:

(i) Cribado bioquímico para PI3K

Se determinó la inhibición por los compuestos de la PI3K en un ensayo radiométrico utilizando enzima recombinante purificada y ATP a una concentración de 1 μ M. Se diluyeron seriadamente todos los compuestos en DMSO al 100%. Se incubó la reacción de kinasa durante 1 hora a temperatura ambiente y se puso fin a la reacción por adición de PBS. Se determinaron a continuación los valores de la CI_{50} usando un ajuste de curva dosis-respuesta sigmoidea (pendiente variable). Todos los compuestos estudiados tenían una CI_{50} frente a PI3K de 50 μ M o menos. Típicamente, la CI_{50} frente a PI3K era de 5-500 nM.

10 (ii) Inhibición de la proliferación celular

Se sembraron las células a una densidad óptima en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante 4 días en presencia de compuesto de ensayo. Se añadió a continuación Alamar Blue™ al medio de ensayo y se incubaron las células durante 6 horas antes de leer a 544 nm de excitación, 590 nm de emisión. Se calcularon los valores de la CE_{50} usando un ajuste de curva dosis-respuesta sigmoidea. Todos los compuestos estudiados tenían una CE_{50} de 50 μ M o menos en el rango de líneas celulares utilizado.

Ejemplo 34: Composición de tabletas

20 Se fabricaron tabletas, con un peso cada una de 0,15 g y un contenido de 25 mg de un compuesto de la invención, como sigue:

Composición para 10.000 tabletas
 Compuesto de la invención (250 g)
 25 Lactosa (800 g)
 Almidón de maíz (415 g)
 Polvo de talco (30 g)
 Estearato de magnesio (5 g)

30 Se mezclaron el compuesto de la invención, la lactosa y la mitad del almidón de maíz. Se forzó entonces a la mezcla a pasar a través de un tamiz de 0,5 mm de tamaño de malla. Se suspendió el almidón de maíz (10 g) en agua templada (90 ml). Se usó la pasta resultante para granular el polvo. Se secó el granulado y se rompió en pequeños fragmentos en un tamiz de 1,4 mm de tamaño de malla. Se añadieron la cantidad restante de almidón, el talco y el magnesio, se mezclaron cuidadosamente y se procesaron para formar tabletas.

35 **Ejemplo 35: Formulación inyectable**

Compuesto de la invención 200 mg
 Solución de ácido clorhídrico 0,1M o
 40 Solución de hidróxido de sodio 0,1M c.s. para pH 4,0 a 7,0
 Agua estéril c.s. para 10 ml

Se disolvió el compuesto de la invención en la mayor parte del agua (35°-40°C) y se ajustó el pH a entre 4,0 y 7,0 con el ácido clorhídrico o el hidróxido de sodio según fuera apropiado. Se completó entonces el volumen del lote con agua y se filtró a través de un filtro de microporo estéril a un vial de vidrio ámbar estéril de 10 ml (tipo 1) y se selló con cierres y sobresellos estériles.

Ejemplo 36: Inyección intramuscular

50 Compuesto de la invención 200 mg
 Alcohol bencílico 0,10 g
 Glicofurol 75 1,45 g
 Agua para inyección c.s. para 3,00 ml

55 Se disolvió el compuesto de la invención en el glicofurol. Se añadió entonces el alcohol bencílico y se disolvió y se añadió agua hasta 3 ml. Se filtró luego la mezcla a través de un filtro de microporo estéril y se selló en viales de vidrio estériles de 3 ml (tipo 1).

60 **Ejemplo 37: Formulación de jarabe**

Compuesto de la invención 250 mg
 Solución de sorbitol 1,50 g
 Glicerol 2,00 g
 Benzoato de sodio 0,005 g

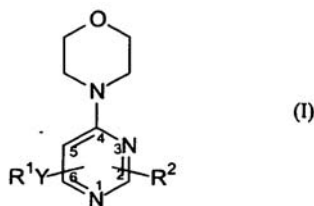
Sabor 0,0125 ml

Agua purificada c.s. para 5,00 ml

- 5 Se disolvió el compuesto de la invención en una mezcla del glicerol y la mayor parte del agua purificada. Se añadió entonces una solución acuosa del benzoato de sodio a la solución, seguido de adición de la solución de sorbital y finalmente del sabor. Se completó el volumen con agua purificada y se mezcló bien.

REIVINDICACIONES

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



donde

R^2 se une en la posición 2 del anillo y $-YR^1$ se une en la posición 5 ó 6 del anillo, o YR^1 se une en la posición 2 del anillo y R^2 se une en la posición 6 del anillo;

R^2 es un grupo indol-4-ilo sustituido en la posición 5 ó 6;

o bien:

(a) Y es seleccionado entre $-O-(CH_2)_n-$, $-NH-(CH_2)_n-$, $-NHC(O)-(CH_2)_n-$ y $-C(O)NH-(CH_2)_n-$, donde n es 0 o un número entero de 1 a 3, y R^1 es seleccionado entre un grupo carbocíclico o heterocíclico insaturado de 5 a 12 miembros no sustituido o sustituido y un grupo $-NR^3R^4$, donde R^3 y R^4 , iguales o diferentes, son cada uno independientemente seleccionados entre H, alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} no sustituido o sustituido, $-C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$ y $-S(O)_mR$, o R^3 y R^4 forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado que contiene N de 5, 6 ó 7 miembros no sustituido o sustituido;

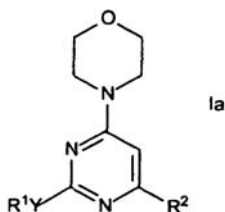
(b) Y es un enlace directo y R^1 es seleccionado entre un grupo carbocíclico o heterocíclico insaturado de 5 a 12 miembros no sustituido o sustituido y un grupo $-NR^3R^4$, donde R^3 y R^4 , iguales o diferentes, son cada uno independientemente seleccionados entre H, alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} no sustituido o sustituido, $-C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$ y $-S(O)_mR$;

R es seleccionado entre H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} y un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cuyo grupo está sin sustituir o sustituido; y

m es 1 ó 2;

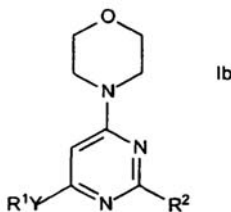
o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde la pirimidina es de fórmula (Ia):



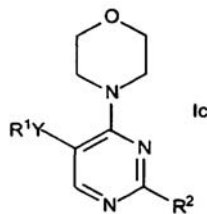
en la cual R^1 , R^2 e Y son como se define en la reivindicación 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde la pirimidina es de fórmula (Ib):



en la cual R^1 , R^2 e Y son como se define en la reivindicación 1.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, donde la pirimidina es de fórmula (Ic):



en la cual R^1 , R^2 e Y son como se define en la reivindicación 1.

5. Un compuesto seleccionado entre:
- 5 (2-Dimetilaminoetil)amida del ácido 4-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidino-2-carboxílico;
 Piridin-3-ilamida del ácido 4-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidino-2-carboxílico;
 4-[6-Morfolin-4-il-2-(2-piridin-3-iletilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-indol-6-carbonitrilo;
 4-(6-Metanosulfonyl-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(2-piridin-3-iletil)amina;
 Dimetilamida del ácido 4-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-3-iletilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-indol-6-sulfónico;
 10 Amida del ácido 4-[6-Morfolin-4-il-2-(2-piridin-3-iletilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-indol-6-carboxílico;
 [4-Morfolin-4-il-6-(6-trifluorometil-1*H*-indol-4-il)pirimidin-2-il]-(2-piridin-3-iletil)amina;
 [4-(5-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(2-piridin-3-iletil)amina;
 6-Fluoro-4-(6-morfolin-4-il-2-fenilpirimidin-4-il)-1*H*-indol;
 6-Fluoro-4-(6-morfolin-4-il-2-piridin-3-ilpirimidin-4-il)-1*H*-indol;
 15 6-Fluoro-4-(6-morfolin-4-il-2-piridin-4-ilpirimidin-4-il)-1*H*-indol;
 6-Fluoro-4-[6-morfolin-4-il-2-(piridin-3-iloxi)pirimidin-4-il]-1*H*-indol;
 [4-(6-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(2-piridin-3-iletil)amina;
 [4-(6-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]piridin-3-ilmetilamina;
 [2-(3-Clorofenil)etil]-[4-(6-fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]amina;
 20 6-Fluoro-4-[6-morfolin-4-il-2-(piridin-3-ilmetoxi)pirimidin-4-il]-1*H*-indol;
 6-Fluoro-4-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-3-iletoxi)pirimidin-4-il]-1*H*-indol;
N-[4-(6-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]nicotinamida;
 4-(6-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-ilamina;
 [2-(6-Metanosulfonyl-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-(2-piridin-3-iletil)amina;
 25 [2-(6-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-(2-piridin-3-iletil)amina;
 [4-(6-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-piridin-3-ilamina;
 [4-(6-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amina;
 [4-(5-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amina;
 30 [4-(6-Metanosulfonyl-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amina;
 [4-(5-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amina;
 [4-(6-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amina;
 [4-(5-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-(2-tiazol-2-iletil)amina;
 [4-(5-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-[2-(6-metilpiridin-2-il)etil]amina;
 [4-(5-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-[2-(2-fluoropiridin-4-il)etil]amina;
 35 [4-(5-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]-[2-(5-metoxipiridin-2-il)etil]amina;
 4-(6-Fluoro-1*H*-indol-4-il)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il-(3-piridin-3-ilfenil)amina; y sus sales farmacéuticamente
 aceptables.
6. Una composición farmacéutica que contiene un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en un método de tratamiento médico del cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 45 8. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento del cáncer, de trastornos inmunes, de la enfermedad cardiovascular, de la infección vírica, de la inflamación, de trastornos del metabolismo/de la función endocrina o de trastornos neurológicos
9. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, los trastornos inmunes, la enfermedad cardiovascular, la infección vírica, la inflamación, los trastornos del metabolismo/de la función endocrina o los trastornos neurológicos.
- 50