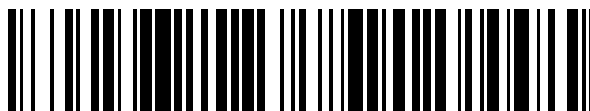


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 111**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/12** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)  
**C07D 407/14** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 407/12** (2006.01)  
**C07D 239/48** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03786980 .7**  
96 Fecha de presentación: **21.11.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1575940**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.09.2005**

54 Título: **PIRIMIDINAS 2,4,6-TRISUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE FOSFOTIDILINOSITOL (PI) 3-QUINASA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER.**

30 Prioridad:  
**21.11.2002 US 428473 P**  
**07.01.2003 US 438568 P**  
**19.11.2003 US 523081 P**

73 Titular/es:  
**NOVARTIS AG**  
**LICHTSTRASSE 35**  
**4056 BASEL, CH**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**24.02.2012**

72 Inventor/es:  
**NUSS, John, M.;**  
**PECCHI, Sabina y**  
**RENHOWE, Paul, A.**

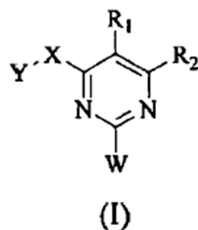
45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**24.02.2012**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 375 111 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).

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | <b>DESCRIPCIÓN</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|    | Pirimidinas 2,4,6-trisustituidas como inhibidores de fosfotidilinositol (PI) 3-quinasa y su uso en el tratamiento de cáncer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|    | Campo de la invención                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 10 | Esta invención es pertinente en general al tratamiento de enfermedades, tales como cáncer, caracterizado por la actividad anormal de factores de crecimiento, proteínas serina/treonina quinasas y fosfolípido quinasas. En otros aspectos, la presente invención proporciona moléculas pequeñas inhibidoras de la fosfotidilinositol (PI) 3-quinasa, formulaciones farmacéuticas que contienen tales inhibidores, métodos para tratar pacientes con tales formulaciones farmacéuticas, y métodos para preparar tales formulaciones farmacéuticas e inhibidores y usos de los mismos.                    |
|    | Antecedentes de la invención                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 15 | La fosfotidilinositol 3-quinasa (PI3K) es tanto una fosfolípido quinasa, como una proteína serina/treonina quinasa tal como se describe en Carpenter et al, Mol. Cell. Biol. 13:1657-1665 (1993). La PI3K es una enzima estimulada por factores de crecimiento que es responsable de la fosforilación del fosfotidilinositol (PI) en la posición D-3' del anillo del inositol tal como lo describe Whitman et al, Nature 332:644-646 (1988). La asociación de PI3K con receptores de tirosina quinasas o similares a Src también implica a la PI3K en las respuestas oncogénicas o mitogénicas inducidas |
| 20 | por estas proteínas quinasas, tal como lo describe Cantley et al, Cell 64:281-302 (1991), Escobedo y Williams, Nature 335:85-87 (1988), y Fantl et al, Cell 69:413-423 (1992).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|    | Previamente, los estudios para elucidar los efectos corriente abajo de la activación de la PI3-quinasa han sido llevados a cabo con mutantes receptores construidos para alterar la transducción de señal de la PI3K, o construyendo oncógenos mutantes para estudiar una respuesta oncogénica inducible por PI3K. El fallo de los                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 25 | mutantes receptores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) para activar la PI3K ha estado correlacionado con la deficiencia de los mutantes receptores en el inicio de una respuesta mitogénica. De la misma forma, los mutantes de ciertos oncógenos han fallado en disparar la transformación oncogénica inducible por el oncógeno madre. Se construyó subsecuentemente un método para facilitar los efectos corriente abajo de la PI3K directamente, sin activación del factor de crecimiento para determinar si la PI3K involucra distintivamente                       |
| 30 | oncogénesis y mitogénesis. Los resultados demostraron que la PI3K puede ser directa o indirectamente responsable de muchos procesos celulares, tales como mitogénesis y oncogénesis, así como de la secreción de histamina, activación de neutrófilos, activación de plaquetas, migración celular, trasplante de glucosa, antilipólisis y selección vesicular.                                                                                                                                                                                                                                           |
|    | Con las muchas respuestas reguladoras asociadas con la PI3-quinasa, de la que se sabe está involucrada en las cascadas de señales que involucran otras proteínas oncogénicas bien conocidas, tales como las quinasas de                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 35 | tirosina de receptor (por ejemplo, VEGF-RTK), sería altamente deseable producir moléculas pequeñas capaces de modular, por ejemplo inhibir, la actividad de la PI3-quinasa.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|    | Es un objeto de esta invención proporcionar inhibidores potentes de PI3K. Es adicionalmente un objeto de la presente invención proveer compuestos solos o en combinación con otros agentes conocidos para modular la                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 40 | proliferación celular en pacientes que así lo requieren, adicionalmente, es un objeto de esta invención proveer medicamentos para uso en el tratamiento del cáncer.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|    | La WO 01/83456A describe derivados de heteroarilo fusionados como inhibidores de fosfotidil inositol 3-quinasa (PI3K) y agentes carcinostáticos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 45 | La US 5,786,355 describe derivados de 4,6-diarilpirimidina que tienen actividad inhibidora neovascular y son útiles como agentes farmacéuticos representados por un agente terapéutico para cáncer sólido, reumatismo, retinopatía diabética o soriasis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|    | La EP 0459830 describe 6-arilpirimidina y su uso en terapia, en particular como compuestos CNS farmacéuticamente activos, los cuales están excluidos de la presente invención.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|    | Resumen de la invención                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 50 | La presente invención proporciona novedosos compuestos basados en pirimidina, formulaciones farmacéuticas que comprende los compuestos, los compuestos para uso en la inhibición de la fosfotidilinositol 3-quinasa (PI3K), y para el uso en el tratamiento del cáncer.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|    | En un aspecto la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |



5

sus estereoisómeros, tautómeros, sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, donde

Y se selecciona de los grupos consistentes de

- (1) arilo sustituido o no sustituido,
- (2) heterociclilo sustituido o no sustituido, y

10

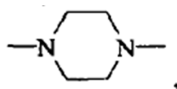
- (3) heteroarilo sustituido o no sustituido;

X se selecciona del grupo consistente de

- (1)  $-N(R^{1x})-$ ,
- (2)  $-(CH_2)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-$ ,
- (3)  $-O-$ ,
- (4)  $-S-$ ,
- (5)  $-SO-$ ,
- (6)  $-SO_2-$ ,
- (7)  $-C(R^{2x}, R^{3x})-$ , y
- (8)

15

20



donde  $R^{1x}$ ,  $R^{2x}$ , y  $R^{3x}$  se seleccionan del grupo consistente de

- (a) H,
- (b)  $C_1-C_6$ -alquilo sustituido o no sustituido,
- (c)  $C_2-C_6$ -alquenilo sustituido o no sustituido,
- (d)  $C_2-C_6$ -alquinilo sustituido o no sustituido,
- (e) arilo sustituido o no sustituido,
- (f) heterociclilo sustituido o no sustituido,
- (g) heteroarilo sustituido o no sustituido; y

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

30

$R_1$  se selecciona del grupo consistente de

- (1) H,
- (2)  $C_1-C_6$ -alquilo sustituido o no sustituido,

5 (3) -COOH,

(4) halo,

(5) -OR<sup>1t</sup>, y

(6) -NHR<sup>1t</sup>,

donde R<sup>1t</sup> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo;

10 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo consistente de

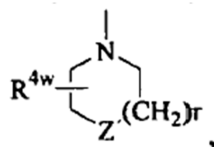
(1) arilo sustituido o no sustituido,

(2) heteroarilo sustituido o no sustituido, y

W se selecciona del grupo consistente de

(1) N(R<sup>1w</sup>, R<sup>2w</sup>), y

15 (2)



donde R<sup>1w</sup> y R<sup>2w</sup> se seleccionan del grupo consistente de

(a) arilo sustituido o no sustituido,

(b) heterociclilo sustituido o no sustituido, y

20 (c) heteroarilo sustituido o no sustituido;

Z se selecciona del grupo consistente de

(a) -O-,

(b) -N<sup>Rz</sup>-,

(c) -S-,

25 (d) -SO-, y

(e) -SO<sub>2</sub>-,

donde R<sup>z</sup> es H o sustituido o no sustituido grupo alquilo; y

R<sup>4w</sup> se selecciona del grupo consistente de

(a) H,

30 (b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo sustituido o no sustituido,

(c) -COOR<sup>5w</sup>,

(d) -CONH<sub>2</sub>,

(e) -OR<sup>5w</sup>, y

(f) NHR<sup>5w</sup>,

35 donde R<sup>5w</sup> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo; y r es 0, 1, o 2;



- 5 con la condición de que cuando  $R_2$  es fenilo independientemente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidrógeno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, nitro, amino, sulfonamido, o alquilsulfonilamino,  $R_1$  es hidrógeno, haloalquilo, alquilo, o halo, y X es  $NR^{1x}$ , entonces Y es heteroarilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido.

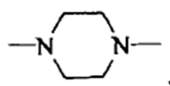
En una realización, la invención provee compuestos de fórmula (I), donde

- 10 Y se selecciona del grupo consistente de

- (1) arilo sustituido o no sustituido,
- (2) heterociclilo sustituido o no sustituido, y
- (3) heteroarilo sustituido o no sustituido;

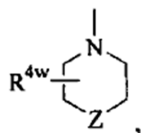
X se selecciona del grupo consistente de

- 15 (1)  $-N(R^{1x})-$ ,  
 (2)  $-(CH_2)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-$ , y  
 (3)



donde  $R^{1x}$ ,  $R^{2x}$ ,  $R^{3x}$  son independientemente H o  $C_1$ - $C_6$ -alquilo sustituido o no sustituido; y

- 20 W se selecciona del grupo consistente de



donde Z es  $-O-$  o  $-NR^z-$ , donde  $R^{4w}$  es H o  $C_1$ - $C_6$ -alquilo sustituido o no sustituido.

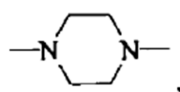
En otra realización, la invención provee compuestos de fórmula (I), donde

Y se selecciona de los grupos consistentes de

- 25 (1) heterociclilo sustituido o no sustituido,  
 (2) heteroarilo sustituido o no sustituido;

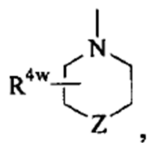
X se selecciona del grupo consistente de

- (1)  $-N(R_{1x})-$ ,  
 (2)  $-(CH_2)_m-C(R_{2x}, R_{3x})-N(R_{1x})-$ , y  
 30 (3)



donde  $R^{1x}$ ,  $R^{2x}$ ,  $R^{3x}$  son independientemente H o  $C_1$ - $C_6$ -alquilo sustituido o no sustituido; y

W se selecciona del grupo consistente de



5

donde Z es -O- o -NR<sup>z</sup>-, donde R<sup>4w</sup> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, la invención provee compuestos de fórmula (I), donde

Y es arilo sustituido o no sustituido;

X se selecciona del grupo consistente de

10

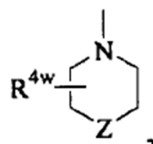
(1) -N(R<sup>1x</sup>)-,

(2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(R<sup>2x</sup>, R<sup>3x</sup>)-N(R<sup>1x</sup>)-, y

(3)

donde R<sup>1x</sup>, R<sup>2x</sup>, R<sup>3x</sup> son independientemente H o C<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>-alquilo sustituido o no sustituido; y

W se selecciona del grupo consistente de



15

donde Z es -O- o -NR<sup>z</sup>-, donde R<sup>4w</sup> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, la invención provee compuestos de fórmula (I), donde

Y se selecciona del grupo consistente de

(1) heterociclilo sustituido o no sustituido,

20

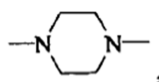
(2) heteroarilo sustituido o no sustituido;

X se selecciona del grupo consistente de

(1) -N(R<sup>1x</sup>)-,

(2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(R<sup>2x</sup>, R<sup>3x</sup>)-N(R<sup>1x</sup>)-, y

(3)

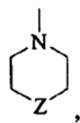


25

donde R<sup>1x</sup>, R<sup>2x</sup>, R<sup>3x</sup> son independientemente H o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- sustituido o no sustituido alquilo;

R<sub>2</sub> es arilo sustituido o no sustituido; y

W es



5

donde Z es -O- o -NH-.

En otra realización, la invención provee compuestos de fórmula (I), donde

Y es arilo sustituido o no sustituido;

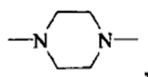
X se selecciona del grupo consistente de

10

(1) -N(R<sup>1x</sup>)-,

(2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(R<sup>2x</sup>, R<sup>3x</sup>)-N(R<sup>1x</sup>)-, y

(3)

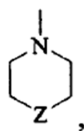


donde R<sup>1x</sup>, R<sup>2x</sup>, R<sup>3x</sup> son independientemente H o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo sustituido o no sustituido;

15

R<sub>2</sub> es arilo sustituido o no sustituido; y

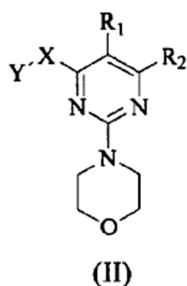
W es



donde Z es -O- o -NH-.

En otra realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) que tienen la estructura (II):

20



donde Y se selecciona del grupo consistente de

(1) arilo sustituido o no sustituido,

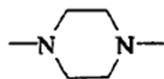
25

(2) heterociclilo sustituido o no sustituido, y

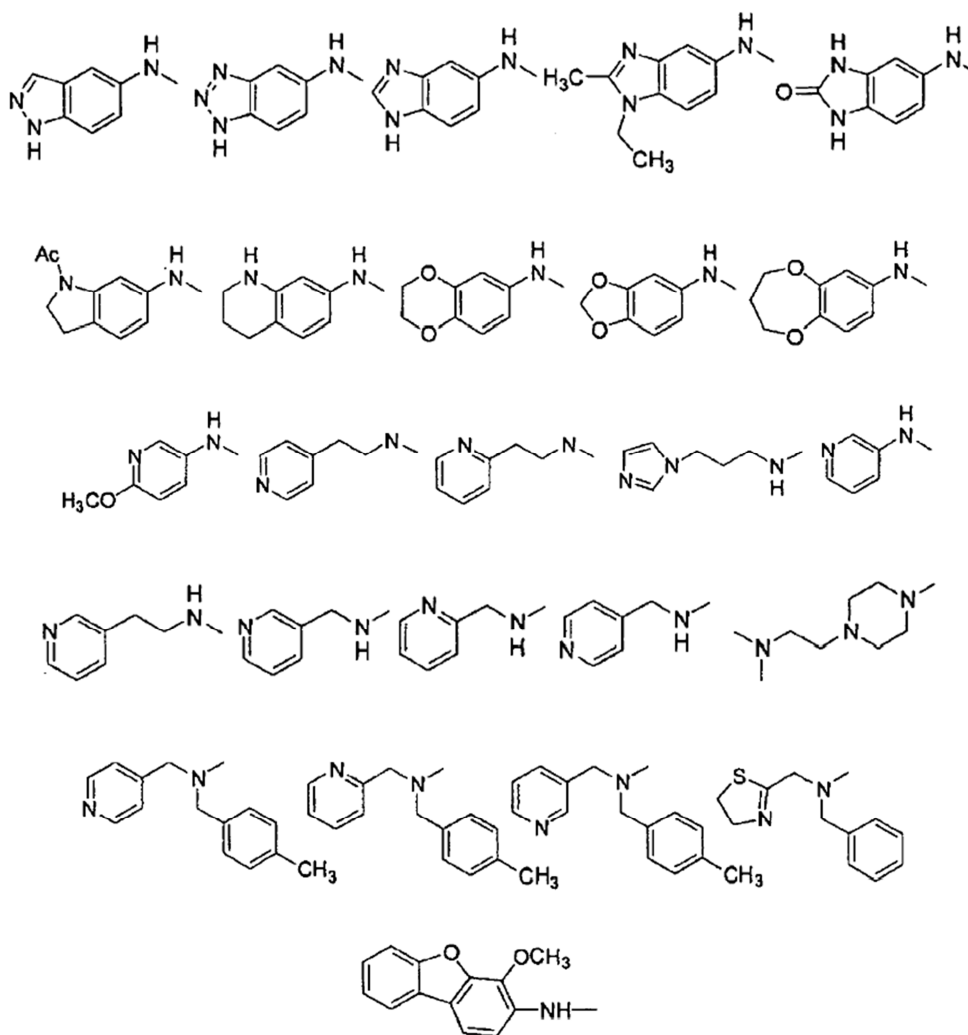
(3) heteroarilo sustituido o no sustituido; y

5 X se selecciona del grupo consistente de

- (1)  $-N(R^{1x})-$ ,
- (2)  $-(CH_2)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-$ , y
- (3)

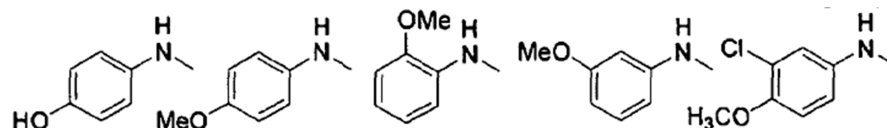


10 En otra realización, la invención provee compuestos de fórmula (1) que tienen la estructura (II), donde Y y X, tomados en conjunto, se seleccionan del grupo consistente de



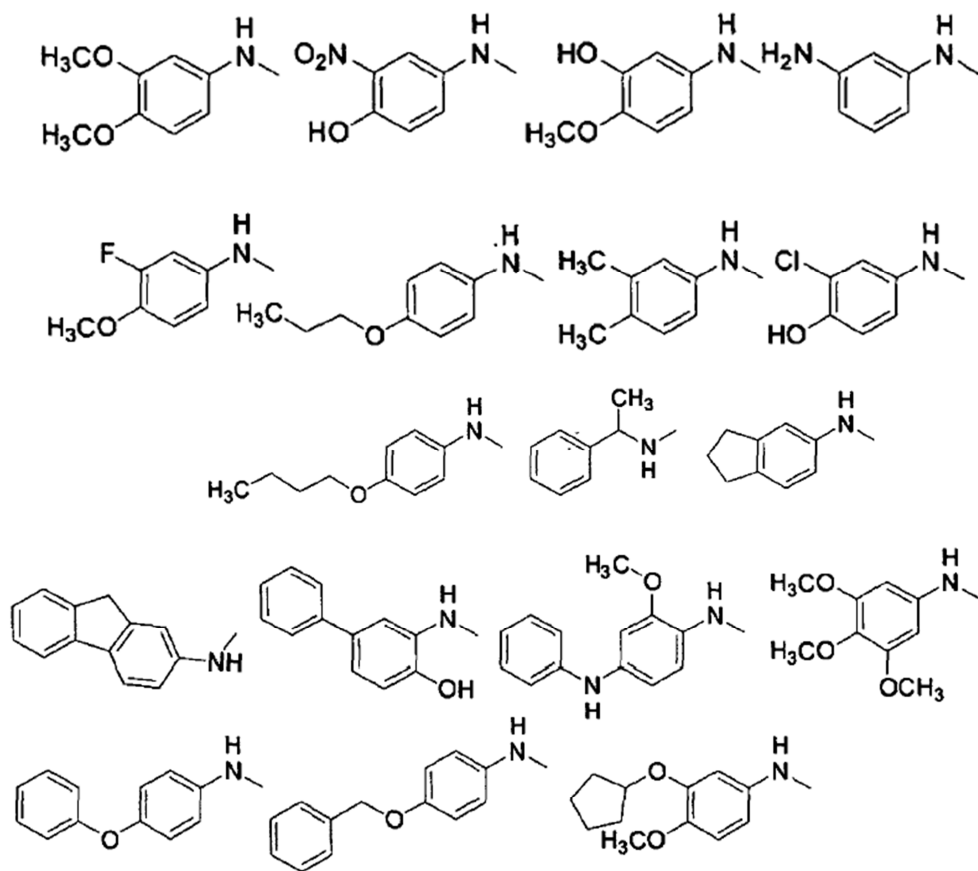
15

En otra realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) que tienen la estructura (II), donde Y y X, tomados en conjunto, se seleccionan del grupo consistente de

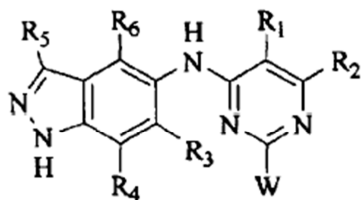


20

5



En otra realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) que tienen la estructura (III):



(III)

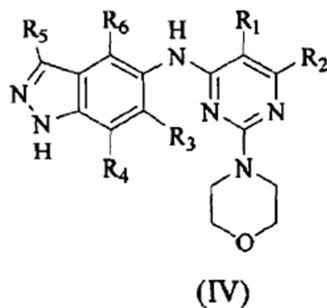
10

donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> se seleccionan del grupo consistente de

- (1) H,
- (2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo sustituido o no sustituido,
- (3) -COOR<sup>1t</sup>,
- (4) -COONH<sub>2</sub>,
- (5) -OR<sup>1t</sup>, y
- (6) -NHR<sup>1t</sup>,

15

En otra realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) que tienen la estructura (IV):



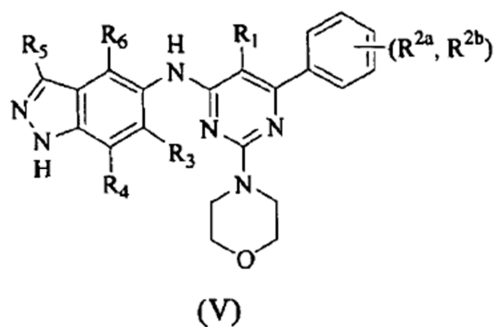
5

donde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  se seleccionan del grupo consistente de

- (1) H,
- (2)  $C_1$ - $C_6$ -alquilo sustituido o no sustituido,
- (3)  $-COOR^{1t}$ ,
- (4)  $-COONH_2$ ,
- (5)  $-OR^{1t}$ , y
- (6)  $-NHR^{1t}$ .

10

En otra realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) que tienen la estructura (V):



15

donde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  se seleccionan del grupo consistente de

- (1) H,
- (2)  $C_1$ - $C_6$ -alquilo sustituido o no sustituido,
- (3)  $-COOR^{1t}$ ,
- (4)  $-COONH_2$ ,
- (5)  $-OR^{1t}$ , y
- (6)  $-NHR^{1t}$ , y

20

$R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan del grupo consistente de

- (1) H,
- (2) alquilo sustituido o no sustituido,
- (3) halo,
- (4)  $-(CH_2)_q-N(R^{2c}, R^{2d})$ ,

25

5 (5)  $-(CH_2)_q-N(R^{2c}, R^{2d})COR^{2e}$ ,

(6)  $-(CH_2)_q-OR^{2e}$ ,

(7)  $-(CH_2)_q-OCOR^{2e}$ ,

(8)  $-(CH_2)_q-OCOOR^{2e}$ ,

(9)  $-(CH_2)_q-COOR^{2e}$ ,

10 (10)  $-(CH_2)_q-CONR^{2c}$ ,

(11)  $-CN$ ,

(12)  $-NO_2$ ,

(13)  $-SO_2NH_2$ ,

(14)  $-NHSO_2CH_3$ , y

15 (15)  $-SO_2R^{2f}$ ,

donde  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{2e}$ , y  $R^{2f}$  se seleccionan del grupo consistente de

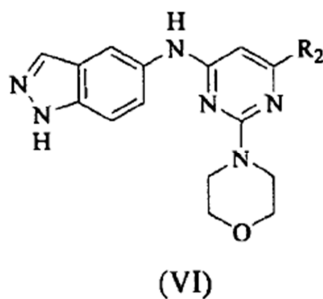
(a) H,

(b) alquilo sustituido o no sustituido, y

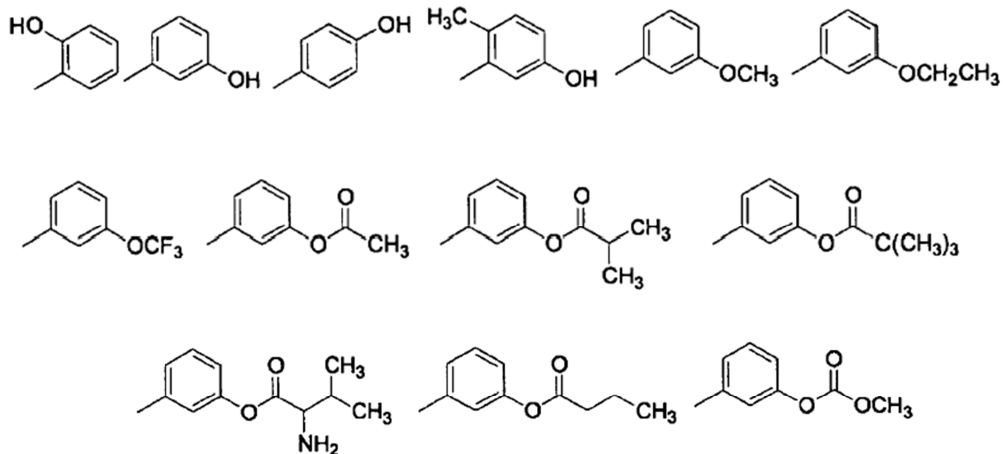
(c) fenilo sustituido o no sustituido; y

20 q es 0, 1, 2, 3, o 4.

En otra realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) que tienen la estructura (VI):

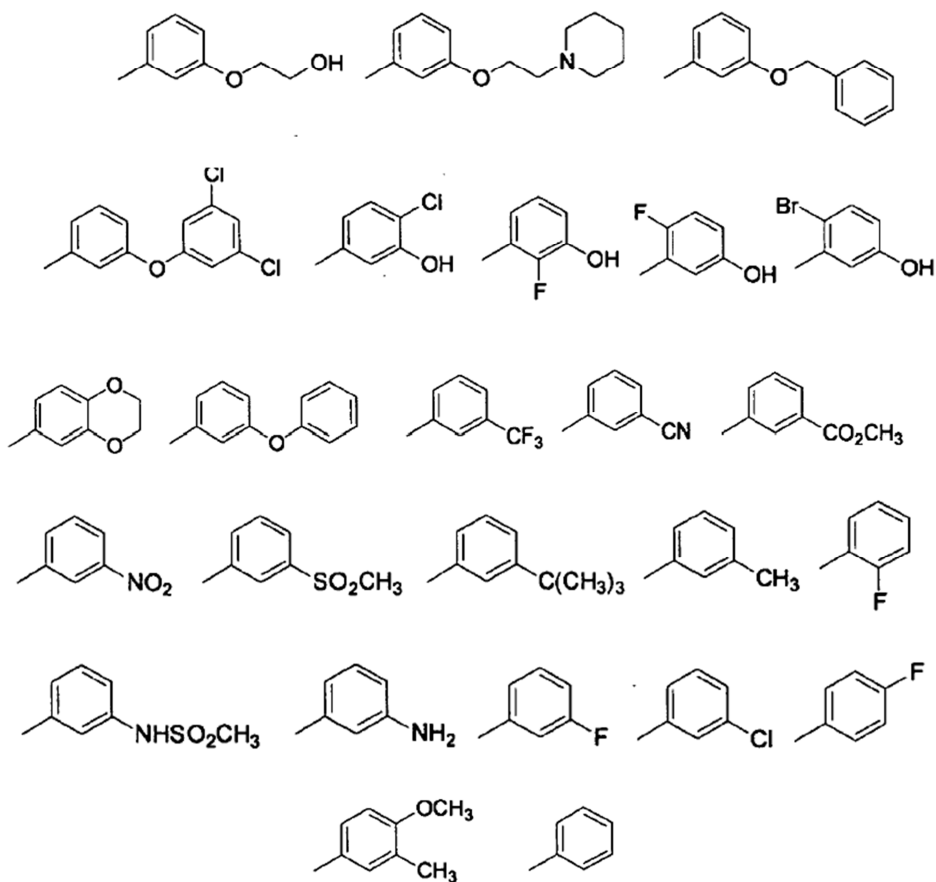


donde  $R_2$  se selecciona del grupo consistente de



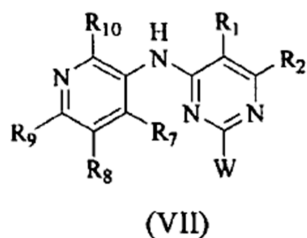
25

5



10

En otra realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) que tienen la estructura (VII):



(VII)

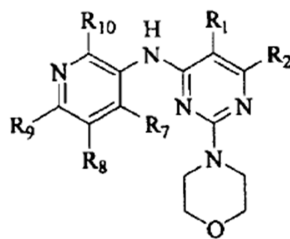
donde  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ , y  $R_{10}$  se seleccionan del grupo consistente de

- (1)  $H$ ,
- (2)  $C_1$ - $C_6$ -alquilo sustituido o no sustituido,
- (3)  $-COOR^{1t}$ ,
- (4)  $-COONH_2$ ,
- (5)  $-OR^{1t}$ , y
- (6)  $NHR^{1t}$ ,

20

En otra realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) que tienen la estructura (VIII):



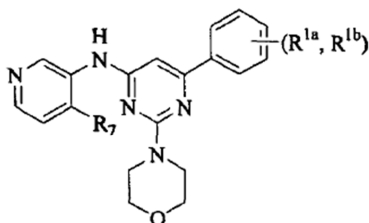


(VIII)

donde  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  se seleccionan del grupo consistente de

- (1) H,
- (2)  $C_1$ - $C_6$ -alquilo sustituido o no sustituido,
- (3)  $-COOR^{1t}$ ,
- (4)  $-CONH_2$ ,
- (5)  $-OR^{1t}$ , y
- (6)  $-NHR^{1t}$ .

En otra realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) que tienen la estructura (IX):



(IX)

donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  se seleccionan del grupo consistente de

- (1) H,
- (2) alquilo sustituido o no sustituido,
- (3) halo,
- (4)  $-(CH_2)_q-N(R^{2c}, R^{2d})$ ,
- (5)  $-(CH_2)_q-N(R^{2c}, R^{2d})COR^{2e}$ ,
- (6)  $-(CH_2)_q-OR^{2e}$ ,
- (7)  $-(CH_2)_q-OCOR^{2e}$ ,
- (8)  $-(CH_2)_q-OCOOR^{2e}$ ,
- (9)  $-(CH_2)_q-COOR^{2e}$ ,
- (10)  $-(CH_2)_q-CONR^{2c}$ ,
- (11)  $-CN$ ,
- (12)  $-NO_2$ ,

5 (13)  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,

(14)  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ , y

(15)  $-\text{SO}_2\text{R}^{2f}$ ,

donde  $\text{R}^{2c}$ ,  $\text{R}^{2d}$ ,  $\text{R}^{2e}$ , y  $\text{R}^{2f}$  se seleccionan del grupo consistente de

(a) H,

10 (b) alquilo sustituido o no sustituido, y

(c) fenilo sustituido o no sustituido; y

$\text{R}_7$  se selecciona del grupo consistente de

(1) H,

(2)  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alquilo sustituido o no sustituido,

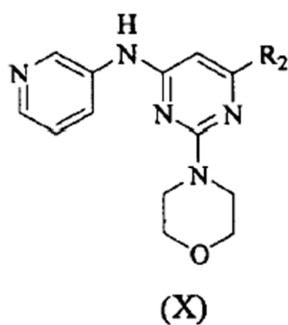
15 (3)  $-\text{COOR}^{1t}$ ,

(4)  $-\text{COONH}_2$ ,

(5)  $-\text{OR}^{1t}$ , y

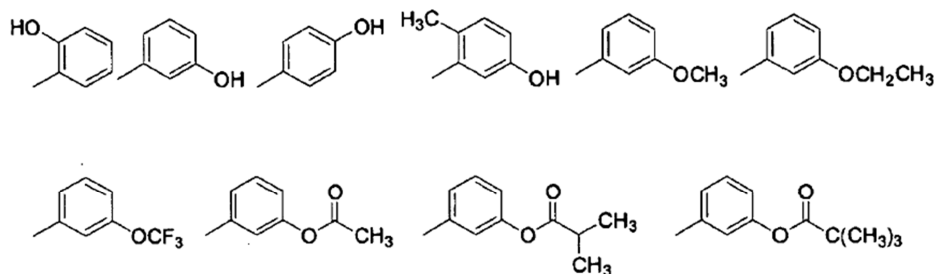
(6)  $\text{NHR}^{1t}$ ,

En otra realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) que tienen la estructura (X):

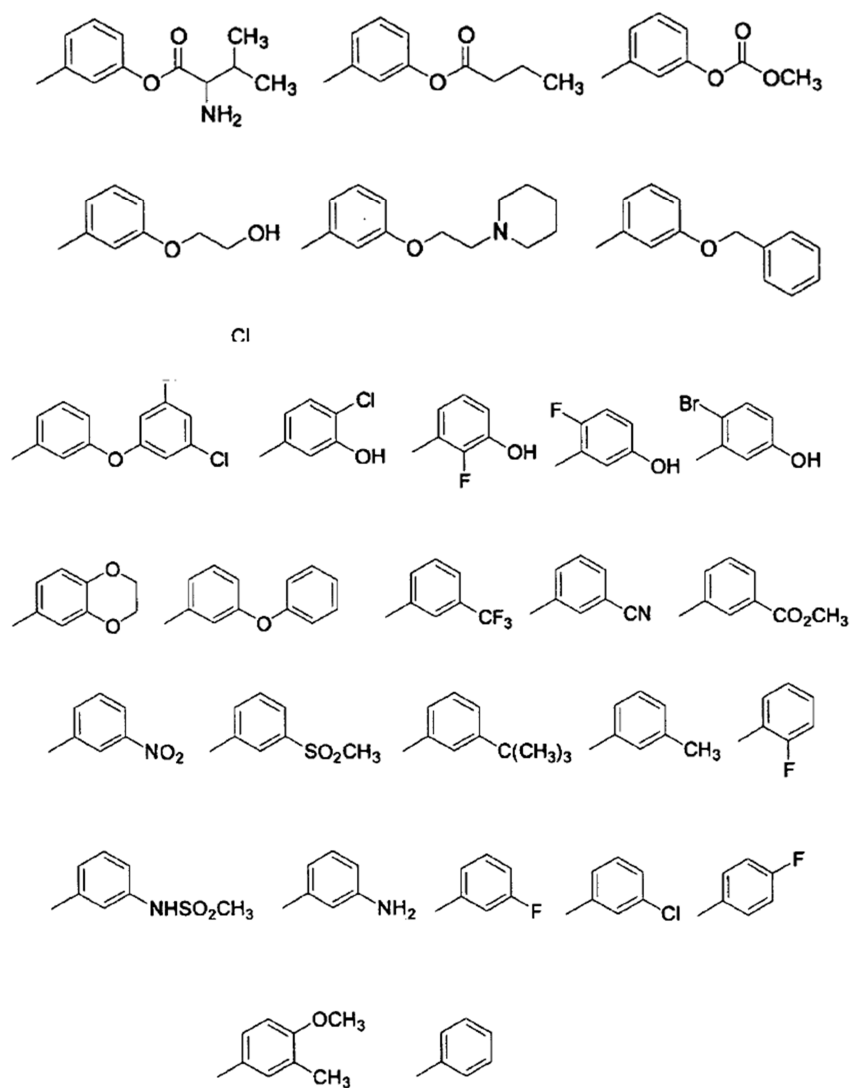


20

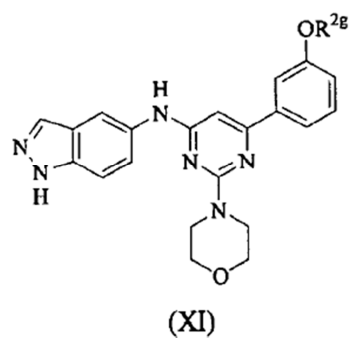
donde  $\text{R}_2$  se selecciona del grupo consistente de



5



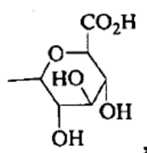
En otra realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) que tienen la estructura (XI):



10 donde  $R^{2g}$  se selecciona del grupo consistente de

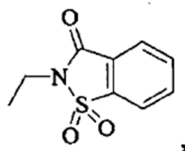
- (1) H,
- (2) alquilo sustituido o no sustituido,
- (3)  $-\text{CONHR}^{2h}$ ,
- (4)  $-\text{CON}(\text{R}^{2h})-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{R}^{2h}, \text{R}^{2i})$ ,

- 5 (5)  $-\text{COR}^{2j}$ ,  
 (6)  $-\text{CO}_2\text{R}^{2j}$ ,  
 (7)  $-\text{COC}_1-\text{C}_6\text{-alquil}-\text{CO}_2\text{H}$ ,  
 (8)  $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{2i}$ ,  
 (9)  $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCHR}^{2i}\text{CO}_2\text{R}^{2j}$ ,  
 10 (10)  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{2k}, \text{OR}^{2p})$ ,  
 (11)



y

(12)

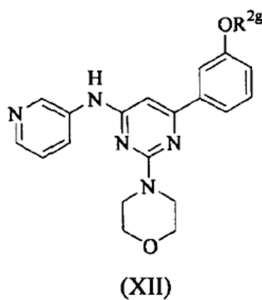


15

donde  $\text{R}^{2h}$ ,  $\text{R}^{2i}$ ,  $\text{R}^{2j}$ ,  $\text{R}^{2k}$ , y  $\text{R}^{2p}$  se seleccionan del grupo consistente de

- (a) H,  
 (b) sustituido o no sustituido alquilo, y  
 (c) arilo sustituido o no sustituido.

20 En otra realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) que tienen la estructura (XII):

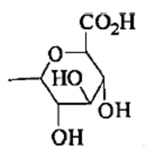


donde  $\text{R}^{2g}$  se selecciona del grupo consistente de

- (1) H,  
 (2) sustituido o no sustituido alquilo,

- 25 (3)  $-\text{CONHR}^{2h}$ ,  
 (4)  $-\text{CON}(\text{R}^{2h})-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{R}^{2h}, \text{R}^{2i})$ ,  
 (5)  $-\text{COR}^{2j}$ ,  
 (6)  $-\text{CO}_2\text{R}^{2j}$ ,

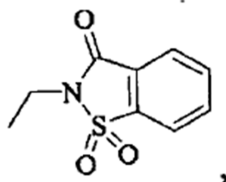
- 5 (7)  $-\text{COC}_1-\text{C}_6-\text{alquil}-\text{CO}_2\text{H}$ ,  
 (8)  $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{2i}$ ,  
 (9)  $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCHR}^{2j}\text{CO}_2\text{R}^{2j}$ ,  
 (10)  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{2k}, \text{OR}^{2p})$ ,  
 (11)



10

y

(12)



donde  $\text{R}^{2h}$ ,  $\text{R}^{2i}$ ,  $\text{R}^{2j}$ ,  $\text{R}^{2k}$ , y  $\text{R}^{2p}$  se seleccionan del grupo consistente de

- 15 (a) H,  
 (b) alquilo sustituido o no sustituido, y  
 (c) arilo sustituido o no sustituido.

En otra realización más particular del compuesto (I), W es un grupo morfolinilo no sustituido.

En otra realización más particular del compuesto (I), X es  $-\text{NH}-$ .

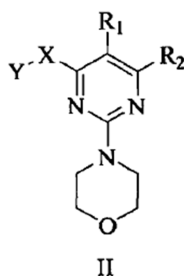
- 20 En otra realización más particular del compuesto (I), Y es a es un grupo heteroarilo o heteroarilo sustituido  
 seleccionado de piridilo, y alcoxipiridilo.

En otra realización más particular del compuesto (I),  $\text{R}_1$  es hidrógeno.

En otra realización más particular del compuesto (I),  $\text{R}_2$  es un grupo arilo o arilo sustituido.

- 25 En otra realización más particular del compuesto (I),  $\text{R}_2$  se selecciona del grupo consistente de fenilo, fenol, anilina,  
 hidroxibencilo, fenilalcoxicarbonilo, fenilcarbonilalcoxi, fenilaminocarbonilo, y fenilcarbonilamino.

En otra realización, se proveen compuestos de fórmula (II):



5 donde X se selecciona del grupo consistente de -NH-, -O- y -S-;

Y se selecciona del grupo consistente de heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, o un grupo ácido carboxílico;

R<sub>2</sub> se selecciona del grupo consistente de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

10 los tautómeros de los mismos;

y las sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto del compuesto de fórmula (II), X es -NH-.

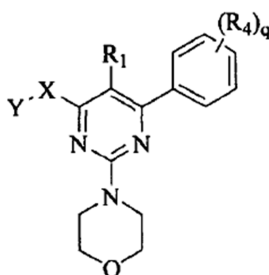
En otro aspecto del compuesto de fórmula (II), Y es a es un grupo heteroarilo o heteroarilo sustituido seleccionado de piridilo, y alcoxipiridilo.

15 En otro aspecto del compuesto de fórmula (II), R<sub>1</sub> está ausente.

En otro aspecto del compuesto de fórmula (II), R<sub>2</sub> es un grupo arilo o arilo sustituido.

En otro aspecto del compuesto de fórmula (II), R<sub>2</sub> se selecciona del grupo consistente de fenilo, fenol, anilina, hidroxibencilo, fenilalcoxycarbonilo, fenilcarbonilalcoxi, fenilaminocarbonilo, y fenilcarbonilamino.

En otra realización, se proveen compuestos de fórmula (XIII):



XIII

20

donde,

X se selecciona del grupo consistente de -NH-, -O-, y -S-;

Y se selecciona del grupo consistente de heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

25 R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, o un ácido carboxílico;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente del grupo consistente de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, dialquilamino, dialquilaminoalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbonilamino, y alcoxycarbonilo;

y

30 q es un entero de 1-5;

los tautómeros de los mismos;

y las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto del compuesto de fórmula (XIII), X es -NH- y R<sub>1</sub> es hidrógeno.

- 5 En otro aspecto del compuesto de fórmula (XIII), R4 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, dialquilamino, dialquilaminoalquilo, carbonilamino, y alcóxicarbonilo.

En otros aspectos, la invención proporciona métodos para utilizar compuestos que son inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K).

- 10 En otro aspecto de la invención, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen uno o más de los compuestos descritos aquí en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Objetivos, características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la realización preferida

- 15 La presente invención proporciona compuestos novedosos que actúan como inhibidores de la serina/treonina quinasas, fosfolípido quinasas, y más particularmente, como inhibidores de la función de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K). Los compuestos provistos aquí pueden ser formulados en formulaciones farmacéuticas que son útiles en el tratamiento de pacientes que requieren un inhibidor de PI3K, especialmente, en realizaciones particulares, para proveer composiciones y métodos para reducir la proliferación celular y útiles en el tratamiento del cáncer.

- 20 Las siguientes abreviaturas y definiciones se utilizan a lo largo de esta solicitud:

| Abreviatura              | Significado                                                                           |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| PI3K                     | fosfatidilinositol 3-quinasa                                                          |
| AcOH                     | Ácido acético                                                                         |
| ATP;                     | Trifosfato de adenosina                                                               |
| BOC                      | tert-butoxicarbonilo                                                                  |
| CPT 11                   | Irinotecan                                                                            |
| DIBAL-H                  | Hidruro de diisobutilaluminio                                                         |
| DCM                      | Diclorometano                                                                         |
| DDQ                      | 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona                                              |
| DIEA                     | Diisopropiletilamina                                                                  |
| DMA:                     | N,N-Dimetilacetamida                                                                  |
| DMF:                     | N,N-Dimetilformamida                                                                  |
| DMSO                     | dimetil sulfóxido                                                                     |
| EDTA:                    | Ácido etilén diamino tetraacético                                                     |
| EtOAc:                   | Acetato de etilo                                                                      |
| EtOH:                    | etanol                                                                                |
| 5-FU                     | 5-fluorouracilo                                                                       |
| GCMS                     | Cromatografía de gases/Espectroscopía de masas                                        |
| HBTU:                    | O-benzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato                        |
| HPLC                     | Cromatografía líquida de alto rendimiento                                             |
| Valor IC <sub>50</sub> : | La concentración de un inhibidor que produce 50% de reducción en una actividad medida |
| LCMS                     | Cromatografía líquida/Espectroscopía de masas                                         |
| MeOH:                    | metanol                                                                               |
| NMP:                     | N-metilpirrolidona                                                                    |

5

(continuación)

| Abreviatura | Significado                  |
|-------------|------------------------------|
| NMR         | Resonancia magnética nuclear |
| Rt          | Temperatura ambiente (25°)   |
| THF:        | Tetrahidrofurano             |
| TLC         | Cromatografía de capa fina   |

- El término "alquilo" se refiere a grupos alquilo que no contienen heteroátomos. Así el término incluye grupos alquilo de cadena recta tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. El término también incluye isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena recta, incluyendo pero no limitándose a, los siguientes que se proporcionan a manera de ejemplo:  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ , y otros. El término también incluye grupos alquilo cíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo y tales anillos sustituidos con grupos alquilo de cadena recta o ramificada como se definió más arriba. Así el término grupos alquilo incluyen grupos alquilo primarios, grupos alquilo secundarios y grupos alquilo terciarios. Grupos alquilo preferidos incluyen grupos alquilo de cadena recta o ramificada y grupos alquilo cíclicos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono.
- El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo tal como se definió más arriba en el cual uno o más enlaces a un carbono (s) o hidrógeno (s) están reemplazados por un enlace a átomos que no son hidrógeno ni carbono, tales como, pero no limitándose a, un átomo de halógeno tal como F, Cl, Br e I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos sulfuro de alquilo y arilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, n-óxidos, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como grupos trialquilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo, y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en diversos otros grupos. Los grupos alquilo sustituidos también incluyen grupos en los cuales uno o más enlaces a un átomo de carbono (s) o de hidrógeno (s) está reemplazado por un enlace de un orden más alto (por ejemplo, un enlace doble o triple) a un heteroátomo tal como oxígeno en oxo, carbonilo, carboxilo y grupos éster; nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos; grupos alquilo sustituidos incluyen adicionalmente grupos alquilo en los cuales uno o más enlaces a los átomos de carbono (s) o hidrógeno (s) están reemplazados por un enlace a un grupo arilo, heterocíclico o cicloalquilo. Grupos alquilo sustituidos preferidos incluyen, entre otros, grupos alquilos en los cuales uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno es o son reemplazados por uno o más enlaces a átomos de flúor. Otro grupo alquilo sustituido preferido es el grupo trifluorometilo y otros grupos alquilo que contienen el grupo trifluorometilo. Otros grupos alquilo preferidos son grupos que incluyen aquellos en los cuales uno o más enlaces a un átomo de carbono o de hidrógeno está reemplazado por un enlace a un átomo de oxígeno de tal forma que los grupos alquilo sustituidos contienen un grupo hidroxilo, alcoxi o ariloxi. Aún otros grupos alquilo sustituidos incluyen grupos arilo que tienen una amina, o una alquilamina, dialquilamina, arilamina, (alquil) (aril) amina, diarilamina, heterocíclicil amina, diheterocíclicil amina, (alquil) (heterocíclicil) amina o (aril) heterocíclicil amina sustituida o no sustituida.

Por halo se entiende cloro, bromo, yodo o fluoro o por halógeno se entiende cloro, bromo, yodo o flúor.

- El término "alqueno" se refiere a cadenas rectas y ramificadas y grupos cíclicos tales como los descritos con respecto a los grupos alquilo como se definió anteriormente, excepto que existe al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a vinilo  $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ , ciclohexeno, ciclopenteno, ciclohexadieno, butadieno, pentadieno, y hexadieno entre otros. El término "alqueno sustituido" tiene el mismo significado con respecto a los grupos alqueno que los grupos alquilo sustituidos tienen con respecto a los grupos alquilo no sustituidos. Un grupo alqueno sustituido incluye grupos alqueno en los cuales un átomo que no es carbono ni hidrógeno está enlazado a un carbono que tiene doble enlace con otro carbono y aquellos en los cuales uno de los átomos que no es carbono ni hidrógeno está enlazado a un carbono que no está involucrado en un doble enlace a otro carbono.

- El término "alquino" se refiere a grupos de cadena recta o ramificada tales como los descritos con respecto a los grupos alquilo como se definieron más arriba, excepto que al menos existe un triple enlace entre dos átomos de carbono. Ejemplos incluyen pero no se limitan a  $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$ ,  $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ , y  $-\text{C}(\text{H})\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$  entre otros. La frase "alquino sustituido" tiene el mismo significado con respecto a grupos alquino que los grupos alquilo sustituidos tienen con respecto a los grupos alquilo no sustituidos.



- 5 Un grupo alquinilo sustituido incluye grupos alquinilo en los cuales un átomo que no es carbono ni hidrógeno está enlazado a un carbono que tiene triple enlace con otro carbono y aquellos en los cuales un átomo que no es carbono ni hidrógeno está enlazado a un carbono no involucrado en un triple enlace con otro átomo de carbono.

La frase "heterociclilo" se refiere a compuestos de anillos no aromáticos que incluyen compuestos de anillos monocíclicos, bicíclicos y policíclicos tales como, pero no limitándose a, quinoclidinilo, que contiene tres o más miembros de anillo de los cuales uno o más es un heteroátomo tal como, pero no limitándose a, N, O y S. Aunque el término "heterociclilo no sustituido" incluye anillos heterocíclicos condensados, no incluye grupos heterocíclicos que tengan otros grupos tales como alquilo o grupos halo enlazados a uno de los miembros del anillo. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a: anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitándose a, pirrolinilo, dihidropiridilo, anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitándose a, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo; grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitándose a, indolinilo; anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno; anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitándose a, morfolinilo; grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzoxacinilo (por ejemplo, 2H-1,4-benzoxacinilo, etc.); anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 3 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno; anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen 1 o 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitándose a, tiazolodinilo; anillos saturados e insaturados de 3 a 8 miembros que contienen 1 a 2 átomos de azufre tales como, pero no limitándose a, dihidroditiénilo, dihidroditiénilo, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano; anillos insaturados condensados heterocíclicos que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como dihidrobenzotiacinilo (por ejemplo, 2H-3,4-dihidrobenzotiacinilo, etc.), anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen átomos de oxígeno; anillos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno tales como benzodioxolilo (por ejemplo 1,3-benzodioxolilo, etc.); anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen un átomo de oxígeno y 1 o 2 átomos de azufre tales como, pero no limitándose a, dihidrooxatienilo; anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 2 átomos de azufre tales como 1,4-oxatiano; anillos insaturados condensados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre; y anillos heterocíclicos insaturados condensados que contienen 1 átomo de oxígeno y 1 a 2 átomos de oxígeno tales como benzoxatienilo. El grupo heterociclilo también incluye los descritos anteriormente en los cuales uno o más átomos de azufre en el anillo tienen un doble enlace a 1 o 2 átomos de oxígeno (sulfóxidos y sulfonas). Por ejemplo, los grupos heterociclilo incluyen tetrahidrotiofeno, óxido de tetrahidrotiofeno, y tetrahidrotiofeno 1,1-dióxido. Grupos heterociclilo preferidos contienen 5 o 6 miembros de anillo. Grupos heterociclilo más preferidos incluyen morfolina, piperazina, piperidina, pirrolidina, tiomorfolina, tiomorfolina en la cual el átomo S de la tiomorfolina está enlazado a uno o más átomos de O, homopiperazina, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, quinoclidina, y tetrahydrofurano.

- 40 El término "heterociclilo sustituido" se refiere a un grupo heterociclilo tal como se definió anteriormente en el cual uno de los miembros de anillo está enlazado a un átomo que no es hidrógeno tal como los descritos anteriormente con respecto a grupos alquilo sustituidos y grupos arilo sustituidos. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a 2-metilbencimidazolilo, 5-metilbencimidazolilo, 5-clorobenzotiazolilo, 1-metil piperazinilo, y 2-cloropiridilo entre otros.

45 El término "arilo" se refiere a grupos arilo que no contienen heteroátomos. Así el término incluye, pero no se limita a, grupos tales como fenilo, bifenilo, antraceno, naftelino a manera de ejemplo. Aunque el término "arilo no sustituido" incluye grupos que contienen anillos condensados tales como naftaleno, no incluye grupos arilo que tengan otros grupos tales como grupos alquilo o halo enlazados a uno de los miembros del anillo, como grupos arilo puesto que los grupos arilo tales como el tolilo son considerados aquí como grupos arilo sustituidos tal como se describe más abajo. Un grupo arilo no sustituido preferido es fenilo. Grupos arilo no sustituidos pueden estar enlazados a uno o más átomos de carbono, átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno y/o átomos de azufre sin embargo, en el compuesto original.

55 El término "grupo arilo sustituido" tiene el mismo significado con respecto a grupos arilo no sustituidos que los grupos alquilo sustituidos tienen con respecto a grupos alquilo no sustituidos. Sin embargo, un grupo arilo sustituido también incluye grupos arilo en los cuales uno de los carbonos aromáticos está enlazado a uno de los átomos que no son carbono ni hidrógeno descritos anteriormente y también incluye grupos arilo en los cuales uno o más carbonos aromáticos del grupo arilo están enlazados a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido y/o no sustituido como se define aquí. Esto incluye disposiciones de enlazamiento en los cuales dos átomos de carbono de un grupo arilo están enlazados a dos átomos de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo para definir un sistema de anillo fusionado (por ejemplo, dihidronaftilo o tetrahidronaftilo). Así, el término "arilo sustituido" incluye, pero no se limita a tolilo, e hidroxifenilo entre otros.

60 El término "heteroarilo", tal como se utiliza aquí, se refiere a un radical aromático cíclico o bicíclico que tiene de 5 a 10 átomos de carbono en cada anillo de los cuales un átomo del anillo cíclico o bicíclico se selecciona de S, O y N; cero, uno o dos átomos de anillos son heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de S, O y N; y los átomos de anillos restantes son carbono, estando el radical enlazado al resto de la molécula a través de

- 5 cualquiera de los átomos del anillo, tales como por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y naftiridinilo y similares

El término "heteroarilo sustituido" tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo heteroarilo tal como se definió aquí sustituido por el remplazo independiente de 1, 2 o 3 de los átomos de hidrógeno del mismo con Cl, Br, F, I, -OH, -CN, C1-C3-alquilo, C1-C6-alcoxi, C1-C6-alcoxi sustituido con arilo, haloalquilo, tioalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, nitro, carboxaldehído, carboxi, alcocarbonilo y carboxamida. Además, cualquiera de los sustituyentes puede ser un grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo.

El término "biarilo" se refiere a un grupo o sustituyente al cual están enlazados dos grupos arilo, que no están condensados uno con otro. Compuestos biarilo de ejemplo incluyen, por ejemplo, fenilbenceno, difenildiazeno, 4-metiltio-1-fenilbenceno, fenoxibenceno, (2-feniletinil) benceno, difenil cetona, (4-fenilbuta-1,3-diinil) benceno, fenilbencilamina, (fenilmetoxi)benceno, y similares. Grupos biarilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen: 2-(fenilamino)-N-[4-(2-feniletinil) fenil]acetamida, 1,4-difenilbenceno, N-[4-(2-feniletinil) fenil]-2-[bencilamino]acetamida, 2-amino-N-[4-(2-feniletinil) fenil]propanamida, 2-amino-N-[4-(2-feniletinil) fenil]acetamida, 2-(ciclopropilamino)-N-[4-(2-feniletinil) fenil]acetamida, 2-(etilamino)-N-[4-(2-feniletinil) fenil]acetamida, 2-[(2-metilpropil) amino]-N-[4-(2-feniletinil) fenil]-acetamida, 5-fenil-2H-benzo[d]1,3-dioxoleno, 2-cloro-1-metoxi-4-fenilbenceno, 2-[(imidazolimetil) amino]-N-[4-(2-feniletinil) fenil]acetamida, 4-fenil-1-fenoxibenceno, N-(2-aminoetil) [4-(2-feniletinil) fenil]carboxamida, 2-[(4-fluorofenil) metil]amino)-N-[4-(2-feniletinil) fenil]acetamida, 2-[(4-metilfenil) metil]amino)-N-[4-(2-feniletinil) fenil]acetamida, 4-fenil-1-(trifluorometil) benceno, 1-butil-4-fenilbenceno, 2-(ciclohexilamino)-N-[4-(2-feniletinil) -fenil] acetamida, 2-(etilmetilamino)-N-[4-(2-feniletinil) fenil]acetamida, 2-(butilamino)-N-[4-(2-feniletinil) fenil]acetamida, N-[4-(2-feniletinil) fenil]-2-(4-piridilamino)acetamida, N-[4-(2-feniletinil) fenil]-2-(quinuclidin-3-ilamino)acetamida, N-[4-(2-feniletinil) fenil]pirrolidin-2-ilcarboxamida, 2-amino-3-metil-N-[4-(2-feniletinil) fenil]butanamida, 4-(4-fenilbuta-1,3-diinil) fenilamina, 2-(dimetilamino)-N-[4-(4-fenilbuta-1,3-diinil) fenil]acetamida, 2-(etilamino)-N-[4-(4-fenilbuta-1,3-diinil) fenil]acetamida, 4-etil-1-fenilbenceno, 1-[4-(2-feniletinil) fenil]etan-1-ona, N-(1-carbamoyl-2-hidroxi)propil [4-(4-fenilbuta-1,3-diinil) fenil]-carboxamida, N-[4-(2-feniletinil) fenil]propanamida, 4-metoxifenilo fenilo cetona, fenil-N-benzamida, (tert-butoxi)-N-[(4-fenilfenil) metil]carboxamida, ácido 2-(3-fenilfenoxi)etanohidroxámico, 3-fenilfenilo propanoato, 1-(4-etoxifenil) -4-metoxibenceno, y [4-(2-feniletinil) fenil]pirrol.

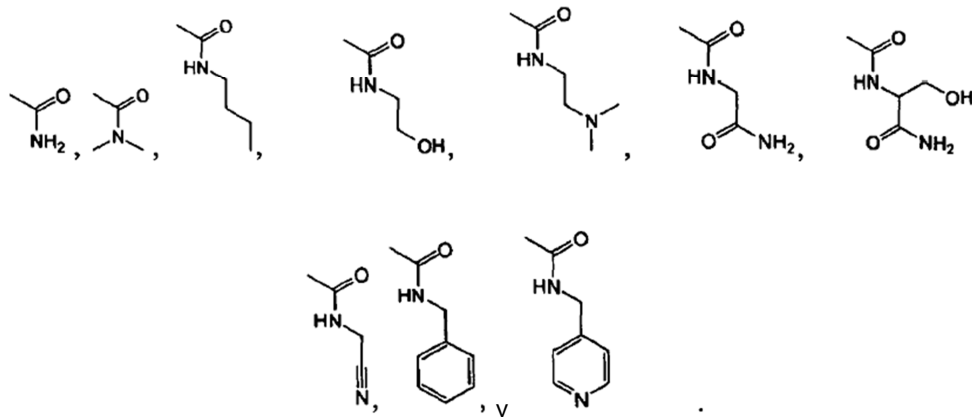
El término "heteroarilarilo" se refiere a un grupo biarilo donde uno de los grupos arilo es un grupo heteroarilo. Grupos heteroarilarilo de ejemplo incluyen, por ejemplo, 2-fenilpiridina, fenilpirrol, 3-(2-feniletinil) piridina, fenilpirazol, 5-(2-feniletinil) -1,3-dihidropirimidin-2,4-diona, 4-fenil-1,2,3-tiadiazol, 2-(2-feniletinil) pirazina, 2-feniltiofeno, fenilimidazol, 3-(2-piperazinilfenil) furan, 3-(2,4-diclorofenil) -4-metilpirrol, y similares. Grupos heteroarilarilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen: 5-(2-feniletinil) pirimidin-2-ilamina, 1-metoxi-4-(2-thienil) benceno, 1-metoxi-3-(2-thienil) benceno, 5-metil-2-fenilpiridina, 5-metil-3-fenilisoxazol, 2-[3-(trifluorometil) fenil]furan, 3-fluoro-5-(2-furil) -2-metoxi-1-prop-2-enilbenceno, (hidroxiimino)(5-fenil(2-thienil) )metano, 5-[(4-metilpiperazinil) metil]-2-feniltiofeno, 2-(4-etilfenil) tiofeno, 4-metiltio-1-(2-thienil) benceno, 2-(3-nitrofenil) tiofeno, (tert-butoxi)-N-[(5-fenil(3-piridil) )metil]carboxamida, hidroxi-N-[(5-fenil(3-piridil) )metil]amida, 2-(henilmetiltio)piridina, y bencilimidazol.

El término "heteroarilheteroarilo" se refiere a un grupo biarilo donde ambos grupos arilo son grupos heteroarilo. Grupos heteroarilheteroarilo de ejemplo incluyen, por ejemplo, 3-piridilimidazol, 2-imidazolipirazina, y similares. Grupos heteroarilheteroarilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen: 2-(4-piperazinil-3-piridil) furan, dietil(3-pirazin-2-il(4-piridil) )amina, y dimetil[2-(2-(5-metilpirazin-2-il) etinil](4-piridil) )amina.

"Opcionalmente sustituido" se refiere al reemplazo opcional de hidrógeno con uno o más radicales monovalentes o divalentes. Grupos opcionalmente sustituidos incluyen aquellos descritos aquí, para cada grupo en el cual se suministra una definición distintiva para la sustitución. Adicionalmente, grupos de sustitución adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, nitro, amino, imino, ciano, halo, tio, tioamido, amidino, imidino, oxo, oxamidino, metoxamidino, imidino, guanidino, sulfonamido, carboxilo, formilo, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo inferior, lalcoxi inferior, halolalcoxi inferior, alcocalquilo inferior, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroaralquilcarbonilo, alquiltio, aminoalquilo, cianoalquilo, bencilo, piridilo, pirazolilo, pirrol, tiofeno, imidazolilo, y similares.

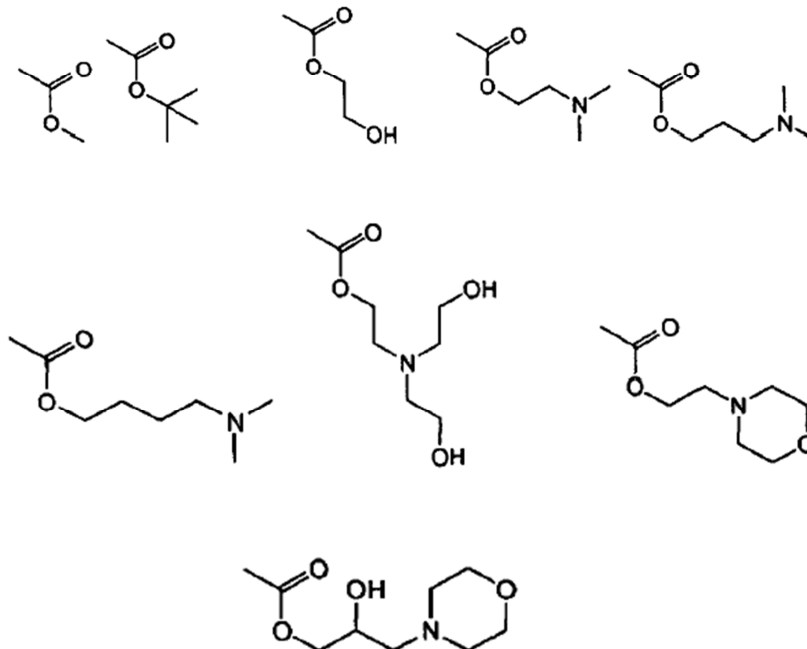
Grupos aminocarbonilo sustituidos representativos incluyen, por ejemplo, los que se muestran más abajo. Pueden ser sustituidos adicionalmente por grupos heterociclilo y grupos heteroarilo y serán evidentes para quienes tengan experiencia en las técnicas de química orgánica y medicinal junto con la divulgación presente. Grupos aminocarbonilo preferidos incluyen: N-(2-cianoetil) carboxamida, N-(3-metoxipropil) carboxamida, N-ciclopropilcarboxamida, N-(2-hidroxi-isopropil) carboxamida, metil 2-carbonilamino-3-hidroxiopropanoato, N-(2-hidroxi)propil carboxamida, N-(2-hidroxi-isopropil) carboxamida, N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil) etil]carboxamida, N-(2-carbonilaminoetil) acetamida, N-(2-(2-piridil) etil) carboxamida, N-(2-piridilmetil) carboxamida, N-(oxolan-2-ilmetil) -carboxamida, N-(4-hidroxi)pirrolidin-2-il) carboxamida, N-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-carboxamida, N-(4-hidroxiciclohexil) carboxamida, N-[2-(2-oxo-4-imidazolinil) etil]-carboxamida, N-(carbonilaminometil) acetamida, N-(3-pirrolidinilpropil) carboxamida, N-[1-(carbonilaminometil) pirrolidin-3-il]acetamida, N-(2-morfolin-4-iletil)

- 5 carboxamida, N-[3-(2-oxopirrolidinil) propil]carboxamida, 4-metil-2-oxopiperazinacarbaldéido, N-(2-hidroxi-3-pirrolidinilpropil) carboxamida, N-(2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil) carboxamida, N-{2-[(5-ciano-2-piridil) amino]etil}carboxamida, 3-(dimetilamino)pirrolidinecarbaldéido, N-[(5-metilpirazin-2-il) metil]carboxamida, 2,2,2-trifluoro-N-(1-formilpirrolidin-3-il) acetamida.



Grupos alcoxycarbonilo sustituidos representativos incluyen, por ejemplo, los mostrados más abajo. Estos grupos alcoxycarbonilo pueden ser sustituidos adicionalmente como será evidente para las personas con experiencia en las técnicas de química orgánica y medicinal en conjunto con la divulgación presente.

- 15 Grupos alcoxycarbonilo sustituidos representativos incluyen, por ejemplo, los mostrados más abajo. Estos grupos alcoxycarbonilo pueden ser sustituidos adicionalmente como será evidente para quienes tengan experiencia en las artes de la química orgánica y medicinal junto con la divulgación presente.



- El término “protegido” con respecto a grupos hidroxilo, grupos amina y grupos sulfhidrido se refiere a formas de estas funcionalidades que están protegidas frente a una reacción indeseable con un grupo protector conocido para los expertos en la técnica tales como los definidos en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999) que pueden agregarse o retirarse utilizando los procedimientos establecidos aquí. Ejemplos de grupos hidroxilo protegidos incluyen, pero no se limitan, a ésteres de sililo tales como los obtenidos por reacción de un grupo hidroxilo con un reactivo tal como, pero no limitado a, t-butildimetil-clorosilano, trimetilclorosilano, triisopropilclorosilano, trietilclorosilano; éteres de metilo y etilo sustituidos tales como, pero no limitándose metoximetil éter, metitiometil éter, benciloximetil éter, t-butoximetil éter, 2-metoxietoximetil éter, tetrahidropiraniil éteres, letoxietil éter, alilil éter, bencil éter; ésteres tales como, pero no

5 limitándose a benzoil formiato, formiato, acetato, tricloroacetato y trifluoroacetato. Ejemplos de grupos amina protegidos incluyen, pero no se limitan a, amidas tales como, por ejemplo formiamida, acetamida, trifluoroacetamida y benzamida; imidas tales como ftalimidas y ditiosuccinimida; y otros. Ejemplos de grupos sulfhidrido protegidos incluyen, pero no se limitan a, tioéteres tales como S-bencil tioéter, y S-4-picolil tioéter; derivados de S-metilo sustituidos tales como hemitio, ditio y aminotio acetales; y otros.

10 Una "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal con una base inorgánica, base orgánica, ácido inorgánico, ácido orgánico o aminoácido básico o ácido. Como sales de bases inorgánicas, la invención incluye, por ejemplo, metales alcalinos tales como sodio o potasio; metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio o aluminio; y amoniaco. Como sales de bases orgánicas, la invención incluye, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, hetanolamina, dietanolamina y trietanolamina. Como sales de ácidos inorgánicos, la presente invención  
15 incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Como sales de ácidos orgánicos, la presente invención incluye, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Como sales de aminoácidos básicos, la presente invención incluye, por ejemplo, arginina, lisina y ornitina. Aminoácidos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido aspártico y ácido glutámico.

Tal como se utiliza aquí, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres que hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se escinden rápidamente en el cuerpo humano para liberar el compuesto original o una sal del mismo. Grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóicos, alquenoicos, cicloalcanóicos y alcanodioicos, los  
25 cuales cada unidad estructural alquilo o alqueno ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos de ésteres en particular incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etil succinatos.

El término "profármacos farmacéuticamente aceptables" tal como se utiliza aquí se refiere a aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance de un juicio médico profundo, adecuados para  
30 uso en contacto con los tejidos de humanos o animales inferiores con toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidos, conmensurados con una relación razonable beneficio/riesgo, y efectivos para su uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, cuando es posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto original de la fórmula anterior, por ejemplo por hidrólisis en la sangre. Una discusión exhaustiva se puede encontrar en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

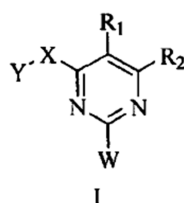
Tal como se utiliza aquí, "límite", "tratar" y "tratamiento" son términos intercambiables como lo son "limitar" y "tratar" y, tal como se utiliza aquí, incluye tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo o el acto de proveer  
tratamiento preventivo o paliativo.

40 "Tratar" dentro del contexto de la presente invención, significa un alivio de síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o una detención de la progresión o empeoramiento posterior de esos síntomas, o prevención o profilaxis se la enfermedad o trastorno. Por ejemplo, dentro del contexto de los pacientes en tratamiento que requieren de un inhibidor de PI3K, el tratamiento exitoso puede incluir una reducción en la proliferación de la alimentación capilar de un tumor o tejido enfermo, un alivio de los síntomas relacionados con un crecimiento o tumor  
45 canceroso, proliferación de capilares, o tejido enfermo, una detención en la proliferación capilar, o una detención en la progresión de una enfermedad tal como cáncer o en el crecimiento de células cancerosas. El tratamiento también puede incluir administrar las formulaciones farmacéuticas de la presente invención en combinación con otras terapias. Por ejemplo, los compuestos y formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse antes, durante o después de procedimientos quirúrgicos y/o terapia de radiación. Los compuestos de la invención  
50 también pueden administrarse en conjunto con otros fármacos anticáncer incluyendo aquellos utilizados en terapia antisentido y de genes.

Los inhibidores de PI3K de esta invención, tal como se describen aquí, pueden administrarse en la forma de sales de adición ácida. Las sales se forman convenientemente haciendo reaccionar un compuesto, si es básico, con un  
55 ácido adecuado, tales como los que se han descrito anteriormente. Las sales forman rápidamente en alto rendimientos a temperaturas moderadas, y frecuentemente se preparan simplemente aislando el compuesto a partir de un lavado ácido adecuado en la etapa final de la síntesis. El ácido formador de sal se disuelve en un solvente orgánico apropiado, o en un solvente orgánico acuoso, tal como alcohol, cetona o éster. Por otro lado, si el compuesto de esta invención se desea en la forma de base libre, se aísla a partir de una etapa de lavado final básica, de acuerdo con la práctica usual. Una técnica preferida para preparar clorhidratos es disolver la base libre en  
60 un solvente adecuado y secar la solución exhaustivamente, por ejemplo mediante tamices moleculares, antes de burbujear gas de cloruro de hidrógeno a través de la misma. También se reconocerá que es posible administrar formas amorfas de los inhibidores de PI3K.

5 La presente invención también incluye inhibidores de PI3K marcados isotópicamente, los cuales son estructuralmente idénticos a los divulgados anteriormente, pero por el hecho de que uno o más átomos están  
 10 remplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrado usualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y  
 15 cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y de dichos profármacos que contienen los isótopos antes mencionados y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo  
 20 aquellos en los cuales se incorporan isótopos radioactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en las pruebas de distribución de fármacos y/o de tejidos sustrato. Los isótopos tritiados, esto es  $^3\text{H}$ , y de carbono 14, esto es,  $^{14}\text{C}$ , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, esto es,  $^2\text{H}$ , puede generar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, incremento en la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente  
 25 marcados de esta invención y profármacos de los mismos pueden prepararse en general llevando a cabo procedimientos conocidos o referenciados y sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible con un reactivo marcado no isotópicamente.

En general, la invención proporciona compuestos que tienen la fórmula I. La invención también proporciona tautómeros de los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los tautómeros. La fórmula I tiene la siguiente estructura:



En otra realización más particular del compuesto (I), X es -NH-.

30 En otra realización más particular del compuesto (I), Y es a es un grupo heteroarilo o heteroarilo sustituido seleccionado de piridilo y alcoxipiridilo.

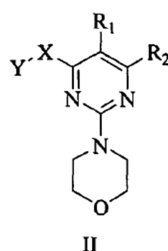
En otra realización más particular del compuesto (I), R<sub>1</sub> es hidrógeno.

En otra realización más particular del compuesto (I), R<sub>2</sub> es un grupo arilo o arilo sustituido.

En otra realización más particular del compuesto (I), R<sub>2</sub> se selecciona del grupo consistente de fenilo, fenol, anilina, hidroxibencilo, fenilalcoxicarbonilo, fenilcarbonilalcoxi, fenilaminocarbonilo, y fenilcarbonilamino.

35 En otra realización más particular del compuesto (I), R<sub>3</sub> está ausente.

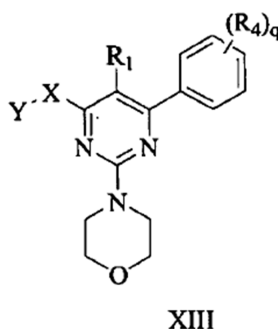
En un aspecto de la invención, se provee un compuesto de la fórmula (II):



donde, X se selecciona del grupo consistente de -NH-, -O-, y -S-;

40 Y se selecciona del grupo consistente de heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

- 5  $R_1$  es hidrógeno, halógeno, o un grupo ácido carboxílico;  
 $R_2$  se selecciona del grupo consistente de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;  
los tautómeros de los mismos;  
y las sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.  
En otro aspecto del compuesto de fórmula (II), X es -NH-.
- 10 En otro aspecto del compuesto de fórmula (II), Y es a es un grupo heteroarilo o heteroarilo sustituido seleccionado de piridilo y alcoxipiridilo.  
En otro aspecto del compuesto de fórmula (II),  $R_1$  es hidrógeno.  
En otro aspecto del compuesto de fórmula (II),  $R_2$  es un grupo arilo o arilo sustituido.  
En otro aspecto del compuesto de fórmula (II),  $R_2$  se selecciona del grupo consistente de fenilo, fenol, anilina, hidroxibencilo, fenilalcoxycarbonilo, fenilcarbonilalcoxi, fenilaminocarbonilo, y fenilcarbonilamino.
- 15 En otro aspecto del compuesto de fórmula (II),  $R_3$  está ausente.  
En otro aspecto de la invención, se proveen compuesto de fórmula (XIII):



donde,

- 20 X se selecciona del grupo consistente de -NH-, -O-, y -S-;  
Y se selecciona del grupo consistente de heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;  
 $R_1$  es hidrógeno, halógeno, o un ácido carboxílico;
- 25  $R_4$  se selecciona independientemente del grupo consistente de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, dialquilamino, dialquilaminoalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbonilamino, y alcoxycarbonilo;  
q es un entero de 1-5.  
los tautómeros de los mismos;  
y las sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 30 En otro aspecto del compuesto de la fórmula (XIII)  $R_4$  es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, aminoalquilo, dialquilamino, dialquilaminoalquilo, carbonilamino y alcoxycarbonilo.  
Otros compuestos de la invención se describen más arriba en el Resumen de la Invención.

- 5 En otros aspectos, la presente invención proporciona composiciones que incluyen los compuestos inhibidores de la fosfotidilinositol 3-quinasa descritos aquí, y uso de los compuestos inhibidores de la fosfotidilinositol 3-quinasa descritos aquí para la manufactura de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

En un aspecto, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que incluyen uno o más compuestos descritos aquí en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes terapéuticos adicionales que incluyen, por ejemplo, otros agentes citotóxicos convencionales. Otros agentes citotóxicos convencionales representativos incluyen, por ejemplo, irinotecan, topotecan, gemcitabine, gleevec, herceptin, 5-fluorouracil, leucovorin, carboplatin, cisplatin, taxanes, tezacitabine, ciclophosphamida, alcaloides vinca, imatinib, anthraciclina, rituximab, tamoxifen, CPT 11, y trastuzumab, y similares, y se considera que caen dentro del alcance de esta invención.

- 15 Los compuestos aquí descritos pueden utilizarse en el tratamiento del cáncer. Los compuestos aquí descritos también pueden utilizarse en la manufactura de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de la invención pueden ser utilizados para inhibir la actividad de la fosfotidilinositol (PI) 3-quinasa en un sujeto humano o animal. Un compuesto descrito aquí efectivo para inhibir la actividad de la fosfotidilinositol (PI) 3-quinasa en el sujeto humano o animal puede administrarse al sujeto humano o animal.

- 20 Los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar una condición (por ejemplo, cáncer) por modulación de la actividad de la fosfotidilinositol (PI) 3-quinasa. Una cantidad efectiva de un compuesto descrito aquí puede administrarse a un sujeto humano o animal que requiere tal tratamiento.

En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para manufactura de un medicamento para el tratamiento de un trastorno de cáncer en un sujeto humano o animal. Como se anotó anteriormente, la composición administrada pueden incluir adicionalmente agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, agentes citotóxicos convencionales).

En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la manufactura de un medicamento para inhibir el crecimiento de un tumor en un paciente.

- 30 En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la manufactura de un medicamento para inhibir la proliferación de capilares en un paciente.

La invención también proporciona métodos para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden la mezcla de cualquiera de los compuestos antes descritos con un vehículo farmacéuticamente aceptable, agua o una solución acuosa.

#### Composiciones farmacéuticas

- 35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto inhibidor de la fosfotidilinositol 3-quinasa descrito aquí formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Tal como se utiliza aquí, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un agente de relleno sólido, semisólido o líquido, material de encapsulamiento o auxiliar de formulación inerte no tóxico de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto pulverizado; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete; aceite de algodón; aceite de canola; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como un propilén glicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes reguladores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones reguladoras de fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio; así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes de endulzamiento, saborización y perfume, pudiendo estar también presentes preservantes y antioxidantes en la composición de acuerdo con el juicio del formulador. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intransisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (por ejemplo mediante polvos, ungüentos o gotas), bucal, o como una aspersión oral o nasal, o una formulación en aerosol líquido o polvo seco para inhalación.

- 55 Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilén glicol, 1,3-butilén glicol, dimetil formamida, aceites (en particular aceite de algodón, aceite de cacahuete, maíz, germen, oliva, castor y de sésamo),

- 5 glicerol, tetrahidrofurfuril alcohol, polietilén glicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, agentes endulzantes, saborizantes y aromatizantes.
- Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones inyectables estériles o suspensiones oleaginosas pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable parenteralmente, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio U.S.P e isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio solvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando puede ser empleado incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se utilizan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.
- 15 Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, por filtración a través de un filtro regenerador de bacterias, o por la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas o dispersadas en agua estéril o en otro medio inyectable estéril antes del uso.
- Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, frecuentemente es deseable disminuir la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con pobre solubilidad en agua. La rata de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, la cual a su vez puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de un fármaco administrado parenteralmente puede lograrse disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctidos-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de la liberación del fármaco puede controlarse. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también pueden prepararse atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.
- 25
- 30 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes tales como manteca de cacao, polietilén glicol o una cera de supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.
- Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) agentes de relleno o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglomerantes tales como, por ejemplo, carboximetil celulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes de desintegración tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternarios, g) agentes de humectación tales como, por ejemplo, alcohol acetílico y monoestearato de glicerilo, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilén glicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores.
- 45
- Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse como agentes de relleno en cápsulas de gelatina suave y dura utilizando tales excipientes como lactosa o azúcar de leche así como polietilén glicoles de alto peso molecular y similares.
- 50 Las formas de dosificación sólida de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen unos ingredientes activos solamente, o preferencialmente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una forma retardada. Ejemplos de composiciones incluso las que pueden ser usadas incluyen sustancias poliméricas y ceras.
- 55 Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como agentes de relleno en cápsulas de gelatina suave y dura utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilén glicoles de alto peso molecular y similares.
- Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se anoto más arriba. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos controladores de la
- 60



- 5 liberación y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólida el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales diferentes a los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de tabletas y otros auxiliares para la formación de tabletas tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, 10 tabletas y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen los ingredientes activos solamente, o preferencialmente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente en una forma retardada. Ejemplos de composiciones incluyentes que pueden ser utilizadas incluyen sustancias poliméricas y ceras.
- 15 Formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aspersiones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier preservante o regulador necesario según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas para oídos y similares también se contemplan como dentro del alcance de esta invención.
- 20 Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilén glicoles, sílicaonas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.
- Las composiciones de la invención también pueden formularse para administración como un aerosol líquido o un polvo seco inhalable. Las formulaciones de aerosol líquido pueden nebulizarse predominantemente en tamaños de partículas que puedan ser administrados a los bronquiolos terminales y respiratorios.
- 25 Las formulaciones en aerosol de la invención pueden administrarse utilizando un dispositivo de formación de aerosol, tal como un chorro, placa porosa vibrante o nebulizador ultrasónico, preferiblemente seleccionado para permitir la formación de partículas de aerosol que tienen un diámetro promedio de masa media entre 1 a 5  $\mu$ . Adicionalmente, la formulación tiene preferiblemente resistencia iónica de osmolaridad concentración de cloruro balanceadas, y el volumen convertible en aerosol más pequeño capaz de suministrar una dosis efectiva de los 30 compuestos de la invención al sitio de la infección. Adicionalmente, la formulación en aerosol no impide negativamente la funcionalidad de las vías respiratorias y no produce efectos colaterales indeseables.
- Los dispositivos de formación de aerosoles adecuados para administración de formulaciones en aerosol de la invención incluyen, por ejemplo, chorro, placa porosa vibrante, nebulizadores ultrasónicos e inhaladores de polvo seco energizados, que son capaces de nebulizar las formulaciones de la invención en tamaños de partícula de 35 aerosol predominantemente en el rango de tamaño de 1-5  $\mu$ . Predominantemente en esta solicitud significa que al menos 70% pero preferiblemente más del 90% de todas las partículas de aerosol generadas están dentro del rango de 1-5  $\mu$ . Un nebulizador de chorro trabaja por presión de aire para romper una solución líquida en gotitas de aerosol. Los nebulizadores de placa porosa vibrante trabajan utilizando un vacío sónico producido por una placa porosa de vibración rápida para extrudir una gotita de solvente a través de una placa porosa. Un nebulizador 40 ultrasónico trabaja mediante un cristal piezoeléctrico que rompe un líquido en pequeñas gotitas de aerosol. Hay disponible una amplia variedad de dispositivos adecuados, incluyendo, por ejemplo, los nebulizadores de placa porosa vibrante AeroNeb<sup>TM</sup> y AeroDose<sup>TM</sup> (AeroGen, Inc., Sunnysvale, California), Sidestream® nebulizers (Medic-Aid Ltd., West Sussex, England), nebulizadores de chorro Pari LC® y Pari LC Star® (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia), y nebulizadores ultrasónicos Aerosonic<sup>TM</sup> (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Alemania) y UltraAire® (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois).
- 45 Los compuestos de la invención también pueden formularse para uso como polvos y aspersiones tópicas que pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las aspersiones pueden contener adicionalmente propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarburos.
- 50 Los parches transdérmicos tienen la ventaja agregada de proveer una administración controlada del compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden hacerse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También pueden utilizarse potenciadores de la absorción para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede ser controlada bien proveyendo una membrana controladora de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel poliméricos.
- 55 De acuerdo con los métodos de tratamiento, el crecimiento tumoral se reduce o evita en un paciente tal como un humano o un mamífero inferior administrando al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, en cantidades tales y por un tiempo tal como sea necesario para alcanzar el resultado deseado. Por una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la invención se entiende una cantidad suficiente del 60 compuesto para tratar el crecimiento tumoral, a una relación razonable beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que la utilización diaria total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidida por el médico responsable dentro del alcance del juicio médico profundo. El nivel

5 de dosis terapéuticamente efectiva específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que está siendo tratado y la severidad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, ruta de administración y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; La duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

10 La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administradas a un humano u otro mamífero en dosis individuales o divididas pueden estar en cantidades, por ejemplo, de 0.01 a 50 mg/kg de peso corporal o más usualmente de 0.1 a 25 mg/kg de peso corporal. Las composiciones en dosis individuales pueden contener tales cantidades o submúltiplos de los mismos para constituir la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento de acuerdo con la presente invención comprende la administración a un paciente que requiere tal tratamiento desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 2000 mg del compuesto o compuestos de esta invención por día en dosis individuales o múltiples.

15 Los métodos de formulación son bien conocidos en la técnica y están divulgados, por ejemplo, en Remington The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995). Las composiciones farmacéuticas para uso en la presente invención pueden estar en la forma de soluciones o suspensiones estériles líquidas no pirogénicas, cápsulas recubiertas, supositorios, polvos liofilizados, parches transdérmicos u otras formas más conocidas en la técnica.

20 Un "kit" tal como se utiliza en la presente solicitud comprende un contenedor para contener las composiciones farmacéuticas y también puede incluir contenedores divididos tales como botellas divididas o paquetes de láminas divididas. El contenedor puede estar en cualquier conformación o forma convencional como se conoce en la técnica hecho de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una caja de papel o cartón, una botella o frasco de vidrio o plástico, una bolsa resellable (por ejemplo, para mantener un "reposito" de las tabletas para colocación en un contenedor diferente), o un paquete Blíster con dosis individuales para ser extraídas por presión del paquete de acuerdo con una programación terapéutica. El contenedor empleado puede depender de la forma de dosificación exacta involucrada, por ejemplo una caja de cartón convencional generalmente no se utilizará para mantener una suspensión líquida. Es factible que más de un contenedor pueda ser utilizado junto en un paquete sencillo para comercializar una forma de dosificación individual. Por ejemplo, las tabletas pueden estar contenidas en una botella que a su vez está contenida dentro de una caja.

25 Un ejemplo de tal kit es el así llamado paquete de blíster. Los paquetes de blíster son bien conocidos en la industria del empaque y están siendo utilizados ampliamente para el empaque de formas de dosificación unitarias farmacéuticas (tabletas, cápsulas y similares). Los paquetes de blíster consisten generalmente de una lámina de un material relativamente rígido recubierto con una lámina de un material preferiblemente transparente. Durante el proceso de empaque, se forman depresiones en la hoja plástica. Las depresiones tienen el tamaño y la forma de las tabletas o cápsulas individuales que se van a empacar o pueden tener el tamaño y forma para acomodar múltiples tabletas y/o cápsulas que se van a empacar. A continuación, las tabletas o cápsulas se colocan en las depresiones concordantemente y la lámina de material relativamente rígido es sellada contra la hoja plástica en la cara de la hoja que es opuesta a la dirección en la cual fueron formadas las depresiones. Como resultado, las tabletas o cápsulas están selladas individual o colectivamente, según se desee, en las depresiones entre la lámina plástica y la hoja. Preferiblemente, la resistencia de la hoja es tal que las tabletas o cápsulas puedan ser retiradas del paquete de blister aplicando presión manualmente sobre las depresiones con lo cual se forma una abertura en la hoja en el sitio de las depresiones. La tableta o cápsula puede entonces ser retirada mediante dicha abertura. Puede ser deseable proveer una auxiliar de memoria escrito donde el auxiliar de memoria escrito es del tipo que contiene información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico u otro proveedor de cuidado para la salud, o sujeto, por ejemplo, en la forma y números cercanos a las tabletas o cápsulas mediante lo cual los números correspondan a los días del régimen que se ha especificado para las tabletas o cápsulas para su ingestión o una tarjeta que contiene el mismo tipo de información. Otro ejemplo de tal auxiliar de memoria es un calendario impreso sobre la tarjeta, por ejemplo como sigue "primera semana, lunes, martes"... etc. "segunda semana, lunes, martes,... " etc. Otras variaciones de auxiliares de memoria serán evidentes con facilidad. Una "dosis diaria" puede ser una tableta o cápsula individual o varias tabletas o cápsulas para ser tomadas en un día dado. Cuando el kit contiene composiciones separadas, una dosis diaria de una o más composiciones del kit puede consistir de una tableta o cápsula mientras que una dosis diaria de otra o más composiciones del kit puede consistir de varias tabletas o cápsulas.

30 Otra realización específica de un kit es un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias una a la vez en el orden de su uso previsto. Preferiblemente, el dispensador está equipado con un auxiliar de memoria, de tal manera que facilite adicionalmente el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de tal auxiliar de memoria es un contador mecánico, que indica el número de dosis diarias que han sido dispensadas. Otro ejemplo de tal ayuda auxiliar de memoria es una memoria de microchip alimentado por baterías acoplada con una pantalla de cristal líquido, o una señal recordatoria audible la cual, por ejemplo, lee la fecha en que la última dosis ha sido tomada y/o recuerda cuando debe tomarse la siguiente dosis.

- 5 El kit de la presente invención también puede comprender, además del inhibidor de PI3K, uno o más compuestos farmacéuticamente activos. Preferiblemente, el compuesto adicional es un inhibidor de PI3K u otro compuesto útil para tratar cáncer, angiogénesis o crecimiento tumoral. Los compuestos adicionales pueden administrarse en la misma forma de dosificación que el inhibidor de PI3K o en formas de dosificación diferentes. De la misma forma, los compuestos adicionales pueden administrarse en el mismo momento del inhibidor de PI3K o en tiempos diferentes.
- 10 La presente invención, descrita en general así, será entendida más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos, que se proveen a manera de ilustración.

## EJEMPLOS

## Experimental

- 15 Los compuestos de la invención pueden prepararse en general utilizando procedimientos bien conocidos para las personas experimentadas en la técnica, por ejemplo de acuerdo con los siguientes métodos representativos (métodos 1 y 2 a continuación) y esquemas de reacción.

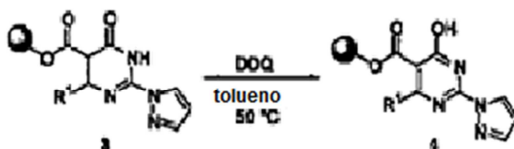
## Método 1

## 2-(pirazolo)trihidropirimidin-4-ona (3) enlazada a resina (Etapa 1)



- 20 Se suspendió resina de Wang (1.0 g, 0.55 mmol, 1 equivalente) en tolueno (10 mL) y se agregó DIEA (0.377 mL, 2.2 mmol, 4.0 equivalente), seguido por cloruro de metil malonilo (0.236 mL, 2.2 mmol, 4.0 equivalente). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La resina fue filtrada y lavada con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH, agua, DMF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y luego se secó para obtener el malonato de metilo unido a la resina 1. La resina 1 (300 mg, 0.165 mmol, 1.0 equivalente) se suspendió en una solución de piperidina (16.3  $\mu\text{L}$ , 0.165 mmol, 1.0 equivalente) y ácido acético (9.4  $\mu\text{L}$ , 0.165 mmol, 1.0 equivalente) en DMF (3 mL) y se agregó el aldehído (10.0 equivalentes). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La resina se filtró, se lavó con DMF y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y luego se secó para dar el diéster 2  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturado enlazado a la resina, que se utilizó en la siguiente etapa sin analítica, puesto que la escisión de la resina causa una descomposición extensa. La resina 2 (300 mg, 0.165 mmol, 1.0 equivalente) se suspendió en NMP (3 mL) y se agregó clorhidrato de 1-H-pirazol carboxamida (121 mg, 0.825 mmol, 5.0 equivalente), seguido por  $\text{NaHCO}_3$  (35 mg, 0.412 mmol, 2.5 equivalente). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50°C, luego se filtró la resina, se lavó con DMF, agua, MeOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se secó, para obtener el ácido 6-R'-4-oxo-2-pirazolil-3,5,6-trihidropirimidin-5-carboxílico 3 deseado enlazado a la resina. Se obtuvo una muestra analítica del producto escindido tratando la resina con TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  al 95% durante 1.5 horas a temperatura ambiente, filtrando y evaporando bajo presión reducida.

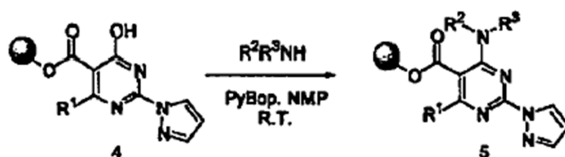
- 35 2-pirazolopirimidinona (4) enlazada a resina (Etapa 2)



## Etapa 2

- La resina 3 (200 mg, 0.11 mmol, 1.0 equivalente) fue suspendida en solución 0.1M de DDQ en tolueno (2.5 mL, 253 mmol, 2.3 equivalente) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La resina fue filtrada, lavada con DMF, AcOH acuoso al 20%, agua, MeOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se secó, para obtener el ácido R'-4-hidroxi-2-pirazolilpirimidin-5-carboxílico 4 enlazado a la resina. Una muestra analítica del producto escindido fue obtenida tratando la resina con TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  al 95% durante 1.5 horas a temperatura ambiente, filtrando y evaporando bajo presión reducida.

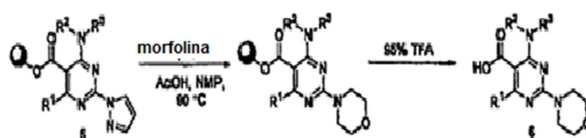
## Sustitución Mediada por PyBop con aminas en la posición 4 (Etapa 3)



Etapa 3

Una mezcla de resina 4 (150 mg, 0.082 mmol, 1 equivalente), la amina escogida (10 equivalentes) y PyBop (85 mg, 0.164 mmol, 2 equivalente) en NMP fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La resina fue filtrada, lavada con DMF, MeOH y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y secada para obtener el ácido 6-R<sup>1</sup>-4-aminoalquilo (o arilo) -2-pirazolilpirimidin-5-carboxílico 5 enlazado a resina. Una muestra analítica del producto escindido fue obtenida tratando la resina con TFA/H<sub>2</sub>O al 95% durante 1.5 horas a temperatura ambiente, filtrando y evaporando bajo presión reducida.

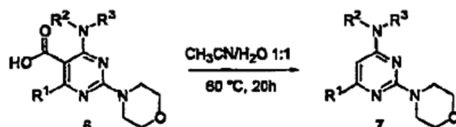
Sn<sub>Ar</sub> con morfolina en la posición 2 (Etapa 4)



Etapa 4

La resina 5 (100 mg, 0.055 mmol, 1 equivalente) fue suspendida en NMP, y se agregó morfolina (144 µL, 144 mg, 1.65 mmol, 30 equivalente), seguida por ácido acético (31 µL, 33 mg, 0.55 mmol, 10 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La resina se filtró y lavó con DMF, agua, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y luego se secó. La resina fue tratada con TFA/H<sub>2</sub>O al 95% durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La filtración y evaporación bajo presión reducida produjo el ácido 6-R<sup>1</sup>-4-alquilo (o arilo) amino-2-morfolino pirimidin-5-carboxílico 6.

Descarboxilación Etapa 5



Etapa 5

El ácido carboxílico 6 fue disuelto en una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1, 2 mL) y la solución fue calentada a 60°C durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se liofilizó. Después de purificar mediante cromatografía líquida en fase reversa, se obtuvo la pirimidina 7 deseada trisustituída en forma de un sólido.

Ejemplo 1

Síntesis de 3-[6-(1H-indazol-5-il-amino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol)

Ácido 6-(3-hidroxifenil) -4-oxo-2-pirazolil-3,5,6-trihidropirimidin-5-carboxílico

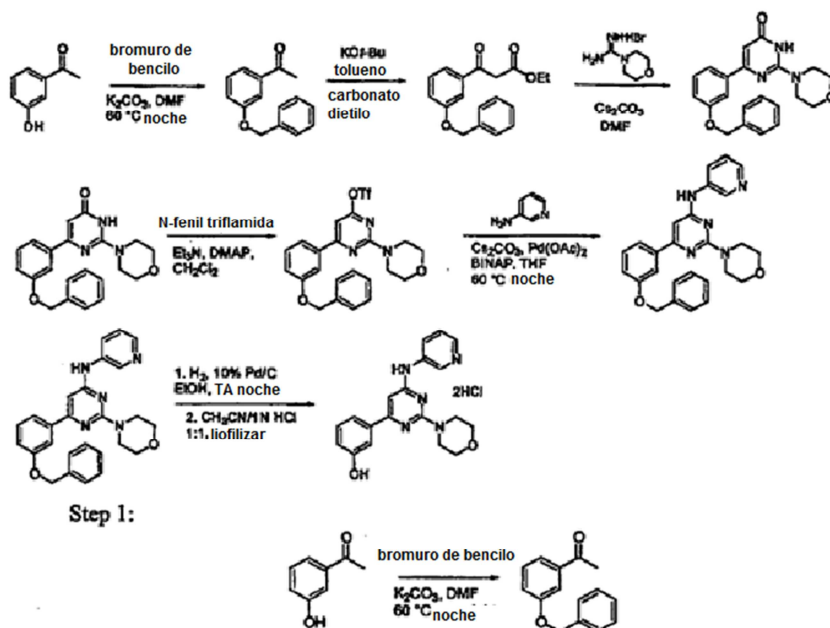
Se suspendió resina de Wang (1.9 g, 0.55 mmol, 1 equivalente) en tolueno (10 mL) y se agregó DIEA (0.377 mL, 2.2 mmol, 4.0 equivalentes) seguido por cloruro de metil malonilo (0.236 mL, 2.2 mmol, 4.0 equivalentes). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La resina se filtró y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, agua, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y luego se secó para obtener un malonato de metilo enlazado a la resina (1). La resina 1 (300 mg, 0.165 mmol, 1.0 equivalente) fue suspendida en una solución de piperidina (16.3 µL, 0.165 mmol, 1.0 equivalente) y ácido acético (9.4 µL, 0.165 mmol, 1.0 equivalente) y se agregó 3-hidroxibenzaldehído (201 mg, 1.65 mmol, 10.0 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La resina fue filtrada, lavada con DMF y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, secada, suspendida en NMP y se agregó clorhidrato de 1-H-pirazol carboxamida (121 mg, 0.825 mmol, 5.0 equivalentes), seguido por NaHCO<sub>3</sub> (35 mg, 0.412 mmol, 2.5 equivalentes). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a 50°C, luego la resina fue filtrada, lavada con DMF, agua, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y secada. Para obtener una muestra analítica, se trataron 20 mg de la resina con TFA/H<sub>2</sub>O al 95% durante 1 hora a temperatura ambiente. La filtración y

- 5 evaporación bajo presión reducida produjo el ácido 6-(3-hidroxifenil) -4-oxo-2-pirazolil-3,5,6-trihidropirimidin-5-carboxílico.
- HPLC (Regulador A: 0.1% TFA/H<sub>2</sub>O; Regulador B: 0.1% TFA/CH<sub>3</sub>CN; columna: C18, 4.6x250mm; flujo: 1mL/min; gradiente: 2.1%, 5%-80% B in 36 min.): R<sub>t</sub> = 14.70.
- LC/MS (aspersión de iones, 50 eV, m/z): 275 (M+H<sub>2</sub>O+H<sup>+</sup>).
- 10 Ácido 4-hidroxi-6-(3-hidroxifenil) -2-pirazolilpirimidin-5-carboxílico
- El ácido 6-(3-hidroxifenil) -4-oxo-2-pirazolil-3,5,6-trihidropirimidin-5-carboxílico enlazado a resina (200 mg, 0.11 mmol, 1 equivalente) fue suspendido en una solución 0.1 M de DDQ en tolueno (2.5 mL, 253 mmol, 2.3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La resina se filtró, se lavó con DMF, ACOH acuoso al 20%, agua, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó. Para obtener una muestra analítica, se trataron 20 mg de la resina con TFA/H<sub>2</sub>O al 95% durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La filtración y evaporación bajo presión reducida produjo el ácido 4-hidroxi-6-(3-hidroxifenil) -2-pirazolilpirimidin-5-carboxílico.
- 15 HPLC (Regulador A: 0.1% TFA/H<sub>2</sub>O; Regulador B: 0.1% TFA/CH<sub>3</sub>CN; columna: C18, 4.6x250mm; flujo: 1mL/min; gradiente: 2.1%, 5%-80% B in 36 min.): R<sub>t</sub> = 15.78.
- LC-MS (aspersión de iones, 50 eV, m/z): 299 (M+H<sup>+</sup>).
- 20 Ácido 6-(3-hidroxifenil) -4-(1H-indazol-5-ilamino) -2-pirazolilpirimidin-5-carboxílico enlazado a resina
- Una mezcla del ácido 4-hidroxi-6-(3-hidroxifenil) -2-pirazolilpirimidin-5-carboxílico enlazado a resina (150 mg, 0.082 mmol, 1 equivalente), 5-aminoindazol (110 mg, 0.82 mmol, 10 equivalente), y PyBOP (85 mg, 0.164 mmol, 2 equivalentes) en NMP se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La resina fue filtrada, lavada con DMF, MeOH y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se secó. Para obtener una muestra analítica, se trataron 20 mg de la resina con TFA/H<sub>2</sub>O al 95% durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La filtración y evaporación bajo presión reducida produjo el ácido 6-(3-hidroxifenil) -4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-pirazolilpirimidin-5-carboxílico.
- 25 HPLC (Regulador A: 0.1% TFA/H<sub>2</sub>O; Regulador B: 0.1% TFA/CH<sub>3</sub>CN; columna: C18, 4.6x250mm; flujo: 1mL/min; gradiente: 2.1%, 5%-80% B in 36 min.): R<sub>t</sub> = 20.72.
- LC-MS (aspersión de iones, 50 eV, m/z): 414 (M+H<sup>+</sup>).
- 30 Ácido 6-(3-hidroxifenil) -4-(1H-indazol-5-ilamino) -2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carboxílico enlazado a resina
- El ácido 6-(3-hidroxifenil) -4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-pirazolilpirimidin-5-carboxílico enlazado a resina (100 mg, 0.055 mmol, 1 equivalente) fue suspendido en NMP, y se agregó morfolina (144 µL, 144 mg, 1.65 mmol, 30 equivalentes), seguida de ácido acético (31 µL, 33 mg, 0.55 mmol, 10 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La resina fue filtrada y lavada con DMF, agua, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y luego se secó. La resina fue tratada con TFA/H<sub>2</sub>O al 95% durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La filtración y evaporación bajo presión reducida produjo el ácido 6-(3-hidroxifenil) -4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carboxílico.
- 35 HPLC (Regulador A: 0.1% TFA/H<sub>2</sub>O; Regulador B: 0.1% TFA/CH<sub>3</sub>CN; columna: C18, 4.6x250mm; flujo: 1mL/min; gradiente: 2.1%, 5%-80% B in 36 min.): R<sub>t</sub> = 16.97.
- LC-MS (aspersión de iones, 50 eV, m/z): 433 (M+H<sup>+</sup>).
- 40 3-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol.
- El ácido 6-(3-hidroxifenil) -4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carboxílico fue disuelto en una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1, 2 mL) y la solución se calentó a 60°C durante la noche. La solución fue enfriada hasta temperatura ambiente y luego se liofilizó. Después de purificación por cromatografía líquida en fase reversa (Regulador A: 0.1% TFA/H<sub>2</sub>O; Regulador B: 0.1% TFA/CH<sub>3</sub>CN, columna: C18, 5m, 10x50mm, gradiente 5%B-95%B in 9 min) la sal de Bis TFA del compuesto 3-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol fue obtenida en forma de un sólido amarillo pálido.
- 45 <sup>1</sup>H-NMR (Sal de HCl, 60% CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O, 300 MHz): 8.09 (s, 1H), 8.03 (bs, 1H), 7.61 (1H, d, J = 8.7), 7.55 (bm, 1H), 7.38 (app. t, 1H, J = 7.8), 7.17 (bd, 1H, J = 7.8), 7.10 (bs, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 8.7), 6.42 (bs, 1H), 3.75 (app. s, 8H).
- HPLC (Regulador A: 0.1% TFA/H<sub>2</sub>O; Regulador B: 0.1% TFA/CH<sub>3</sub>CN; columna: C18, 4.6x250mm; flujo: 1mL/min; gradiente: 2.1%, 5%-80% B in 36 min.): R<sub>t</sub> = 18.17.
- 50 LC-MS (aspersión de iones, 50 eV, m/z): 389 (M+H<sup>+</sup>).

5

## Método 2

Síntesis en fase de solución de 3-[2-Morfolin-4-il-6-(3-piridilamino)pirimidin-4-il]fenol

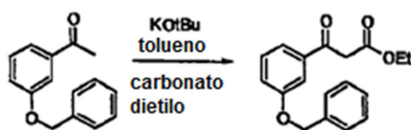


A una solución en agitación de 3'-hidroxiacetofenona (1 equivalente) y bromuro de bencilo (1.5 equivalentes) en DMF seco bajo N<sub>2</sub>, se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (2 equivalentes) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 días, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mayor parte del DMF fue eliminado por destilación bajo presión reducida. El residuo se toma en EtOHc y se lava en HCl 1N, H<sub>2</sub>O, salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La evaporación del disolvente bajo presión reducida produjo un aceite color pardo que era aproximadamente una mezcla 1:1 del material de partida y el producto deseado. Este último fue aislado por cromatografía sobre sílica gel (EtOAc/hexanos, 1:1) produciendo la 3'-benciloxi acetofenona deseada (51%). Véase por ejemplo Schmidhammer, H.; Brossi, A. J. Org. Chem. 1983, 48, 1469.

TLC (sílica gel, Etil acetato/hexanos 1:2, tinción con vainillina): R<sub>f</sub> = 0.58, naranja marrón (R<sub>f</sub> material de partida = 0.28).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 7.6-7.1 (9H, m), 5.11 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph); 2.59 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

Etap 2:



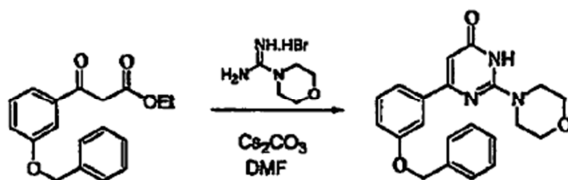
Un matraz de fondo redondo, secado en horno y mantenido bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, fue cargado con tert-butoxido de potasio (2.2 equivalentes) y se agregó tolueno seco. La suspensión fue enfriada hasta 0°C y se agregó una solución de 3'-benciloxi acetofenol (1 equivalente) y dietil carbonato (2 equivalentes) en tolueno gota a gota a través de un embudo de goteo, con agitación vigorosa. Durante la adición la temperatura no se debería elevar por encima de 10°C. Después del final de la adición la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta temperatura ambiente y se detuvo con una mezcla 1:10 de ácido acético y agua. La adición debe ser lenta y puede ser necesario un enfriamiento ocasional para mantener la temperatura por debajo de 20°C. Se separaron las dos fases y la fase acuosa fue extraída con EtOAc (X3). Los extractos orgánicos fueron recolectados y secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida del crudo se obtuvo etil 3-oxo-3-[3-(fenilmetoxi)fenil]propanoato. El compuesto pudo ser llevado a la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 5 TLC (sílica gel, etil acetato/hexanos 1:5, tinción con vainillina):  $R_f = 0.26$ , naranja marrón débil

LC-MS (aspersión de iones, 50 eV,  $m/z$ ): 299 ( $M + H^+$ ).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300MHz): 7.6-7.1 (9H, m); 5.10 (2H, bs,  $CH_2Ph$ ); 4.21 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz  $OCH_2$ ); 3.96 (2H, s,  $COCH_2$ ); 1.25 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz,  $CH_3$ ).

Etapas 3:



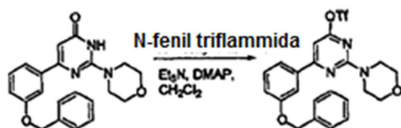
- 10 En un matraz de fondo redondo, secado en horno y mantenido bajo atmósfera de  $N_2$ , se suspendió  $Cs_2CO_3$  (1.5 equivalentes) en TMF seco. Se agregó bromhidrato de formolmin formamidina (1.2 equivalentes), seguido por etil 3-oxo-3-[3-(fenilmetoxi)fenil] propanoato (1 equivalente). La mezcla de reacción fue agitada a  $115^\circ C$  durante la noche, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El DMF fue destilado bajo presión reducida y el residuo fue tomado en agua, neutralizando con solución de HCl al 5%. La fase acuosa fue extraída con  $CH_2Cl_2$  (X5). Los extractos orgánicos fueron recolectados y secados ( $Na_2SO_4$ ). Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida se obtuvo la 2-morfolin-4-il-6-[3-(fenilmetoxi) fenil]-3-hidropirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco (60%). El crudo es ya suficientemente puro para la siguiente etapa, pero puede purificarse adicionalmente por trituración con acetonitrilo.

- 20 TLC (sílica gel,  $CH_2Cl_2/MeOH$  1:10):  $R_f = 0.32$  ( $R_f$  of the material de partida = 0.9).

LC-MS (aspersión de iones, 50 eV,  $m/z$ ): 364 ( $M + H^+$ ).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300MHz): 7.65-7.3 (8H, m); 7.06 (1H, ddd,  $J = 8.4, 2.7, 0.9$  Hz); 6.25 (1H, s); 5.13 (2H, s,  $CH_2Ph$ ); 3.83 (8H, bs, morfolina).

Etapas 4:

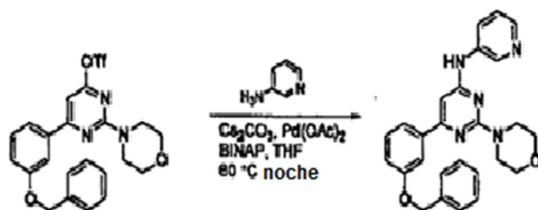


- 25 El compuesto 2-morfolin-4-il-6-[3-(fenilmetoxi) fenil]-3-hidropirimidin-4-ona (1 equivalente) fue disuelto en  $CH_2Cl_2$  en un matraz de fondo redondo, secado al horno y mantenido bajo atmósfera de  $N_2$ . El compuesto no es completamente soluble. Se agregó trietilamina (1.4 equivalentes) seguida por N-fenil trifluorometanosulfonamida (1.2 equivalentes) y DMAP (10% molar). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, obteniendo una solución naranja brillante. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (acetato de etilo: hexanos 1:5), obteniéndose (99%) 2-morfolin-4-il-6-[3-(fenilmetoxi)fenil]pirimidin-4-ilo (trifluorometil) sulfonato deseado.

TLC (sílica gel, EtOAc/Hexanos 1:5):  $R_f = 0.31$ .

- 35  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300MHz): 7.64 (1H, dd,  $J = 2.4, 1.5$  Hz); 7.55 (1H, app. dt,  $J = 7.8, 1.2$  Hz); 7.2-7.3 (6H, m); 7.12 (1H, ddd,  $J = 8.4, 2.4, 0.9$  Hz); 6.66 (1H, s, pirimidina CH); 5.14 (2H, s,  $CH_2Ph$ ); 3.86 (4H, bm, morfolina); 3.79 (4H, m, morfolina).

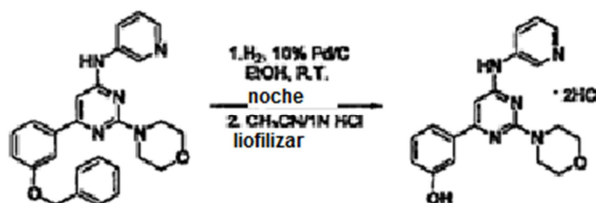
Etapas 5:



5

Un matraz de fondo redondo, secado al horno y mantenido bajo atmósfera de N<sub>2</sub> fue cargado con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4 equivalentes), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5% molar) y S-(-)-BINAP (1.5 x mol de catalizador de Pd). El matraz fue purgado con N<sub>2</sub> durante aproximadamente 5-10 minutos y se agregó una solución de 2-morfolin morfolin-4-il-6-[3-(fenilmetoxi)fenil]pirimidin-4-ilo (trifluorometil) sulfonato (1 equivalente) en THF seco (20 mL) mediante una jeringa, seguido por 3-aminopiridina (2 equivalentes) en una porción. El matraz fue equipado con un condensador de reflujo, purgado de nuevo con N<sub>2</sub> durante 5 minutos y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. Una agitación eficiente es muy importante. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue lavado con agua (X2) y triturado con metanol para producir el {2-morfolin-4-il-6-[3-(fenilmetoxi)fenil]pirimidin-4-il} -3-piridilamina deseado.

15 Etapa 6:



{2-Morfolin-4-il-6-[3-(fenilmetoxi)fenil]pirimidin-4-il} -3-piridilamina (1 equivalente) se suspende en etanol en un matraz de fondo redondo, purgado con N<sub>2</sub>. Se agrega 10% de Pd/C (al 20% en peso). El matraz fue evacuado y llenado con H<sub>2</sub> (contenido en un balón) durante 5 minutos, luego la mezcla de reacción se agitó bajo H<sub>2</sub> durante 20 horas. El catalizador fue filtrado a través de un paño de celita lavando exhaustivamente con EtOH, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y acetonitrilo (se utilizó casi un litro de la mezcla de solventes para asegurar la solubilización completa del producto). El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en fase reversa (Regulador A: 0.1% TFA in H<sub>2</sub>O, Regulador B: 0.1% TFA in CH<sub>3</sub>CN; Columna: Waters, C18, 47x300 mm; gradiente: 1.1%, 10%-60%B in 45 minutos). La base libre así obtenida fue liofilizada a partir de una mezcla 1:1 de acetonitrilo y HCl 1N, obteniendo el 3-[2-morfolin-4-il-6-(3-piridilamino)pirimidin-4-il]fenol como una sal de bis HCl. Los datos espectrales son los siguientes:

HPLC: (Regulador A: 0.1% TFA in H<sub>2</sub>O, Regulador B: 0.1% TFA in CH<sub>3</sub>CN; Columna: Waters, C18, 4.6x250 mm; gradiente: 4.2%, 5%-80%B in 18 min) R<sub>t</sub> = 4.47.

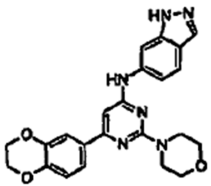
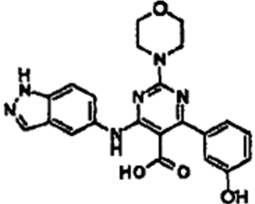
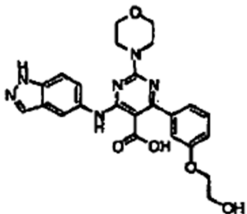
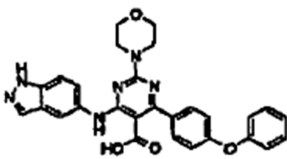
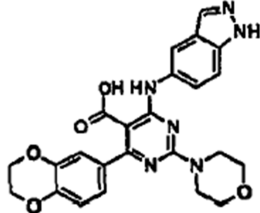
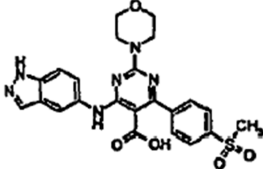
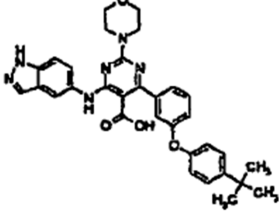
LC-MS (aspersión de iones, 50 eV, m/z): 350 (M+ H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO+D<sub>2</sub>O, 300MHz): 9.22 (1H, bs), 8.37 (2H, app d, J = 5.7), 7.79 (1H, dd, J = 7.2, 5.4), 7.43, (2H, m), 7.30 (1H, app t, J = 7.5), 6.89 (1H, dd, J = 7.0, 2.1), 6.59 (1H, s), 3.6-3.8 (8H, m).

Los compuestos de los siguientes ejemplos fueron sintetizados siguiendo el método sintético descrito anteriormente en los métodos 1 y 2. Los precursores son fácilmente reconocibles por una persona experimentada en la técnica y son obtenibles comercialmente de Aldrich (Milwaukee, WI), Acros Organics (Pittsburgh, PA), Biosynth International (Naperville, IL), Asymchem International, Inc. (Durham, NC) Maybridge Chemical Company Ltd. (Cornwall), y/or UK Peakdale Molecular (High Peak, Reino Unido).

Los compuestos fueron denominados utilizando ACD/Name v. 5.04, 2001 y Nomenclator (v. 6.0) de ChemInnovation Software, Inc..



| Ejemplo | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                                     | LC/MS m/z (MH+) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 2       |    | N-[6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-6-amina                 | 431.5           |
| 3       |    | Ácido 4-(3-hidroxifenil)-6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carboxílico                   | 433.4           |
| 4       |   | Ácido 4-[3-(2-hidroxietoxi) fenil]-6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carboxílico         | 477.5           |
| 5       |  | Ácido 4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-il-6-(4-fenoxifenil)pirimidin-5-carboxílico                    | 509.5           |
| 6       |  | Ácido 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carboxílico | 475.5           |
| 7       |  | Ácido 4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-[4-(metilsulfonil) fenil]-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carboxílico          | 495.5           |
| 8       |  | Ácido 4-[3-(4-tert-butilfenoxi)fenil]-6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carboxílico      | 565.6           |

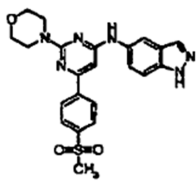
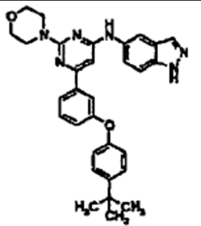
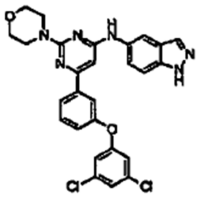
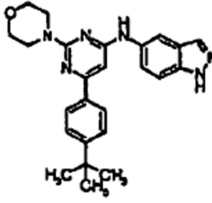
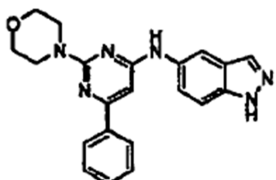
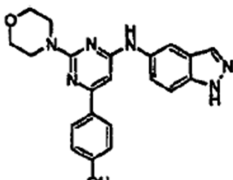
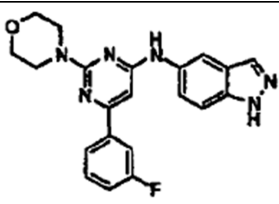
5

(continuación)

| Ejemplo | Estructura | Nombre                                                                                                | LC/MS m/z (MH+) |
|---------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 9       |            | Ácido 4-[3-(3,5-diclorofenoxi) fenil]-6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carboxílico | 578.4           |
| 10      |            | Ácido 4-(4-tert-butilfenil) -6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carboxílico          | 473.5           |
| 11      |            | Ácido 4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-il-6-fenilpirimidin-5-carboxílico                         | 417.4           |
| 11a     |            |                                                                                                       |                 |
| 12      |            | N-[6-(4-metoxi-3-metilfenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina                       | 417.5           |
| 13      |            | 2-[3-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il] fenoxi]etanol                           | 433.5           |
| 14      |            | N-[2-morfolin-4-il-6-(4-fenoxifenil) pirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina                               | 465.5           |

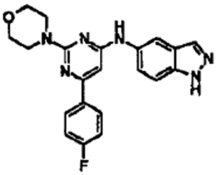
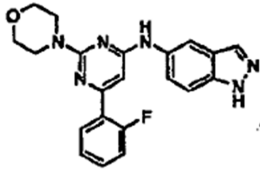
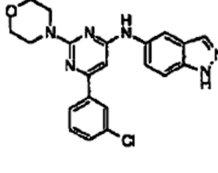
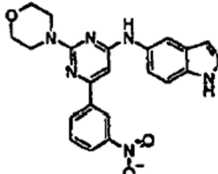
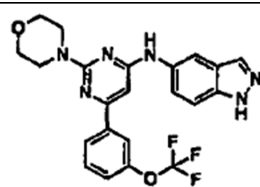
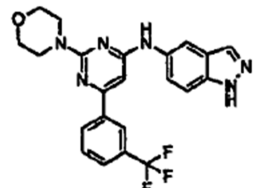
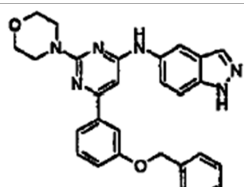
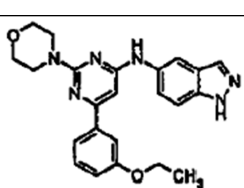
5

(continuación)

| Ejemplo | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                | LC/MS m/z (MH+) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 15      |    | N-{6-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-morfolin-4-il}pirimidin-4-il}-1H-indazol-5-amina      | 451.5           |
| 16      |    | N-{6-[3-(4-tert-butilfenoxi)fenil]-2-morfolin-4-il}pirimidin-4-il}-1H-indazol-5-amina | 521.6           |
| 17      |   | N-{6-[3-(3,5-diclorofenoxi)fenil]-2-morfolin-4-il}pirimidin-4-il}-1H-indazol-5-amina  | 534.4           |
| 18      |  | N-{6-(4-tert-butilfenil)-2-morfolin-4-il}pirimidin-4-il}-1H-indazol-5-amina           | 429.5           |
| 19      |  | N-(2-morfolin-4-il-6-fenilpirimidin-4-il)-1H-indazol-5-amina                          | 373.4           |
| 20      |  | 4-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-il]pirimidin-4-il}fenol                      | 389.4           |
| 21      |  | N-[6-(3-fluorofenil)-2-morfolin-4-il]pirimidin-4-il}-1H-indazol-5-amina               | 391.4           |

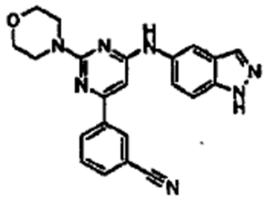
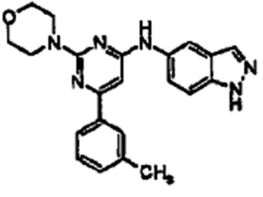
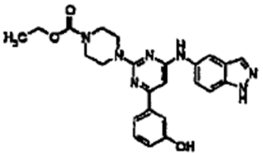
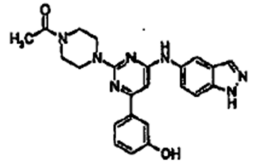
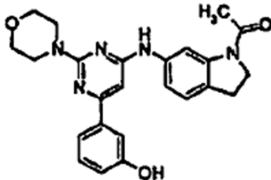
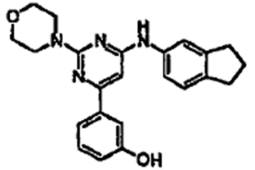
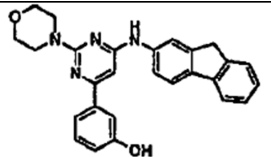
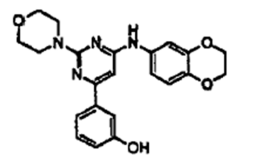
5

(continuación)

| Ejemplo | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                        | LC/MS m/z (MH+) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 22      |    | N-[6-(4-fluorofenil) -<br>2-morfolin-4-ilpirimidin-<br>4-il]-1H-indazol-5-<br>amina           | 391.4           |
| 23      |    | N-[6-(2-fluorofenil) -<br>2-morfolin-4-ilpirimidin-<br>4-il]-1H-indazol-5-<br>amina           | 391.4           |
| 24      |    | N-[6-(3-clorofenil) -2-<br>morfolin-4-ilpirimidin-4-<br>il]-1H-indazol-5-amina                | 407.9           |
| 25      |   | N-[2-morfolin-4-il-6-(3-<br>nitrofenil) pirimidin-<br>4-il]-1H-indazol-5-<br>amina            | 418.4           |
| 26      |  | N-{2-morfolin-4-il-6-[3-<br>(trifluorometoxi)<br>fenil]pirimidin-4-il}-1H-<br>indazol-5-amina | 457.4           |
| 27      |  | N-{2-morfolin-4-il-6-[3-<br>(trifluorometil) fenil]<br>pirimidin-4-il}-1H-<br>indazol-5-amina | 441.4           |
| 28      |  | N-[6-[3-(benciloxi)<br>fenil]-2-morfolin-4-<br>ilpirimidin-4-il]-1H-<br>indazol-5-amina       | 479.6           |
| 29      |  | N-[6-(3-etoxifenil) -2-<br>morfolin-4-ilpirimidin-4-<br>il]-1H-indazol-5-amina                | 417.5           |

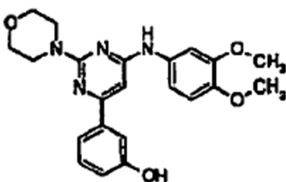
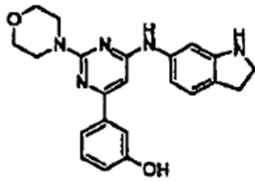
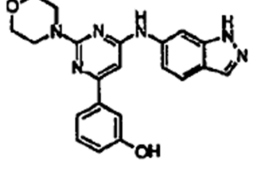
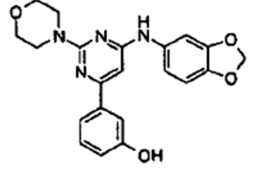
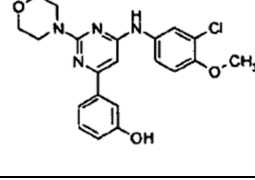
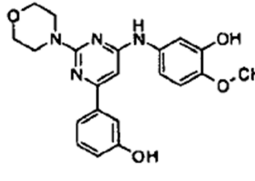
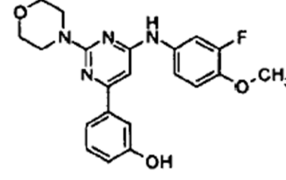
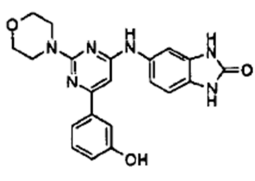
5

(continuación)

| Ejemplo | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                        | LC/MS m/z (MH+) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 30      |    | 3-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-il]pirimidin-4-il] benzonitrilo                      | 398.4           |
| 31      |    | N-[6-(3-metilfenil) -2-morfolin-4-il]pirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina                       | 387.5           |
| 32      |    | etil 4-[4-(3-hidroxifenil) -6-(1H-indazol-5-ilamino) pirimidin-2-il] piperazina-1-carboxilato | 460.5           |
| 33      |  | 3-[2-(4-acetilpiperazin-1-il) -6-(1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il] fenol                  | 430.5           |
| 34      |  | 3-[6-[(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il) amino]-2-morfolin-4-il]pirimidin-4-il] fenol       | 432.5           |
| 35      |  | 3-[6-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)-2-morfolin-4-il]pirimidin-4-il]fenol                    | 389.5           |
| 36      |  | 3-[6-(9H-fluoren-2-ilamino)-2-morfolin-4-il]pirimidin-4-il]fenol                              | 437.5           |
| 37      |  | 3-[6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilamino)-2-morfolin-4-il]pirimidin-4-il] fenol            | 407.4           |

5

(continuación)

| Ejemplo | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                          | LC/MS m/z (MH+) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 38      |    | 3-{6-[(3,4-dimetoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol                           | 409.5           |
| 39      |    | 3-{6-(2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol                      | 390.5           |
| 40      |    | 3-{6-(1H-indazol-6-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol                                | 389.4           |
| 41      |   | 3-{6-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol                           | 393.4           |
| 42      |  | 3-{6-[(3-cloro-4-metoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol                       | 413.9           |
| 43      |  | 5-{[6-(3-hidroxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il] amino}-2-metoxifenol                     | 395.4           |
| 44      |  | 3-{6-[(3-fluoro-4-metoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol                      | 397.4           |
| 45      |  | 5-{[6-(3-hidroxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il] amino}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona | 405.4           |

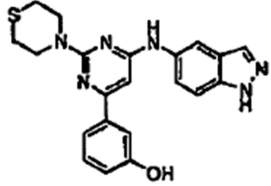
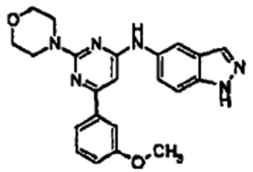
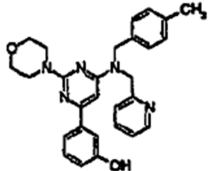
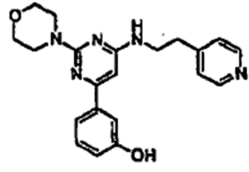
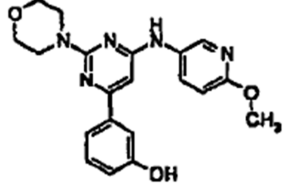
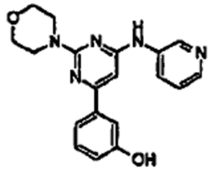
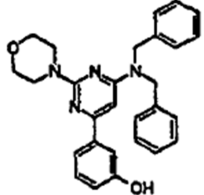
5

(continuación)

| Ejemplo                  | Estructura | Nombre                                                                                | LC/MS m/z (MH+) |
|--------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 46                       |            | 3-{6-[(3,4-dimetilfenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol                  | 377.5           |
| 47 (comparative Ejemplo) |            | 3-(2,6-dimorfolin-4-ilpirimidin-4-il) fenol                                           | 343.4           |
| 48                       |            | 4-{[6-(3-hidroxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il] amino}-2-nitrofenol            | 410.4           |
| 49                       |            | 2-cloro-4-{[6-(3-hidroxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il] amino} fenol           | 399.8           |
| 50                       |            | 3-{6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-[(2-metoxietil) amino] pirimidin-4-il} fenol            | 377.4           |
| 51                       |            | 3-[2-azepan-1-il-6-(1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il] fenol                        | 401.5           |
| 52                       |            | 3-[2-(1,4-diazepan-1-il)-6-(1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il] fenol                | 4025            |
| 53                       |            | 3-[2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il] fenol | 417.5           |

5

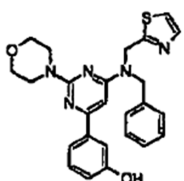
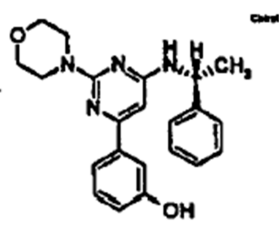
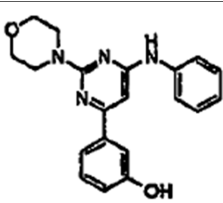
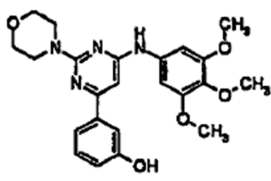
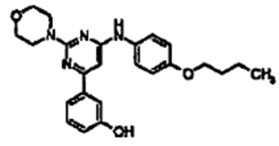
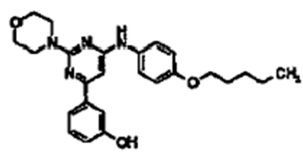
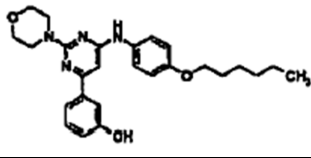
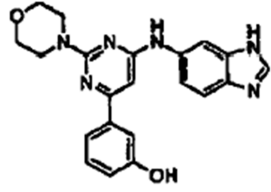
(continuación)

| Ejemplo | Estructura                                                                          | Nombre                                                                              | LC/MS m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 54      |    | 3-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-tiomorfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol                  | 405.5                        |
| 55      |    | N-[6-(3-metoxifenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina              | 403.5                        |
| 56      |    | 3-{6-[(4-metilbencil)(piridin-2-ilmetil)amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol | 468.6                        |
| 57      |  | 3-{2-morfolin-4-il-6-[(2-piridin-4-iletil)amino]pirimidin-4-il} fenol               | 378.4                        |
| 58      |  | 3-{6-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol             | 380.4                        |
| 59      |  | 3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenol                        | 350.4                        |
| 60      |  | 3-[6-(dibencilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol                            | 453.6                        |



5

(continuación)

| Ejemplo | Estructura                                                                          | Nombre                                                                         | LC/MS m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 61      |    | 3-{6-[bencil(1,3-tiazol-2-ilmetil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol | 460.6                        |
| 62      |    | 3-(2-morfolin-4-il-6-[(1R)-1-feniletil] amino)pirimidin-4-il} fenol            | 377.5                        |
| 63      |   | 3-(6-anilino-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il) fenol                              | 349.4                        |
| 64      |  | 3-[2-morfolin-4-il-6-[(3,4,5-trimetoxifenil) amino]pirimidin-4-il} fenol       | 439.5                        |
| 65      |  | 3-{6-[(4-butoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol              | 421.5                        |
| 66      |  | 3-(2-morfolin-4-il-6-[4-(pentiloxi)fenil] amino)pirimidin-4-il} fenol          | 435.5                        |
| 67      |  | 3-(6-{[4-(hexiloxi)fenil]amino}-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il) fenol           | 449.6                        |
| 68      |  | 3-[6-(1H-bencimidazo-6-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol            | 389.4                        |

5

(continuación)

| Ejemplo                  | Estructura | Nombre                                                                                     | LC/MS m/z (MH+) |
|--------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 69                       |            | 4-[4-(3-hidroxifenil) - 6-(1H-indazol-5-ilamino) pirimidin-2-il] piperazina-1-carbaldehído | 416.5           |
| 70                       |            | metil 3-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il] benzoato                  | 431.5           |
| 71 (ejemplo comparativo) |            | 4-[4-(3-metoxifenil) - 6-morfolin4-ilpirimidin-2-il] morfolina                             | 357.4           |
| 72                       |            | 2-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il] fenol                           | 389.4           |
| 73 (ejemplo comparativo) |            | 3-[6-[(2-metoxietil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol                           | 331.4           |
| 74 (ejemplo comparativo) |            | 2-etil-2-[[6-(3-hidroxifenil) -2-morfolin-4-ilo pirimidin-4-il]amino} propano-1,3-diol     | 375.4           |
| 75 (ejemplo comparativo) |            | 3-[6-(metilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol                                      | 287.3           |

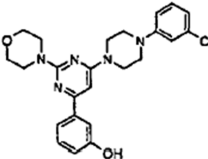
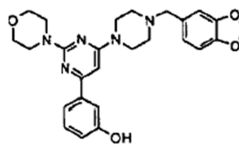
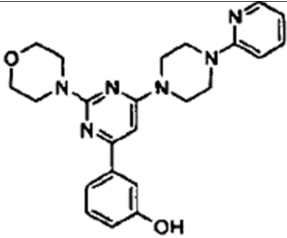
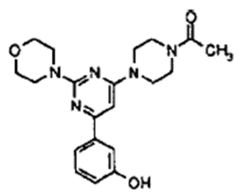
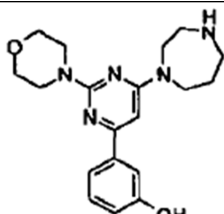
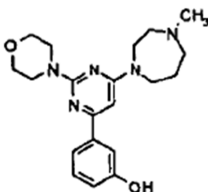
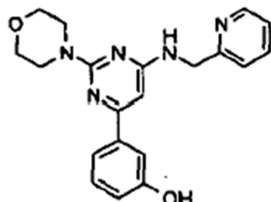
5

(continuación)

| Ejemplo                  | Estructura | Nombre                                                                       | LC/MS m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|--------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 76 (ejemplo comparativo) |            | 3-{6-[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol  | 357.4                        |
| 77                       |            | 3-{6-[(3-aminociclohexil)amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol         | 370.5                        |
| 78                       |            | 3-{6-[(1 R,2R)-2-aminociclohexil]amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol | 370.5                        |
| 79                       |            | 3-{6-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol       | 371.4                        |
| 80 (ejemplo comparativo) |            | 1-[6-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il] piperidin-4-ol          | 357.4                        |
| 81 (ejemplo comparativo) |            | 3-{6-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol | 371.4                        |
| 82 (ejemplo comparativo) |            | 3-{2-morfolin-4-il-6-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il} fenol   | 463.5                        |

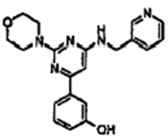
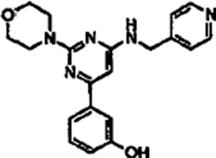
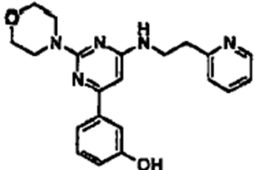
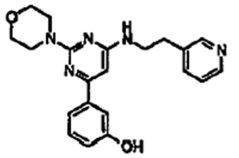
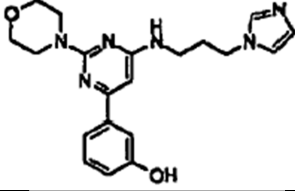
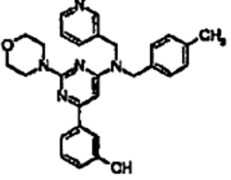
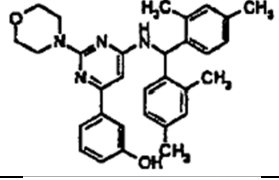
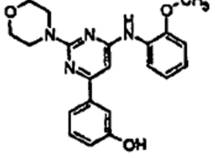
5

(continuación)

| Ejemplo                  | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                   | LC/MS m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 83 (ejemplo comparativo) |    | 3-{6-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-morfolin-4-il}pirimidin-4-il} fenol              | 453.0                        |
| 84 (ejemplo comparativo) |    | 3-{6-[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]-2-morfolin-4-il}pirimidin-4-il} fenol | 476.5                        |
| 85 (ejemplo comparativo) |    | 3-[2-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]fenol                  | 419.5                        |
| 86 (ejemplo comparativo) |   | 3-{6-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-morfolin-4-il}pirimidin-4-il}fenol                       | 384.4                        |
| 87 (ejemplo comparativo) |  | 3-{6-(1,4-diazepan-1-il)-2-morfolin-4-il}pirimidin-4-il}fenol                            | 356.4                        |
| 88 (ejemplo comparativo) |  | 3-{6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-morfolin-4-il}pirimidin-4-il}fenol                    | 370.5                        |
| 89                       |  | 3-{2-morfolin-4-il-6-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il}fenol                      | 364.4                        |

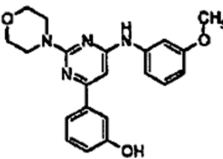
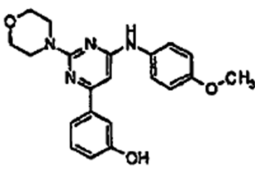
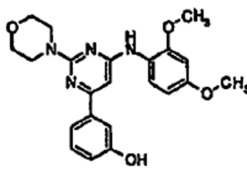
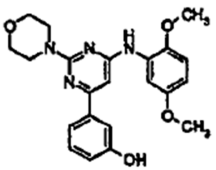
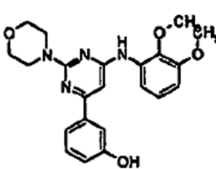
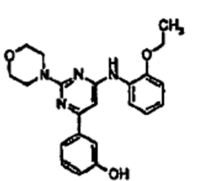
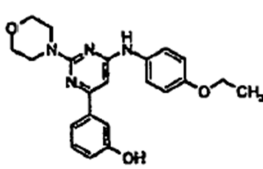
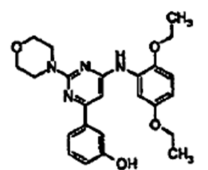
5

(continuación)

| Ejemplo | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                  | LC/MS m/z (MH+) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 90      |    | 3-{2-morpholin-4-il-6-[(piridin-3-ilmetil) amino]pirimidin-4-il} fenol                  | 364.4           |
| 91      |    | 3-{2-morpholin-4-il-6-[(piridin-4-ilmetil) amino]pirimidin-4-il} fenol                  | 364.4           |
| 92      |    | 3-{2-morpholin-4-il-6-[(2-piridin-2-iletil) amino]pirimidin-4-il} fenol                 | 378.4           |
| 93      |   | 3-{2-morpholin-4-il-6-[(2-piridin-3-iletil) amino]pirimidin-4-il} fenol                 | 378.4           |
| 94      |  | 3-{6-[[3-(1H-imidazol-1-il) propil] amino]-2-morpholin-4-il}pirimidin-4-il} fenol       | 381.4           |
| 95      |  | 3-{6-[(4-metilbencil) (piridin-3-ilmetil) amino]-2-morpholin-4-il}pirimidin-4-il} fenol | 468.6           |
| 96      |  | 3-{6-[[bis(2,4-dimetilfenil) metil]amino]-2-morpholin-4-il}pirimidin-4-il} fenol        | 495.6           |
| 97      |  | 3-{6-[(metoxifenil) amino]-2-morpholin-4-il}pirimidin-4-il} fenol                       | 379.4           |

5

(continuación)

| Ejemplo | Estructura                                                                          | Nombre                                                                | LC/MS m/z (MH+) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 98      |    | 3-{6-[(3-metoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol     | 379.4           |
| 99      |    | 3-{6-[(4-metoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol     | 379.4           |
| 100     |    | 3-{6-[(2,4-dimetoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol | 409.5           |
| 101     |   | 3-{6-[(2,5-dimetoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol | 409.5           |
| 102     |  | 3-{6-[(2,3-dimetoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol | 409.5           |
| 103     |  | 3-{6-[(2-etoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol      | 393.5           |
| 104     |  | 3-{6-[(4-etoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol      | 393.5           |
| 105     |  | 3-{6-[(2,5-dietoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol  | 437.5           |

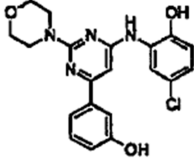
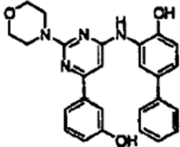
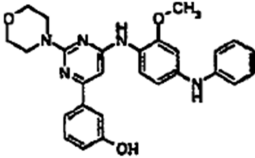
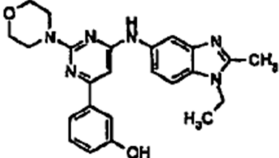
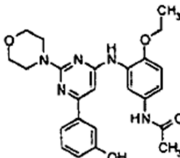
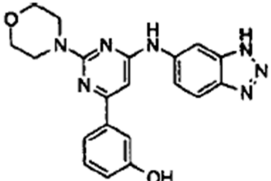
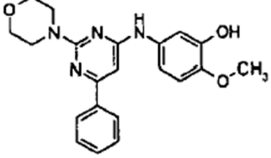
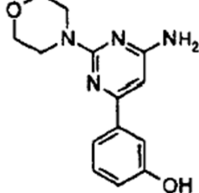
5

(continuación)

| Ejemplo | Estructura | Nombre                                                                            | LC/MS m/z (MH+) |
|---------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 106     |            | 3-{6-[(2-metoxi-6-metilfenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol         | 393.5           |
| 107     |            | 3-{2-morfolin-4-il-6-[(3-fenoxifenil) amino]pirimidin-4-il} fenol                 | 441.5           |
| 108     |            | 3-{2-morfolin-4-il-6-[(4-fenoxifenil) amino]pirimidin-4-il} fenol                 | 441.5           |
| 109     |            | 3-{6-[(3-(benciloxi) fenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol           | 455.5           |
| 110     |            | 3-{6-(4-metoxidibenzo[b,d]furan-3-il) amino}-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol | 469.5           |
| 111     |            | 2-{[6-(3-hidroxifenil) - 2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il] amino} fenol              | 365.4           |
| 112     |            | 3-{6-[(3-hidroxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol                | 365.4           |
| 113     |            | 3-{6-[(4-hidroxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol                | 365.4           |

5

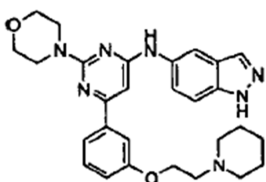
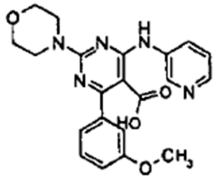
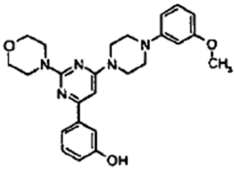
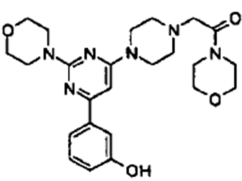
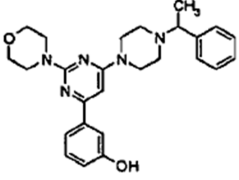
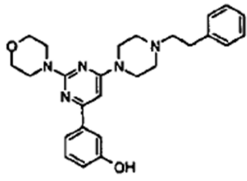
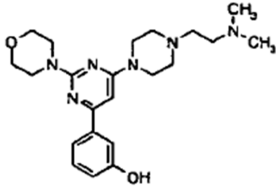
(continuación)

| Ejemplo                   | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                   | LC/MS m/z (MH+) |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 114                       |    | 4-cloro-2-[[6-[3-hidroxifenil] -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il] amino]fenol               | 399.8           |
| 115                       |    | 3-[[6-(3-hidroxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il] amino]-1,1'-bifenil-4-ol          | 441.5           |
| 116                       |    | 3-{6-[(4-anilino-2-metoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol              | 470.5           |
| 117                       |   | 3-{6-[(1-etil-2-metil-1H-bencimidazol-5-il) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol  | 431.5           |
| 118                       |  | N-(4-etoxi-3-[[6-(3-hidroxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino} fenil) acetamida | 450.5           |
| 119                       |  | 3-[6-(1H-1,2,3-benzotriazol-6-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il] fenol              | 390.4           |
| 120                       |  | 2-metoxi-5-[(2-morfolin-4-il-6-fenilpirimidin-4-il) amino]fenol                          | 379.4           |
| 121 (ejemplo comparativo) |  | 3-(6-amino-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il) fenol                                          | 273.3           |



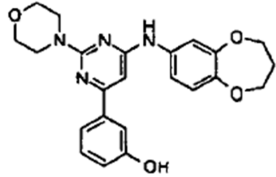
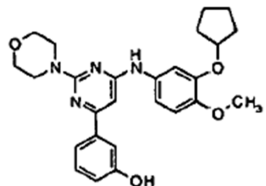
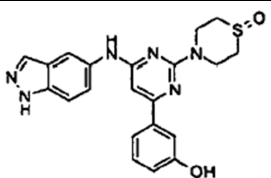
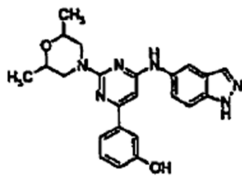
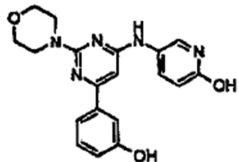
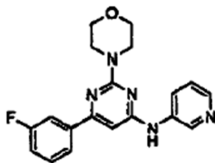
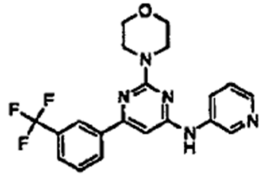
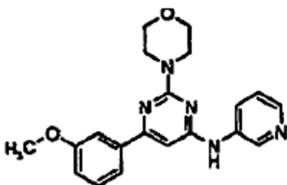
5

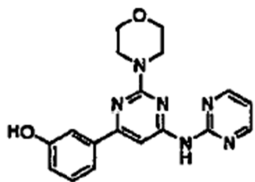
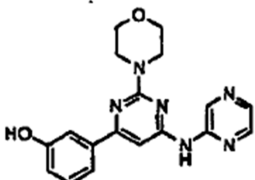
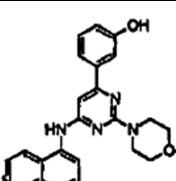
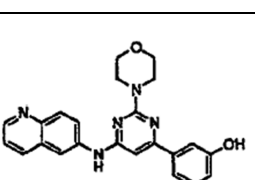
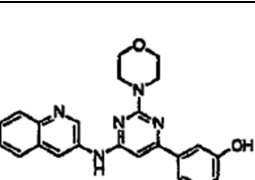
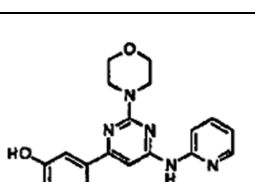
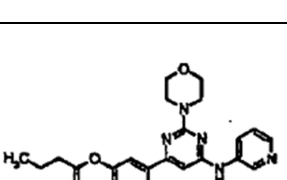
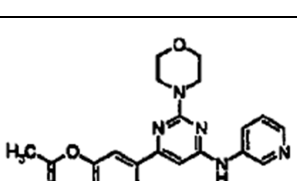
(continuación)

| Ejemplo                   | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                    | LC/MS m/z (MH+) |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 122                       |    | N-[2-morfolin-4-il-6-[3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenil] pirimidin-4-il] -1H-indazol-5-amina | 500.6           |
| 123                       |    | 4-(3-metoxifenil) -2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino) pirimidin-5-carboxílico          | 408.4           |
| 124 (ejemplo comparativo) |    | 3-[6-[4-(3-metoxifenil) piperazin-1-il]-2-morfolin-4-il]pirimidin-4-il} fenol             | 448.5           |
| 125 (ejemplo comparativo) |  | 3-[2-morfolin-4-il-6-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil) piperazin-1-il]pirimidin-4-il} fenol  | 469.6           |
| 126 (ejemplo comparativo) |  | 3-[2-morfolin-4-il-6-[4-(1-feniletíl) piperazin-1-il] pirimidin-4-il} fenol               | 446.6           |
| 127 (ejemplo comparativo) |  | 3-[2-morfolin-4-il-6-[4-(2-feniletíl) piperazin-1-il] pirimidin-4-il} fenol               | 446.6           |
| 128 (ejemplo comparativo) |  | 3-[6-[4-[2-(dimetilamino) etil]piperazin-1-il] -2-morfolin-4-il]pirimidin-4-il} fenol     | 413.5           |

5

(continuación)

| Ejemplo | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                 | LC/MS m/z (MH+) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 129     |    | 3-[6-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il] fenol | 421.5           |
| 130     |    | 3-(6-{ [3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil] amino}-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il) fenol  | 463.5           |
| 131     |    | 3-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-(1-oxidotiomorfolin-4-il) pirimidin-4-il] fenol          | 421.5           |
| 132     |  | 3-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il) - 6-(1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il] fenol        | 417.5           |
| 133     |  | 5-[[6-(3-hidroxifenil) - 2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino} piridin-2-ol             | 366.4           |
| 134     |  | 6-(3-fluorofenil) -2-morfolin-4-il-N-piridin-3-ilpirimidin-4-amina                     | 352.4           |
| 135     |  | 2-morfolin-4-il-N-piridin-3-il-6-[3-(trifluorometil) fenil]pirimidin-4-amina           | 402.4           |
| 136     |  | 6-(3-metoxifenil) -2-morfolin-4-il-N-piridin-3-ilpirimidin-4-amina                     | 364.4           |

| Ejemplo | Estructura                                                                          | Nombre                                                                 | LC/MS m/z (MH+) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 137     |    | 3-[2-morfolin-4-il-6-(pirimidin-2-ilamino)pirimidin-4-il] fenol        | 351.4           |
| 138     |    | 3-[2-morfolin-4-il-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]fenol           | 351.4           |
| 139     |    | 3-[6-(isoquinolin-5-ilamino) 2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il] fenol      | 400.5           |
| 140     |   | 3-[2-morfolin-4-il-6-(quinolin-6-ilamino)pirimidin-4-il]fenol          | 400.5           |
| 141     |  | 3-[2-morfolin-4-il-6-(quinolin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenol          | 400.5           |
| 142     |  | 3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-2-ilamino)pirimidin-4-il]fenol           | 350.4           |
| 143     |  | 3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenilo butirato | 420.5           |
| 144     |  | 3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenilo acetato  | 392.4           |

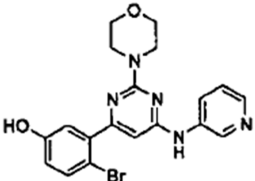
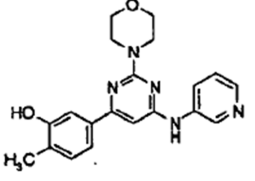
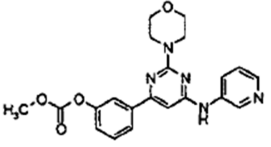
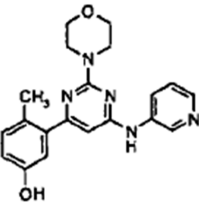
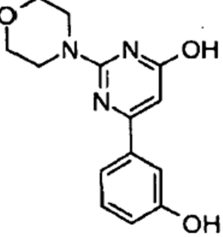
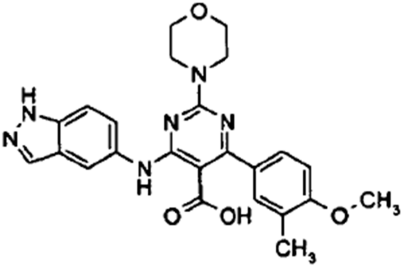
5

(continuación)

| Ejemplo | Estructura | Nombre                                                                             | LC/MS m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|---------|------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 145     |            | 3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenilo pivalato             | 434.5                        |
| 146     |            | 3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenilo 2-metilpropanoato    | 420.5                        |
| 147     |            | 6-(3-aminofenil) -2-morfolin-4-il-N-piridin-3-ilpirimidin-4-amina                  | 349.4                        |
| 148     |            | 2-fluoro-3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenol              | 368.4                        |
| 149     |            | 3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenilo valinato             | 449.5                        |
| 150     |            | 2-cloro-5-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenol               | 384.8                        |
| 151     |            | N-{3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenil} metanosulfonamida | 427.5                        |
| 152     |            | 4-fluoro-3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenol              | 368.4                        |

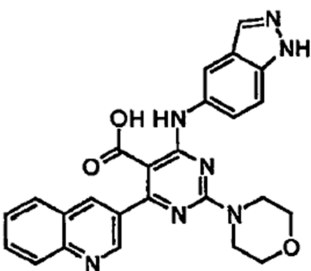
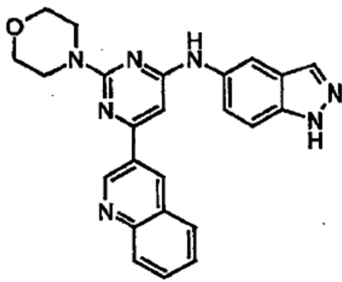
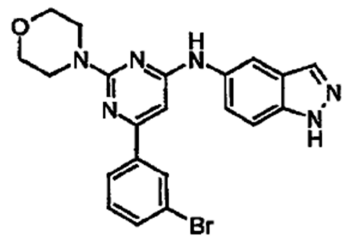
5

(continuación)

| Ejemplo                   | Estructura                                                                          | Nombre                                                                                    | LC/MS m/z (MH+) |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 153                       |    | 4-bromo-3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenol                      | 429.3           |
| 154                       |    | 2-metil-5-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenol                      | 364.4           |
| 155                       |    | metil 3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenilo carbonate             | 408.4           |
| 156                       |  | 4-metil-3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenol                      | 364.4           |
| 157 (ejemplo comparativo) |  | 6-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-ol                                          | 274.3           |
| 158                       |  | 4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(4-metoxi-3-metilfenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carboxílico | 461             |

5

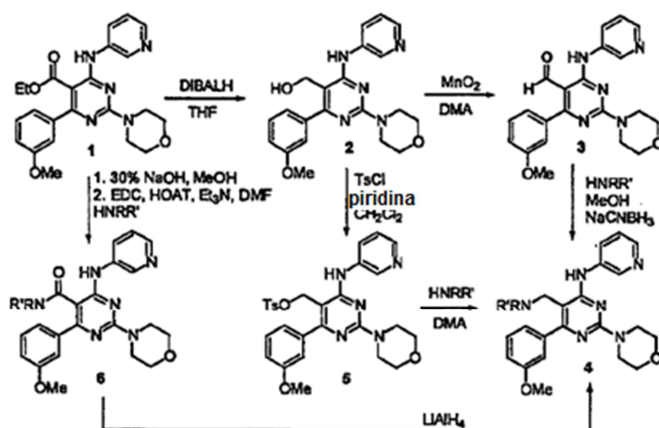
(continuación)

| Ejemplo | Estructura                                                                          | Nombre                                                                           | LC/MS m/z (MH+) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 159     |    | 4-(1H-indazol-5-ylamino)-2-morpholin-4-yl-6-quinolin-3-ylpyrimidin-5-carboxílico | 468             |
| 160     |    | N-(2-morpholin-4-yl-6-quinolin-3-ylpyrimidin-4-yl)-1H-indazol-5-amina            | 424             |
| 161     |  | N-[B-(3-bromofenil)-2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl]-1H-indazol-5-amina           | 452             |

## Ejemplo 162

## Compuestos de pirimidinilo sustituidos en 4

- Las modificaciones en la posición 4 del núcleo pirimidinilo pueden lograrse partiendo de la unidad estructural 4-éster como se muestra en el esquema 1 más abajo. El éster 1 puede ser reducido al alcohol 2 y luego reoxidado al correspondiente aldehído 3. El aldehído puede ser utilizado como sustrato para la aminación reductiva con aminas primarias o secundarias para producir las pirimidinas sustituidas en 4-alquilo (o dialquilo) aminometilo 4 (procedimiento representativo dado más abajo). Como ruta alternativa el alcohol 2 puede convertirse en un buen grupo saliente tal como mesilato, tosilato (5) triflato y similares, y hacerse reaccionar con nucleófilos adecuados tales como aminas primarias o secundarias, alcoholes, tioles. Como ruta alternativa adicional el éster puede ser hidrolizado al ácido carboxílico el cual puede ser acoplado fácilmente con una variedad de aminas primarias y secundarias para producir 4-amidas 6. La reducción de la amida producirá las pirimidinas 4-alquilo (o dialquilo) aminometil sustituidas 4 (véase esquema 1). El compuesto 1 y sus análogos pueden obtenerse a través de la condensación de Knoevenagel de aldehídos adecuados con acetoacetato de etilo, seguida por oxidación del núcleo de dihidropirimidina con DDQ, con un procedimiento esencialmente idéntico al usado en la síntesis en fase sólida de esta clase de compuestos (otros agentes conocidos, por ejemplo CAN, pueden utilizarse también en la etapa de aromatización).



5

Esquema 1

Procedimiento general para la síntesis de {[6-(3-metoxifenil) -2-morfolin-4-il-4-(3-piridilamino)pirimidin-5-il]metil}dialquilaminas.

[6-(3-metoxifenil) -2-morfolin-4-il-4-(3-piridilamino) pirimidin-5-il]formaldehído (3)

- 10 El éster 1 se suspende en THF y se agrega gota a gota con una jeringa DIBALH (solución 1.6 N en THF, 3 equivalentes). La mezcla de reacción se agita a 50°C durante la noche, luego se enfría hasta temperatura ambiente y se detiene con agua. El producto 2 precipita y se retira por filtración, se seca y se utiliza como tal en la etapa siguiente. El alcohol 2 se disuelve en DMA, y se agrega MnO<sub>2</sub> (xs). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, y el sólido se retira por filtración. La solución clara resultante se concentra por destilación del solvente bajo presión reducida y se agrega agua. El precipitado así obtenido se filtra triturado con más agua y se seca, obteniéndose el aldehído 3, el cual no se purifica adicionalmente.

15

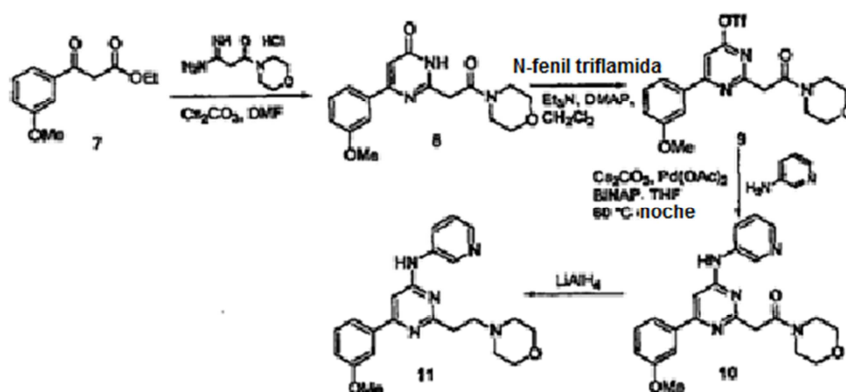
[{[6-(3-metoxifenil) -2-morfolin-4-il-4-(3-piridilamino) pirimidin-5-il]metil}dialquilaminas (4)

- 20 Una mezcla del aldehído 3 (1 equivalente), la amina deseada (2.5-3 equivalentes) y NaCNBH<sub>3</sub> en MeOH se somete a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se agrega solución 2N de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuosa. La mezcla se agita durante 1 hora y se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos orgánicos se recolectan y se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La evaporación del disolvente y la purificación del residuo por HPLC preparativa en fase reversa producen los compuestos 4 deseados.

Ejemplos 163

Compuestos de Pirimidinilo que tienen enlaces Carbono-Carbono en la posición 2

- 25 El uso de diversas amidinas en la reacción de ciclización con benzoilacetatos adecuadamente sustituidos puede producir pirimidinas que portan un enlace carbono-carbono en la posición 2. Algunos ejemplos se representan en los Esquemas 2 y 3 más abajo. Las amidinas deseadas están comercialmente disponibles o bien pueden obtenerse a partir de precursores disponibles a través de procedimientos conocidos por una persona experimentada en la técnica.



30

5

## Esquema 2

6-(3-metoxifenil) -2-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil) -3-hidropirimidin-4-ona (8)

En un matraz de fondo redondo, secado en horno y mantenido bajo N<sub>2</sub>, se suspende Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 equivalentes) en DMF seco. Se agrega clorhidrato de 3-morfolin-4-il-3-oxopropanamida (1.2 equivalentes), seguido de por etil 3-(3-metoxifenil) -3-oxopropanoato 7 (1 equivalente). La mezcla de reacción se agita a 115°C durante la noche, luego se enfría hasta temperatura ambiente. El DMF se destila bajo presión reducida y el residuo se disuelve en agua, neutralizando con solución de HCl al 5%. La fase acuosa se extrae entonces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x5). Los extractos orgánicos se recolectan y se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida, se obtiene la 6-(3-metoxifenil) -2-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil) -3-hidropirimidin-4-ona 8.

6-(3-metoxifenil) -2-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil) pirimidin-4-ilo (trifluorometil) sulfonato (9)

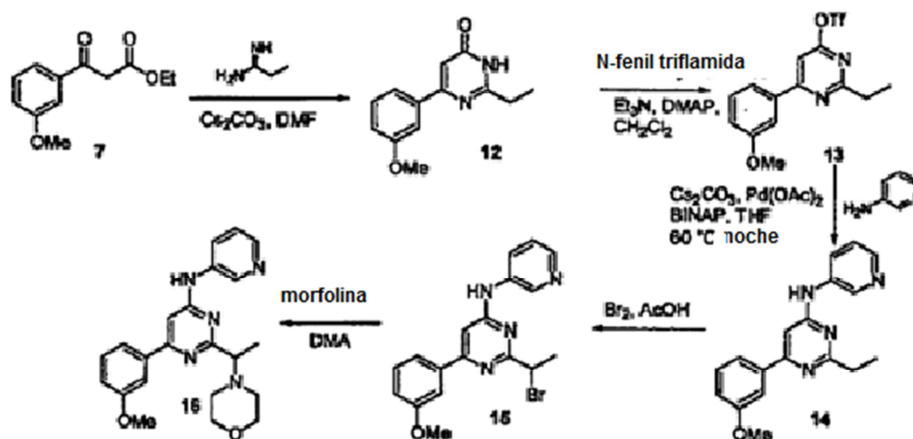
Se disuelve 6-(3-metoxifenil) -2-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil) -3-hidropirimidin-4-ona 8 (1equivalente) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en un matraz de fondo redondo, se seca en horno y se mantiene bajo N<sub>2</sub>. Se agrega trietilamina (1.4 equivalentes), seguido por N-Fenilo trifluorometanosulfonimida (1.2 equivalentes) y DMAP (10% molar). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se evapora el solvente bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre sílica gel (acetato de etilo/hexanos 1:5), obteniendo 6-(3-metoxifenil) -2-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil) pirimidin-4-ilo (trifluorometil) sulfonato 9 deseada.

2-[6-(3-metoxifenil) -4-(3-piridilamino)pirimidin-2-il] -1-morfolin-4-iletan-1-ona (10) deseada

Un matraz de fondo redondo, secado en horno y mantenido bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se carga con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4 equivalentes), Pd (OAc)<sub>2</sub> (5% molar), y S-(-)-BINAP (7.5% molar). El matraz se purga con N<sub>2</sub> durante aproximadamente 5-10 minutos y se agrega una solución del compuesto 9 (1 equivalente) en THF seco a través de una jeringa, seguido por 3-aminopiridina (2 equivalentes) en una porción. El matraz está equipado con un condensador de reflujo, se purga de nuevo con N<sub>2</sub> durante 5 minutos y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y el solvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se lava con agua (x2) y se tritura con metanol para producir el 2-[6-(3-metoxifenil) -4-(3-piridilamino)pirimidin-2-il] -1-morfolin-4-iletan-1-ona 10 deseada.

[6-(3-metoxifenil) -2-(2-morfolin-4-iletil) pirimidin-4-il]-3-piridilamina (11)

Un matraz de fondo redondo seco se carga con LiAlH<sub>4</sub> (4 equivalentes), y se agrega THF seco. La suspensión se enfría hasta 0°C y se agrega gota a gota una solución del compuesto 10 en THF. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y luego se enfría hasta 0°C y se detiene con agua, seguida por NaOH al 10% y luego agua de nuevo. La mezcla se agita durante la noche y el sólido se elimina por filtración. La fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, los extractos orgánicos se recolectan y se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida y purificación por HPLC preparativa en fase reversa se obtiene [6-(3-metoxifenil) -2-(2-morfolin-4-iletil) pirimidin-4-il]-3-piridilamina 11.



## Esquema 3

[2-(bromoetil) -6-(3-metoxifenil) pirimidin-4-il]-1-3-piridilamina (15)

La [2-etil-6-(3-metoxifenil) pirimidin-4-il]-3-piridilamina 14 (sintetizada con un procedimiento similar al descrito previamente) (1 equivalente) se disuelve en ácido acético, y luego se agrega acetato de sodio (2 equivalentes). A



- 5 esta mezcla, se agrega gota a gota una solución de bromo (1 equivalente) en ácido acético. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, se agrega agua y la solución se basifica (pH ~10-11) con solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CPO}_3$ . El producto 15 se desmenuza, se filtra, se seca, y se utiliza como tal en la siguiente etapa.

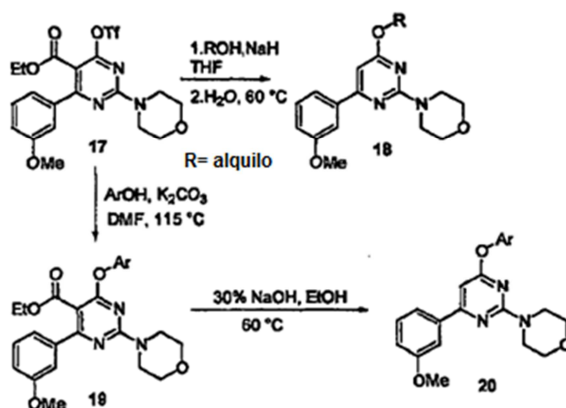
[6-(3-metoxifenil) -2-(morfolin-4-iletil) pirimidin-4-il]-3-piridilamina (16)

- 10 El compuesto 15 (1 equivalente) se disuelve en 3 ml de dimetil acetamida y se agrega morfolina (5 equivalentes). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 4 horas, luego se enfría hasta temperatura ambiente. Se agrega agua a la mezcla y el triturado se filtra, se lava con agua y se purifica por HPLC preparativa en fase reversa, obteniéndose la [6-(3-metoxifenil) -2-(morfolin-4-iletil) pirimidin-4-il]-3-piridilamina 16.

Ejemplo 164

- 15 Compuestos de pirimidinilo sustituidos en 4-C y 4-O

La sustitución en la posición 4 no está limita a un grupo amino, como se describe en el Ejemplo 163. La posición 4 puede también portar un oxígeno o un enlace de carbono. Los éteres y las pirimidinas 4-arilo, alquilo o alquilo sustituidas en 4 pueden obtenerse a través de procedimientos estándar (esto es, SNAR, Mitsunobu, Suzuki, Stille, acoplamientos de Heck y Sonogashira) conocidos por un experimentado en la técnica y ejemplificado mediante los siguientes esquemas 4 y 5.



Esquema 4

Procedimiento general para la síntesis de 4-Alcoxi-6-(3-metoxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidinas (18)

- 25 Se suspende NaH (60% en aceite mineral, ~1.2 equivalentes) en NMP seco y se agrega el alcohol deseado (1 equivalente). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se agrega el triflato 17 en una porción y la mezcla se calienta a 100°C durante 2 horas. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se detiene con agua, y se calienta a 60°C. El agua se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , los extractos orgánicos se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se evaporan y purifican mediante HPLC preparativa en fase reversa, obteniéndose el compuesto 18.

- 30 Procedimiento general para la síntesis de 6-(3-metoxifenil) -2-morfolin-4-il-4-Arilo como heteroarilo) oxipirimidinas (20)

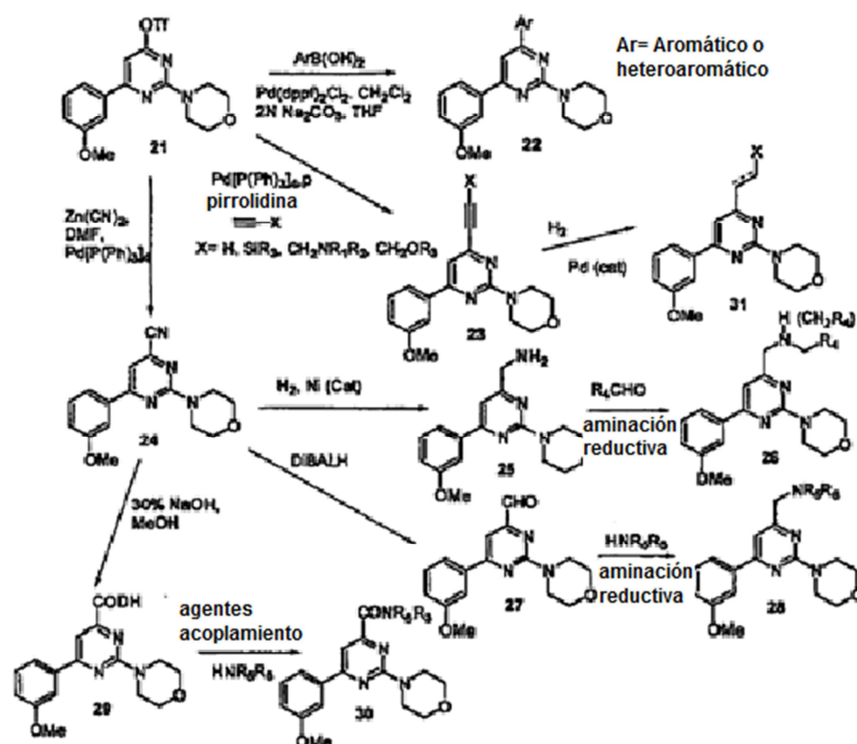
El compuesto aromático o heteroaromático hidroxilado sustituido deseado (1 equivalente) y el triflato 17 (1 equivalente) se disuelven en DMF, y se agrega  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido (2 equivalentes) en una porción. La mezcla de reacción se calienta a 115°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, la mayor parte del DMF se destila y se agrega agua al residuo para obtener un precipitado. El sólido se filtra, se seca y se purifica por HPLC preparativa en fase reversa, obteniéndose el compuesto 19. Se disuelve el éster 19 en una mezcla de EtOH y NaOH al 30% (1:1) y la solución se calienta a 60°C durante la noche. La solución se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra. La purificación por HPLC preparativa en fase reversa produce el compuesto 20.

- 40 Procedimiento general para los acoplamientos de Suzuki: Síntesis de 3-Metoxi-1-(2-morfolin-4-il-6-arilo (o heteroarilo) pirimidin-4-il) bencenos (22)

- 5 Se carga un matraz de fondo redondo con solución 2N de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4 equivalentes) y THF y la mezcla se purga con  $\text{N}_2$  a través de un tubo de dispersión. Se agregan subsecuentemente el triflato 21 (1 equivalente) y el ácido borónico o boronato deseados (1.2 equivalentes), seguidos por  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (2.5% molar). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante la noche, se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con EtOAc. Se separan las dos fases, la fase orgánica se lava con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso 2N, salmuera y se seca  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La evaporación del solvente bajo presión reducida y la purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel produce el producto deseado 22.

Procedimiento general para los acoplamientos de Sonogashira: Síntesis de 3-Metoxi-1-(2-morfolin-4-il-6-alquinilo pirimidin-4-il) bencenos (23)

- 15 Un matraz de fondo redondo se carga con THF, y el solvente se purga con nitrógeno durante 10 minutos, utilizando un tubo de dispersión. Se agregan el alquino (1 equivalente), pirrolidona (2 equivalentes) y triflato 21 (1 equivalente), con burbujeo de nitrógeno a través de la solución. Se agrega finalmente el  $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$  (solución al 2.5%) y se detiene la purga. El matraz está equipado con un condensador para reflujo y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante la noche bajo nitrógeno, luego se enfría hasta temperatura ambiente. El THF se evapora, el residuo se tritura con agua y éter y se purifica mediante HPLC preparativa en fase reversa para obtener el producto 23.



- 20 Esquema 5

6-(3-metoxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-carbonitrilo (24)

- 25 Un matraz de fondo redondo seco se carga con triflato 21 (1 equivalente) y cianuro de zinc (2 equivalentes), y se agrega DMF. Se burbueja nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos y luego se agrega  $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$  en una porción. La mezcla de reacción se agita a  $90^\circ\text{C}$  durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se agrega  $\text{NaHCO}_3$  saturado y la mezcla se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos se recolectan y se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La evaporación del solvente bajo presión reducida y la purificación por cromatografía de columna en sílica gel (metanol al 10% en cloruro de metileno) produjo el producto 24 deseado.

Ácido 6-(3-metoxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-carboxílico (29)

- 30 El compuesto 24 se disuelve en una mezcla 1:1 de EtOH y NaOH acuoso al 30%. La solución se calienta a  $100^\circ\text{C}$  durante 2 horas. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se concentra y neutraliza con HCl 1N. El precipitado formado así se lava con agua dos veces y se seca, para producir el producto deseado 25.

Síntesis de [6-(3-metoxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]carboxamidas (30) N,N-disustituidas

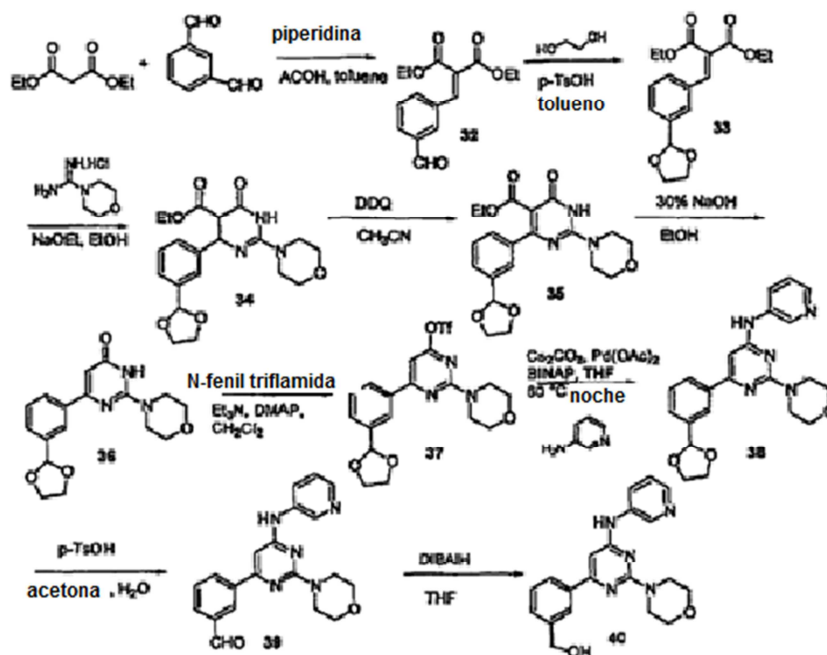
- 5 Se suspende el ácido carboxílico 29 (1 equivalente) en DMF. Se agregan  $\text{Et}_3\text{N}$  (2 equivalentes) y la amina deseada (1.3 equivalentes), seguidos por EDC (1.2 equivalentes) y HOAT (1.2 equivalentes). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días. Se agrega agua, y la mezcla se extrae con EtOAc. El residuo se purifica por HPLC preparativa obteniéndose el producto deseado 30.

10 Los compuestos anteriores pueden modificarse a través de metodologías sintéticas conocidas por el experimentado en la técnica. En el compuesto 23 el triple enlace puede ser reducido completa o parcialmente bajo condiciones de hidrogenación mediante la selección apropiada del catalizador, tal como Ni, Pd/C al 10%, Pd/C al 5%, o catalizador de Lindlar. El nitrilo 24 puede reducirse bajo condiciones diferentes hasta la 4-aminometil pirimidina 25 o al aldehído 27, el cual puede ser funcionalizado adicionalmente complementándolo con ácidos carboxílicos (sobre 25) o a través de aminaciones reductivas (sobre 25 y 27) para producir una variedad de pirimidinas 4-aminometil sustituidas.

### 15 Ejemplo 165

#### Compuestos de Pirimidinilo Sustituídos en 6

El grupo en la posición 6 puede ser sometido a modificaciones sintéticas después de la formación de un intermedio avanzado, cuando se utilizan 1,2- 1,3- y 1,4-dialdehídos aromáticas como sustratos en la etapa de condensación de Knoevenagel, como se ejemplifica en el Esquema 6. El grupo formilo puede ser entonces reducido directamente a hidroximetilo, o utilizado como asa para aminaciones reductivas.



Esquema 6

#### Dietil 2-[(3-formilfenil) metilen]propano-1,3-dioato (32)

25 Se disuelve benceno 1,3-dicarbaldehído (1 equivalente) en tolueno, y se agrega dietilmalonato (1 equivalente), seguido por piperidina (0.1 equivalente) y AcOH (0.1 equivalentes). El matraz se equipa con una trampa de Dean Stark y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se lava con agua, HCl acuoso al 2%,  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, salmuera y se seca. El solvente se evapora bajo presión reducida y el producto 32 se aísla mediante cromatografía de columna sobre sílica gel.

#### 30 Dietil 2-[(3-(1,3-dioxolan-2-il) fenil) metilen]propano-1,3-dioato (33)

La solución del producto 32 en tolueno, de la reacción anterior, se filtra, se transfiere a un matraz de fondo redondo, y se agrega etilén glicol (2.4 equivalentes), seguido por ácido p-toluenosulfónico (0.5 equivalentes). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante la noche con una trampa de Dean-Stark, luego se enfría hasta temperatura ambiente, se lava con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, salmuera y se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El producto 33 no se purifica adicionalmente sino que se usa como tal en la etapa siguiente.

## 5 Etil 4-(3-(1,3-dioxolan-2-il) fenil) -6-morfolin-4-il-2-oxo-1,3,4-trihidropiridina-3-carboxilato (34)

Se carga un matraz de fondo redondo seco con EtOH seco, y se agrega Na (3 equivalentes). La mezcla de reacción se agita hasta disolución completa de Na, se agrega el clorhidrato de morfolino carboxamida (1.2 equivalentes), seguido por el compuesto 33 (1 equivalente). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se elimina bajo presión reducida y se agrega agua al residuo. El sólido así obtenido se filtra, se lava con agua y se seca, para producir el producto crudo 34 que se utiliza en la etapa siguiente sin purificación adicional.

## 10 4-(3-(1,3-Dioxolan 2-il) fenil) -6-morfolin-4-ilhidropiridin-2-ona (36)

El sustrato 34 (1 equivalente) se disuelve en CH<sub>3</sub>CN. Se agrega DDQ (1.2 equivalentes). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía de columna sobre sílica gel (MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener el éster deseado 35, el cual sufre hidrólisis y descarboxilación para dar el compuesto 36 bajo condiciones similares a las descritas previamente para el compuesto 20.

## 20 4-(3-(1,3-dioxolan-2-il) fenil) -6-morfolin-4-ilo -2-piridilo (trifluorometil) sulfonato (37)

El compuesto del título se prepara siguiendo el mismo procedimiento que el utilizado para el compuesto 9, descrito anteriormente.

## 25 [4-(3-(1,3-Dioxolan-2-il) fenil) -6-morfolin-4-il(2-piridil)]-3-piridilamina (38)

Un matraz de fondo redondo, secado en horno y mantenido bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se carga con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4 equivalentes), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), y S-(-)-BINAP (7.5 mol %). El matraz se purga con N<sub>2</sub> durante aproximadamente 5-10 minutos y se agrega una solución del compuesto 37 (1 equivalente) en THF seco mediante una jeringa, seguida por 3-aminopiridina (2 equivalentes) en una porción. El matraz está equipado con un condensador a reflujo, se purga de nuevo con N<sub>2</sub> durante 5 minutos y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y el solvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se lava con agua (x2) y se tritura con metanol para producir el compuesto 38.

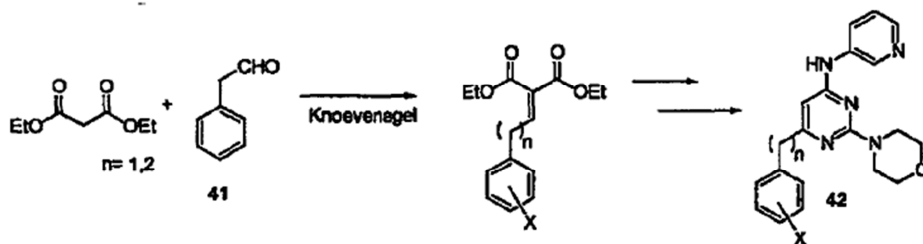
## 30 3-[2-morfolin-4-il-6-(3-piridilamino)-4-piridil]benzaldehído (39)

El compuesto 38 se suspendió en acetona húmeda y se agregó ácido p-toluensulfónico (0.2 equivalentes). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo fue triturado con dietil éter, agua y MeOH para producir el aldehído 39 deseado.

## 35 {3-[2-morfolin-4-il-6-(3-piridilamino)-4-piridil]fenil}metan-1-ol (40)

Se suspende el aldehído 39 en THF y se agrega gota a gota DIBALH (solución 1.6 N en THF, 3 equivalentes) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, luego se agita con agua. La fase acuosa se extrae repetidamente con EtOAc. Los extractos orgánicos se enfrían y secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La evaporación del solvente bajo presión reducida y purificación por HPLC preparativa en fase reversa, produce el compuesto 40.

Los sustituyentes en la posición 6 pueden variarse utilizando aldehídos adecuados en la etapa de Knoevenagel, como se describió previamente. No es necesario limitar estos sustratos a aldehídos aromáticos. La ruta sintética puede extenderse a aldehídos heteroaromáticos, heterocíclicos y alifáticos. En particular, los fenilacetaldehídos sustituidos (41, n= 1) y 3-fenilpropionaldehídos (41, n= 2), permiten el acceso a compuestos tales como 42 en los cuales el grupo aromático sustituido está enlazado al núcleo pirimidina mediante un carbono individual o 2 carbonos espaciadores, tal como se muestra en el Esquema 7.



Esquema 7

## 5 Procedimientos de prueba de PI3K

## Método 1: Ensayo en fase de solución homogénea

10 Los compuestos que se van a probar se disuelven en DMSO y se distribuyen directamente en placas de 384 pozos a 1.25  $\mu\text{L}$  por pozo. Para iniciar la reacción, se agregan 20  $\mu\text{L}$  de PL3 quinasa 6 nM en cada pozo seguido por 20  $\mu\text{L}$  de ATP 400 nM que contiene una traza de ATP radio-marcado y 1-alfa-fosfatidilinositol (PI) 900 nm. Las placas se centrifugan rápidamente para eliminar cualquier espacio de aire. La reacción se lleva a cabo durante 15 minutos y se detiene mediante la adición de 20  $\mu\text{L}$  de EDTA 100 mM. La reacción detenida se incuba durante la noche a temperatura ambiente para permitir que el sustrato lipídico se enlace por interacción hidrófoba a la superficie de la placa instantánea. El líquido en los pozos se lava entonces y el sustrato marcado se detecta mediante recuento de centelleo.

## 15 Método 2: Prueba en fase sólida de una etapa

20 Este método es similar al Método 1, excepto que el sustrato lipídico (1-alfa-fosfatidilinositol) se disuelve primero en un regulador de recubrimiento y se incuba sobre una placa instantánea a temperatura ambiente durante la noche para permitir que el sustrato lipídico se enlace por interacción hidrófoba a la superficie de la placa instantánea. El sustrato no enlazado se lava entonces. En el día del ensayo, se agregan 20  $\mu\text{L}$  de PI3 quinasa 6 nM seguida por 20  $\mu\text{L}$  de ATP 400 nM que contiene las trazas de ATP radio-marcado. Los compuestos se agregan juntos con la enzima y el ATP a las placas recubiertas con lípidos. Las placas se centrifugan rápidamente para eliminar cualquier espacio de aire. La reacción se lleva a cabo durante tres horas. La reacción se detiene mediante la adición de 20  $\mu\text{L}$  de EDTA 100 mM o por un lavado intermedio de las placas. El sustrato lipídico fosforilado se detecta con recuento de centelleo.

25 Los compuestos de los Ejemplos 11a, 13, 19, 34-49, 51-53, 55, 57-59, 61-64, 68, 71-76, 79, 81, 82, 85-87, 89-91, 118, 119, 121, 122, 124 y 133-156 presentaron un valor de  $\text{IC}_{50}$  de menos de 20  $\mu\text{M}$  con respecto a PI3K cuando se probaron en la prueba de solución homogénea (Método 1), tal como se describió anteriormente. Los compuestos de los Ejemplos 20, 21, 23, 47, 55-60, 62, 63, 65, 70, 71-75, 77-95, 97-120, 122-125, 127, 129, 130, 133, 137 y 143-155 presentaron un valor de  $\text{IC}_{50}$  de menos de 20  $\mu\text{M}$  con respecto a PI3K cuando se probaron en el ensayo de fase  
30 sólida de una etapa (Método 2), como se describió anteriormente.

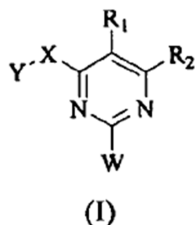
Debe entenderse que los compuestos orgánicos de acuerdo con la invención pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo. Puesto que las estructuras químicas dentro de esta especificación pueden representar solamente una de las posibles formas tautoméricas, debe entenderse que la invención abarca cualquier forma tautomérica de la estructura representada.

35 Se entiende que la invención no está limitada a las realizaciones definidas aquí a manera de ilustración.

5

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I:



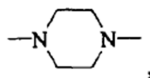
o un estereoisómero, tautómero, sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

Y se selecciona del grupo consistente de

- 10 (1) arilo sustituido o no sustituido,  
 (2) heterociclilo sustituido o no sustituido, y  
 (3) heteroarilo sustituido o no sustituido;

X se selecciona del grupo consistente de

- (1)  $-N(R^{1x})-$ ,  
 15 (2)  $-(CH_2)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-$ ,  
 (3)  $-O-$ ,  
 (4)  $-S-$ ,  
 (5)  $-SO-$ ,  
 (6)  $-SO_2-$ ,  
 20 (7)  $-C(R^{2x}, R^{3x})-$ , y  
 (8)



donde  $R^{1x}$ ,  $R^{2x}$ , y  $R^{3x}$  se seleccionan del grupo consistente de

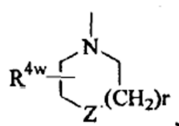
- (a) H,  
 25 (b)  $C_1-C_6$ -alquilo sustituido o no sustituido,  
 (c)  $C_2-C_6$ -alquenilo sustituido o no sustituido,  
 (d)  $C_2-C_6$ -alquinilo sustituido o no sustituido,  
 (e) arilo sustituido o no sustituido,  
 (f) heterociclilo sustituido o no sustituido,  
 30 (g) heteroarilo sustituido o no sustituido; y  
 m es 0, 1, 2, 3, o 4;

$R_1$  se selecciona del grupo consistente de

- 5 (1) H,  
(2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo sustituido o no sustituido,  
(3) -COOH,  
(4) halo,  
(5) -OR<sup>1t</sup>, y

- 10 (6) -NHR<sup>1t</sup>,  
donde R<sup>1t</sup> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo;  
R<sub>2</sub> se selecciona del grupo consistente de  
(1) arilo sustituido o no sustituido, y  
(2) heteroarilo sustituido o no sustituido,

- 15 W se selecciona del grupo consistente de  
(1) -N(R<sup>1w</sup>, R<sup>2w</sup>), y  
(2)



donde R<sup>1w</sup> y R<sup>2w</sup> se seleccionan del grupo consistente de

- 20 (a) arilo sustituido o no sustituido,  
(b) heterociclilo sustituido o no sustituido, y  
(c) heteroarilo sustituido o no sustituido,  
Z se selecciona del grupo consistente de

- (a) -O-,  
25 (b) -NRz-,  
(c) -S-,  
(d) -SO-, y  
(e) -SO<sub>2</sub>-,

donde R<sup>z</sup> es H o sustituido o no sustituido grupo alquilo; y

- 30 R<sup>4w</sup> se selecciona del grupo consistente de  
(a) H,  
(b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo sustituido o no sustituido,  
(c) -COOR<sup>5w</sup>,  
(d) -CONH<sub>2</sub>,

- 35 (e) -OR<sup>5w</sup>, y

5 (f)  $-\text{NHR}^{5w}$ ,

donde  $\text{R}^{5w}$  es H o  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo; y r es 0,1, o 2;

con la condición de que cuando  $\text{R}_2$  es fenilo independientemente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidrógeno, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, nitro, amino, sulfonamido, o alquilsulfonilamino,  $\text{R}_1$  es hidrógeno, haloalquilo, alquilo, o halo, y X es  $\text{NR}^{1x}$ , entonces Y es heteroarilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido.

10

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde

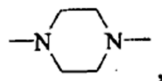
X se selecciona del grupo consistente de

(1)  $-\text{N}(\text{R}^{1x})-$ ,

(2)  $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{R}^{2x}, \text{R}^{3x})\text{-N}(\text{R}^{1x})-$ , y

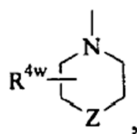
15

(3)



donde  $\text{R}^{1x}$ ,  $\text{R}^{2x}$ ,  $\text{R}^{3x}$  son independientemente H o  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo sustituido o no sustituido; y

W se selecciona del grupo consistente de



20

donde Z es  $-\text{O}-$  o  $-\text{NR}^z-$ , donde  $\text{R}^{4w}$  es H o  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo sustituido o no sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde

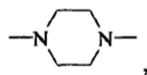
X se selecciona del grupo consistente de

(1)  $-\text{N}(\text{R}_{1x})-$ ,

(2)  $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{R}_{2x}, \text{R}_{3x})\text{-N}(\text{R}_{1x})-$ , y

25

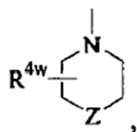
(3)



$\text{R}^{1x}$ ,  $\text{R}^{2x}$ ,  $\text{R}^{3x}$  son independientemente H o  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo sustituido o no sustituido;

$\text{R}_2$  es arilo sustituido; y

W es

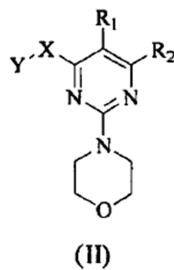


30

donde Z es  $-\text{O}-$  o  $-\text{NH}-$ .

4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula II:





5

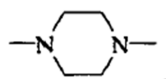
donde Y se selecciona del grupo consistente de

- (1) arilo sustituido o no sustituido,
- (2) heterociclilo sustituido o no sustituido, y
- (3) heteroarilo sustituido o no sustituido; y

10

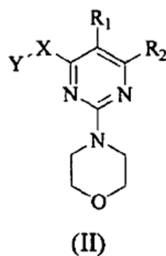
X se selecciona del grupo consistente de

- (1)  $-N(R^{1x})-$ ,
- (2)  $-(CH_2)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-$ , y
- (3)

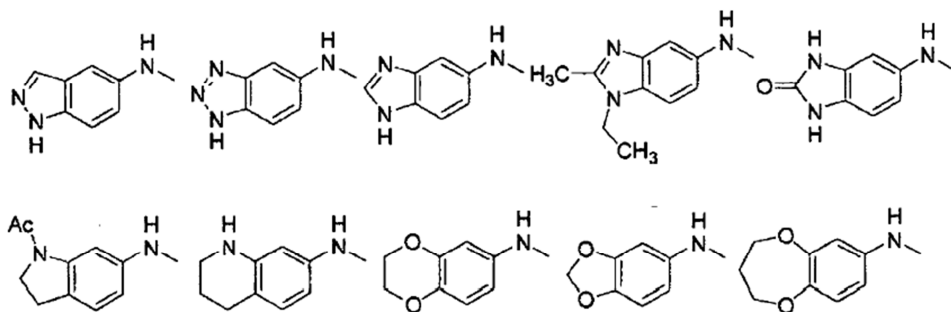


15

5. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula II:

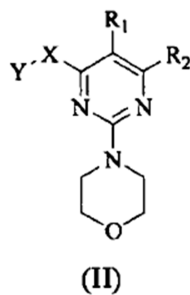


donde Y y X, tomados en conjunto, se seleccionan del grupo consistente de



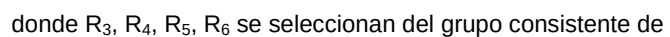


6. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula II:

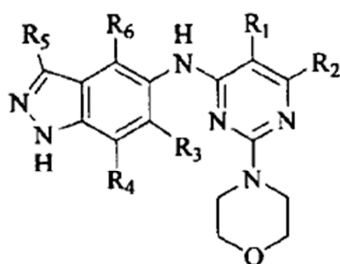


donde  $Y$  y  $X$ , tomados en conjunto, se seleccionan del grupo consistente de





8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula IV:



(IV)

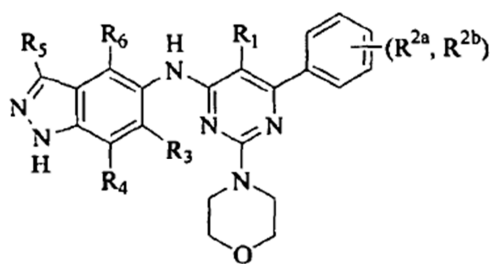
5

donde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  se seleccionan del grupo consistente de

- (1) H,
- (2)  $C_1$ - $C_6$ -alquilo sustituido o no sustituido,
- (3)  $-COOR^{1t}$ ,
- (4)  $-COONH_2$ ,
- (5)  $-OR^{1t}$ , y
- (6)  $-NHR^{1t}$ .

10

9. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula V:



(V)

15

donde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  se seleccionan del grupo consistente de

- (1) H,
- (2)  $C_1$ - $C_6$ -alquilo sustituido o no sustituido,
- (3)  $-COOR^{1t}$ ,
- (4)  $-COONH_2$ ,
- (5)  $-OR^{1t}$ ,
- (6)  $-NHR^{1t}$ , y

20

$R^{2a}$  y  $R^{2b}$  se seleccionan del grupo consistente de

- (1) H,
- (2) alquilo sustituido o no sustituido,
- (3) halo,
- (4)  $-(CH_2)_q-N(R^{2c}, R^{2d})$ ,

25

5 (5)  $-(CH_2)_q-N(R^{2c}, R^{2d})COR^{2e}$ ,

(6)  $-(CH_2)_q-OR^{2e}$ ,

(7)  $-(CH_2)_q-OCOR^{2e}$ ,

(8)  $-(CH_2)_q-OCOOR^{2e}$ ,

(9)  $-(CH_2)_q-COOR^{2e}$ ,

10 (10)  $-(CH_2)_q-CONR^{2c}$ ,

(11)  $-CN$ ,

(12)  $-NO_2$ ,

(13)  $-SO_2NH_2$ ,

(14)  $-NHSO_2CH_3$ , y

15 (15)  $-SO_2R^{2f}$ ,

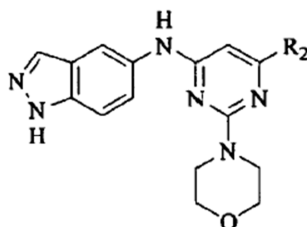
donde  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{2e}$ , y  $R^{2f}$  se seleccionan del grupo consistente de

(a) H,

(b) alquilo sustituido o no sustituido, y

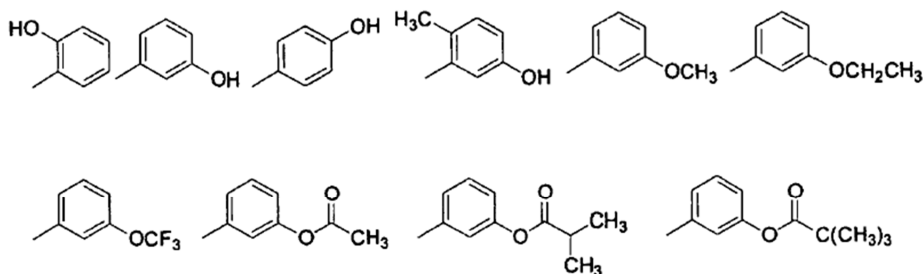
(c) fenilo sustituido o no sustituido; y q es 0, 1, 2, 3, o 4.

20 10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula VI:

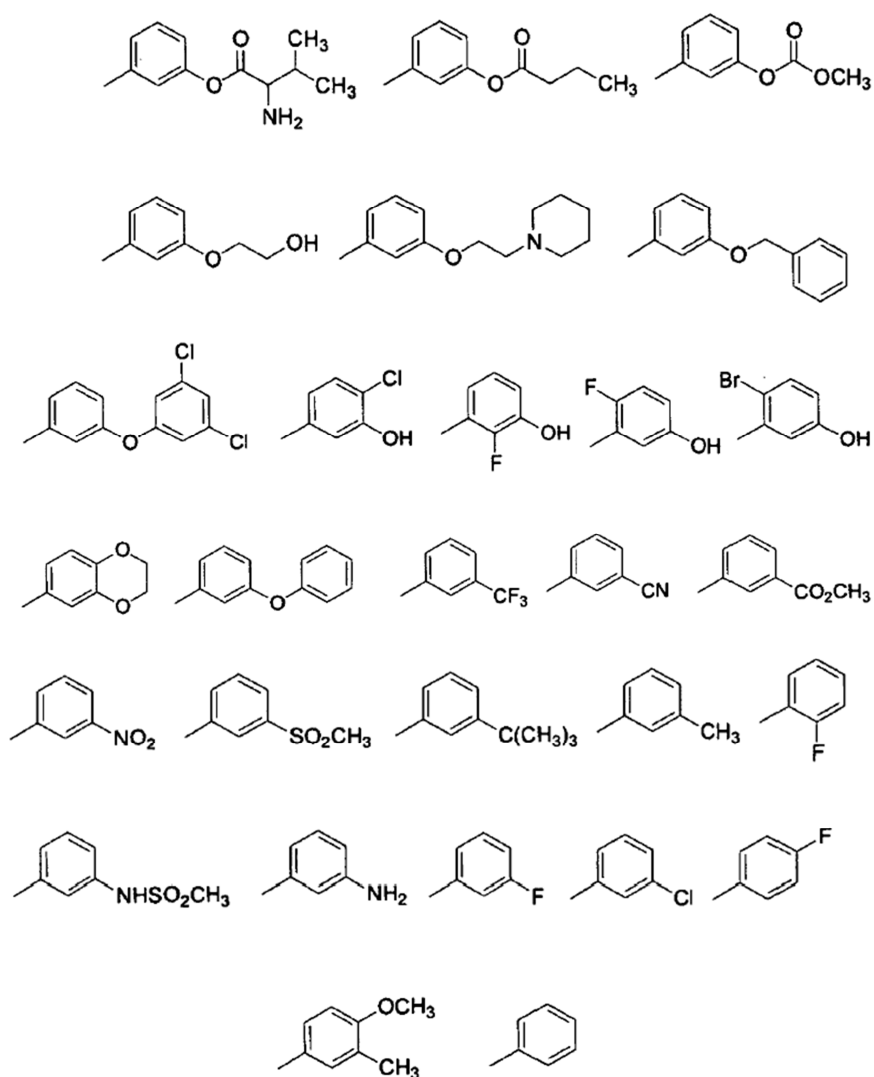


(VI)

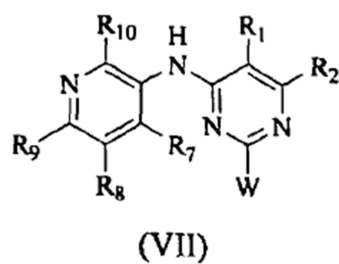
donde  $R_2$  se selecciona del grupo consistente de



5



11. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula VII:



10

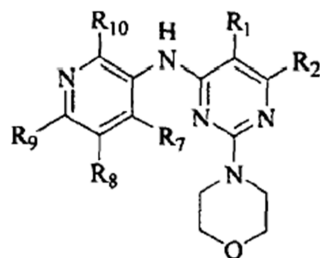
donde  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ , y  $R_{10}$  se seleccionan del grupo consistente de

- (1) H,
- (2)  $C_1$ - $C_6$ -alquilo sustituido o no sustituido,
- (3)  $-COOR^{1t}$ ,
- (4)  $-COONH_2$ ,
- (5)  $-OR^{1t}$ , y

15

5 (6)  $\text{-NHR}^{1t}$ .

12. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula VIII:

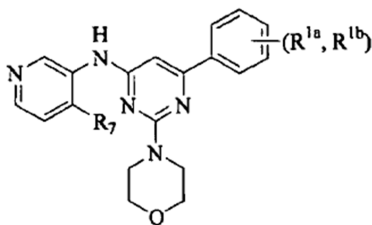


(VIII)

donde  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  se seleccionan del grupo consistente de

- (1)  $H$ ,
- 10 (2)  $C_1$ - $C_6$ -alquilo sustituido o no sustituido,
- (3)  $\text{-COOR}^{1t}$ ,
- (4)  $\text{-CONH}_2$ ,
- (5)  $\text{-OR}^{1t}$ , y
- (6)  $\text{-NHR}^{1t}$ .

15 13. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula IX:



(IX)

donde  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  se seleccionan del grupo consistente de

- (1)  $H$ ,
- (2) alquilo sustituido o no sustituido,
- 20 (3) halo,
- (4)  $\text{-(CH}_2)_q\text{-N(R}^{2c}, R^{2d})$ ,
- (5)  $\text{-(CH}_2)_q\text{-N(R}^{2c}, R^{2d})\text{COR}^{2e}$ ,
- (6)  $\text{-(CH}_2)_q\text{-OR}^{2e}$ ,
- (7)  $\text{-(CH}_2)_q\text{-OCOR}^{2e}$ ,
- 25 (8)  $\text{-(CH}_2)_q\text{-OCOOR}^{2e}$ ,
- (9)  $\text{-(CH}_2)_q\text{-COOR}^{2e}$ ,
- (10)  $\text{-(CH}_2)_q\text{-CONR}^{2c}$ ,

- 5 (11) -CN,  
 (12) -NO<sub>2</sub>,  
 (13) -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
 (14) -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y  
 (15) -SO<sub>2</sub>R<sup>2f</sup>,

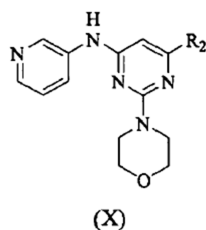
10 donde R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>2e</sup>, y R<sup>2f</sup> se seleccionan del grupo consistente de

- (a) H,  
 (b) alquilo sustituido o no sustituido, y  
 (c) fenilo sustituido o no sustituido; y

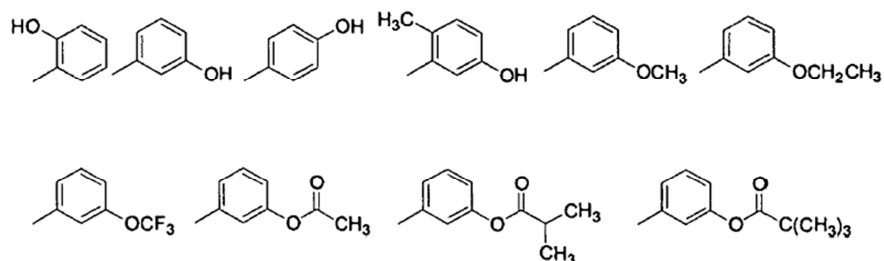
donde R<sub>7</sub> se selecciona del grupo consistente de

- 15 (1) H,  
 (2) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo sustituido o no sustituido,  
 (3) -COOR<sup>1t</sup>,  
 (4) -CONH<sub>2</sub>,  
 (5) -OR<sup>1t</sup>, y  
 20 (6) -NHR<sup>1t</sup>.

14. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula X:

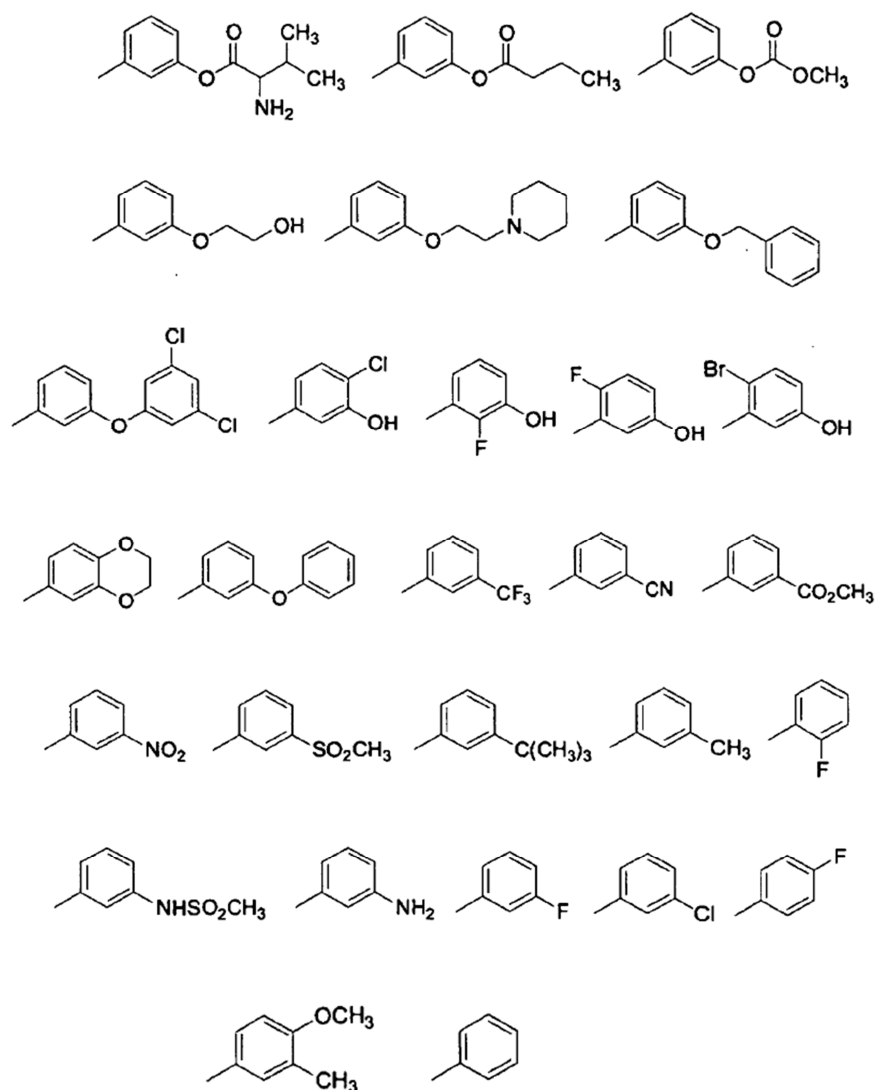


donde R<sub>2</sub> se selecciona del grupo consistente de

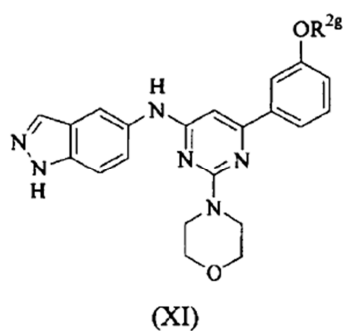




5



15. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula XI:



10

donde R<sup>2g</sup> se selecciona del grupo consistente de

- (1) H,
- (2) alquilo sustituido o no sustituido,
- (3) -CONHR<sup>2h</sup>,

5 (4)  $-\text{CON}(\text{R}^{2\text{h}})-(\text{CH}_2)_2-3-\text{N}(\text{R}^{2\text{h}}, \text{R}^{2\text{i}}),$

(5)  $-\text{COR}^{2\text{j}},$

(6)  $-\text{CO}_2\text{R}^{2\text{j}},$

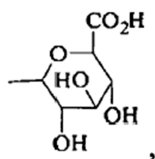
(7)  $-\text{COC}_1-\text{C}_6\text{-alquil}-\text{CO}_2\text{H},$

(8)  $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{2\text{i}},$

10 (9)  $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCHR}^{2\text{i}}\text{CO}_2\text{R}^{2\text{j}},$

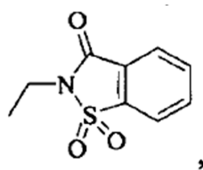
(10)  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{2\text{k}}, \text{OR}^{2\text{p}}),$

(11)



y

15 (12)



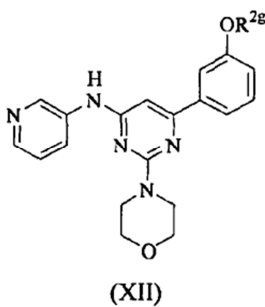
donde  $\text{R}^{2\text{h}}, \text{R}^{2\text{i}}, \text{R}^{2\text{j}}, \text{R}^{2\text{k}},$  y  $\text{R}^{2\text{p}}$  se seleccionan del grupo consistente de

(a) H,

(b) alquilo sustituido o no sustituido, y

20 (c) arilo sustituido o no sustituido.

16. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula XII:



donde  $\text{R}^{2\text{g}}$  se selecciona del grupo consistente de

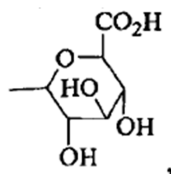
(1) H,

25 (2) alquilo sustituido o no sustituido,

(3)  $-\text{CONHR}^{2\text{h}},$

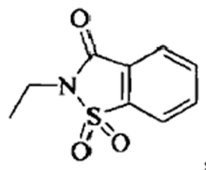
(4)  $-\text{CON}(\text{R}^{2\text{h}})-(\text{CH}_2)_2-3-\text{N}(\text{R}^{2\text{h}}, \text{R}^{2\text{i}}),$

- 5 (5)  $-\text{COR}^{2j}$ ,  
 (6)  $-\text{CO}_2\text{R}^{2j}$ ,  
 (7)  $-\text{COC}_1\text{-C}_6\text{-alquil-CO}_2\text{H}$ ,  
 (8)  $-\text{CH}_2\text{-OC(=O)R}^{2i}$ ,  
 (9)  $-\text{CH}_2\text{-OC(=O)NHCHR}^{2i}\text{CO}_2\text{R}^{2j}$ ,  
 10 (10)  $-\text{P(=O)(OR}^{2k}, \text{OR}^{2p})$ ,  
 (11)



y

(12)



15

donde  $\text{R}^{2h}$ ,  $\text{R}^{2i}$ ,  $\text{R}^{2j}$ ,  $\text{R}^{2k}$ , y  $\text{R}^{2p}$  se seleccionan del grupo consistente de

- (a) H,  
 (b) alquilo sustituido o no sustituido, y  
 (c) arilo sustituido o no sustituido.

20

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

N-[6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-6-amina;

Ácido 4-(3-hydroxifenil) -6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carboxílico;

Ácido 4-[3-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carboxílico;

Ácido 4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-il-6-(4-fenoxifenil) pirimidin-5-carboxílico;

25

Ácido 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il) -6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carboxílico;

Ácido 4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-[4-(metilsulfonyl) fenil]-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carboxílico;

Ácido 4-[3-(4-tert-butilfenoxi)fenil]-6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carboxílico;

Ácido 4-[3-(3,5-diclorofenoxi)fenil]-6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carboxílico;

Ácido 4-(4-tert-butilfenil) -6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carboxílico;

30

Ácido 4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-il-6-fenilpirimidin-5-carboxílico;

N-[6-(4-metoxi-3-metilfenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina;

2-{3-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenoxi}etanol;

- 5 N-[2-morfolin-4-il-6-(4-fenoxifenil) pirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina;  
 N-{6-[4-(metilsulfonil) fenil]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} -1H-indazol-5-amina;  
 N-{6-[3-(4-tert-butilfenoksi)fenil]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} -1H-indazol-5-amina;  
 N-{6-[3-(3,5-diclorofenoksi)fenil]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} -1H-indazol-5-amina;  
 N-[6-(4-tert-butilfenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina;
- 10 N-(2-morfolin-4-il-6-fenilpirimidin-4-il) -1H-indazol-5-amina;  
 4-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol;  
 N-[6-(3-fluorofenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina;  
 N-[6-(4-fluorofenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina;  
 N-[6-(2-fluorofenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina;
- 15 N-[6-(3-clorofenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina;  
 N-[2-morfolin-4-il-6-(3-nitrofenil) pirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina;  
 N-{2-morfolin-4-il-6-[3-(trifluorometoksi)fenil]pirimidin-4-il} -1H-indazol-5-amina;  
 N-{2-morfolin-4-il-6-[3-(trifluorometil) fenil]pirimidin-4-il} -1H-indazol-5-amina;  
 N-{6-[3-(benciloksi)fenil]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} -1H-indazol-5-amina;
- 20 N-[6-(3-etoxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina;  
 3-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]benzonitrilo;  
 N-[6-(3-metilfenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina;  
 etil 4-[4-(3-hidroxifenil) -6-(1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-2-il]piperazina-1-carboxilato;  
 3-[2-(4-acetilpiperazin-1-il) -6-(1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il]fenol;
- 25 3-{6-[(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
 3-[6-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol;  
 3-[6-(9H-fluoren-2-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol;  
 3-[6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol;
- 30 3-{6-[(3,4-dimetoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol; 3-[6-(2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol;  
 3-[6-(1H-indazol-6-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol;  
 3-[6-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il] fenol;  
 3-{6-[(3-cloro-4-metoxifenil) amino]-2-morphalin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
 5-{[6-(3-hidroxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino}-2-metoxifenol;
- 35 3-{6-[(3-fluoro-4-metoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
 5-{[6-(3-hidroxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona;  
 3-{6-[(3,4-dimetilfenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
 4-{[6-(3-hidroxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino}-2-nitrofenol;

- 5 2-cloro-4-{{6-(3-hidroxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il}amino} fenol;  
3-{6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-[(2-metoxietil) amino]pirimidin-4-il} fenol;  
3-[2-azepan-1-il-6-(1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il]fenol;  
3-[2-(1,4-diazepan-1-il) -6-(1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il]fenol;  
3-[2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il]fenol;
- 10 3-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-tiomorfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol;  
N-[6-(3-metoxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina;  
3-{6-[(4-metilbencil) (piridin-2-ilmetil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
3-{2-morfolin-4-il-6-[(2-piridin-4-iletil) amino]pirimidin-4-il} fenol;  
3-{6-[(6-metoxipiridin-3-il) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;
- 15 3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenol;  
3-[6-(dibencilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol;  
3-{6-[bencil(1,3-tiazol-2-ilmetil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
3-(2-morfolin-4-il-6-[(1R)-1-feniletil]amino)pirimidin-4-il} fenol;  
3-(6-anilino-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il) fenol;
- 20 3-{2-morfolin-4-il-6-[(3,4,5-trimetoxifenil) amino]pirimidin-4-il} fenol;  
3-{6-[(4-butoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
3-(2-morfolin-4-il-6-[[4-(pentiloxi)fenil]amino]pirimidin-4-il) fenol;  
3-(6-[[4-(hexiloxi)fenil]amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il) fenol;  
3-[6-(1H-bencimidazol-6-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol;
- 25 4-[4-(3-hidroxifenil) -6-(1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-2-il]piperazina-1-carbaldehído;  
metil 3-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]benzoato;  
2-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol;  
3-{6-[(3-aminociclohexil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
3-(6-[(1R,2R)-2-aminociclohexil]amino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;
- 30 3-{6-[(4-hidroxiciclohexil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
3-{2-morfolin-4-il-6-[(piridin-2-ilmetil) amino]pirimidin-4-il} fenol;  
3-{2-morfolin-4-il-6-[(piridin-3-ilmetil) amino]pirimidin-4-il} fenol;  
3-{2-morfolin-4-il-6-[(piridin-4-ilmetil) amino]pirimidin-4-il} fenol;  
3-{2-morfolin-4-il-6-[(2-piridin-2-iletil) amino]pirimidin-4-il} fenol;
- 35 3-{2-morfolin-4-il-6-[(2-piridin-3-iletil) amino]pirimidin-4-il} fenol;  
3-(6-[[3-(1H-imidazol-1-il) propil]amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il) fenol;  
3-{6-[(4-metilbencil) (piridin-3-ilmetil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;

- 5 3-(6-[[bis(2,4-dimetilfenil) metil]amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il) fenol;  
 3-{6-[(2-metoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
 3-{6-[(3-metoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
 3-{6-[(4-metoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
 3-{6-[(2,4-dimetoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;
- 10 3-{6-[(2,5-dimetoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
 3-{6-[(2,3-dimetoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
 3-{6-[(2-etoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
 3-{6-[(4-etoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
 3-{6-[(2,5-dietoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;
- 15 3-{6-[(2-metoxi-6-metilfenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
 3-{2-morfolin-4-il-6-[(3-fenoxifenil) amino]pirimidin-4-il} fenol;  
 3-{2-morfolin-4-il-6-[(4-fenoxifenil) amino]pirimidin-4-il} fenol;  
 3-(6-[[3-(benciloxi)fenil]amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il) fenol;  
 3-{6-[(4-metoxidibenzo[b,d]furan-3-il) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;
- 20 2-[[6-(3-hidroxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino] fenol;  
 3-{6-[(3-hidroxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
 3-{6-[(4-hidroxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
 4-cloro-2-[[6-(3-hidroxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino] fenol;  
 3-[[6-(3-hidroxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino]-1,1'-bifenil-4-ol;
- 25 3-{6-[(4-amino-2-metoxifenil) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
 3-{6-[(1-etil-2-metil-1H-bencimidazol-5-il) amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol;  
 N-(4-etoxi-3-[[6-(3-hidroxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino] fenil) acetamida;  
 3-[6-(1H-1,2,3-benzotriazol-6-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol;  
 2-metoxi-5-[(2-morfolin-4-il-6-fenilpirimidin-4-il) amino]fenol;
- 30 N-{2-morfolin-4-il-6-[3-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]pirimidin-4-il} -1H-indazol-5-amina;  
 Ácido 4-(3-metoxifenil) -2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-5-carboxílico;  
 3-[6-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol;  
 3-(6-[[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il) fenol;  
 3-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-(1--oxidotiomorfolin-4-il) pirimidin-4-il]fenol;
- 35 3-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il) -6-(1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il]fenol;  
 5-[[6-(3-hidroxifenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino]piridin-2-ol;  
 6-(3-fluorofenil) -2-morfolin-il-N-piridin-3-ilpirimidin-4-amina;

- 5 2-morfolin-4-il-N-piridin-3-il-6-[3-(trifluorometil) fenil]pirimidin-4-amina;  
6-(3-metoxifenil) -2-morfolin-4-il-N-piridin-3-ilpirimidin-4-amina;  
3-[2-morfolin-4-il-6-(pirimidin-2-ilamino)pirimidin-4-il]fenol;  
3-[2-morfolin-4-il-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]fenol;  
3-[6-(isoquinolin-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol;
- 10 3-[2-morfolin-4-il-6-(quinolin-6-ilamino)pirimidin-4-il]fenol;  
3-[2-morfolin-4-il-6-(quinolin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenol;  
3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-2-yiamino)pirimidin-4-il]fenol;  
3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenilo butirato;  
3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenilo acetato;
- 15 3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenilo pivalato;  
3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenilo 2-metilpropanoato;  
6-(3-aminofenil) -2-morfolin-4-il-N-piridin-3-ilpirimidin-4-amina;  
2-fluoro-3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenol;  
3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenilo valinato;
- 20 2-cloro-5-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenol;  
N-{3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenil}metanosulfonamida;  
4-fluoro-3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenol;  
4-bromo-3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenol;  
2-metil-5-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenol;
- 25 metil 3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenilo carbonato;  
4-metil-3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenol;  
4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(4-metoxi-3-metilfenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-5-carboxílico;  
4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-il-6-quinolin-3-ilpirimidin-5-carboxílico;  
N-(2-morfolin-4-il-6-quinolin-3-ilpirimidin-4-il) -1H-indazol-5-amina; y
- 30 N-[6-(3-bromofenil) -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina;  
  
18. Una composición, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.  
  
19. La composición de la reivindicación 17 que comprende adicionalmente al menos un agente adicional para el tratamiento de cáncer.
- 35 20. La composición de la reivindicación 19, donde al menos un agente adicional para el tratamiento de cáncer se selecciona de irinotecan, topotecan, gemcitabine, gleevec, herceptin, 5-fluorouracil, leucovorin, carboplatin, cisplatin, taxanes, tezacitabine, ciclophosphamida, alcaloides vinca, imatinib, anthraciclines, rituximab, tamoxifen, CPT 11, y trastuzumab.
- 40 21. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un trastorno de cáncer en un sujeto humano o animal.

- 5 22. El uso de la reivindicación 21, donde dicho medicamento comprende adicionalmente al menos un agente adicional para el tratamiento de cáncer.
23. El uso de la reivindicación 22, donde en al menos un agente adicional para el tratamiento de cáncer se selecciona de irinotecan, topotecan, gemcitabine, gleevec, herceptin, 5-fluorouracil, leucovorin, carboplatin, cisplatin, taxanes, tezacitabine, ciclophosphamida, alcaloides vinca, imatinib, anthraciclins, rituximab, tamoxifen, CPT 11, y trastuzumab.
- 10 24. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en la manufactura de un medicamento para inhibir crecimiento tumoral en un sujeto humano o animal.
25. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en la manufactura de un medicamento para inhibir la proliferación de capilares en un sujeto humano o animal.