

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 895**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08729174 .6**

96 Fecha de presentación: **06.02.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2118087**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.11.2009**

54 Título: **Inhibidores de PI 3-quinasa y métodos para su uso**

30 Prioridad:
06.02.2007 US 888465 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2012

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

72 Inventor/es:
**PECCHI, Sabina;
NI, Zhi-jie;
BURGER, Matthew;
WAGMAN, Allan;
ATALLAH, Gordana;
BARTULIS, Sarah;
NG, Simon;
PFISTER, Keith, B.;
SMITH, Aaron;
ZHANG, Yanchen;
MERRITT, Hanne y
VOLIVA, Charles**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 381 895 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de PI 3-quinasa y métodos para su uso.

Campo de la invención

5 Esta invención se relaciona con nuevos compuestos inhibidores de fosfatidilinositol (PI) 3-quinasa, sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos. Esta invención también se relaciona con composiciones de estos compuestos, bien sea solos o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, y opcionalmente en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención se relaciona aún adicionalmente con métodos para el uso de estos compuestos, bien sea solos o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, en la profilaxis o tratamiento de un cierto número de enfermedades, en particular, 10 las mediadas por una o más actividades anormales de factores de crecimiento, tirosina quinasas receptoras, proteína serina/treonina quinasas, receptores acoplados de proteína G y quinasas y fosfatasa de fosfolípidos.

Antecedentes

15 Las fosfatidilinositol 3-quinasas (PI3K) comprenden una familia de quinasas lipídicas que catalizan la transferencia de fosfato a la posición D-3' de los lípidos de inositol para producir fosfoinositol-3-fosfato (PIP), fosfoinositol-3,4-difosfato (PIP₂) y fosfoinositol-3,4,5-trifosfato (PIP₃) los cuales, a su vez, actúan como segundos mensajeros en las cascadas de señalización por organización de proteínas que contienen homología con la pleckstrina, FYVE, Phox y otros dominios enlazantes de fosfolípidos en una variedad de complejos de señalización frecuentemente en la membrana plasmática (Vanhaesebroeck et al., Annu. Rev. Biochem. 70:535 (2001); Katso et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17:615 (2001)). Uno de los dos PI3K Clase 1, PI3K Clase 1A, son heterodímeros compuestos de una subunidad catalítica p110 (isoformas α , β , δ) asociadas constitutivamente con una subunidad reguladora que puede ser p85 α , p55 α , p50 α , p85 α o p55 γ . La sub-clase Clase 1B tiene un miembro de familia, un heterodímero compuesto de una subunidad catalítica p110y asociada con una de dos subunidades reguladoras, P101 o P84 (Fruman et al., Annu Rev. Biochem. 67:481 (1998); Suire et al., Curr. Biol. 15:566 (2005)). Los dominios modulares de las subunidades p85/55/50 incluyen los dominios de homología con Src (SH2) que enlazan residuos de fosfotirosina en un contexto de secuencia específica sobre un receptor activado y tirosina quinasas citoplasmáticas, dando como resultado la activación y localización de PI3K de Clase 1A. La PI3K de Clase 1B se activa directamente por receptores acoplados con proteínas G que enlazan un repertorio diverso de ligandos peptídicos y no peptídicos (Stephens et al., Cell 89:105 (1997)); Katso et. al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17:615-675 (2001)). Consecuentemente, los productos fosfolipídicos resultantes de la clase I de PI3K enlazan los receptores corriente arriba con actividades celulares derivadas incluyendo proliferación, supervivencia, quimiotaxis, tráfico celular, motilidad, metabolismo, respuestas inflamatorias y alérgicas, transcripción y traducción (Cantley et al., Cell 64:281 (1991); Escobedo y Williams, Nature 335:85 (1988), Fantl et al., Cell 69:413 (1992)).

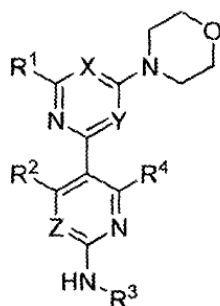
35 En muchos casos, la PIP₂ y PIP₃ reclutan Akt, el producto del homólogo humano del oncógeno viral v-Akt a la membrana plasmática donde actúa como un punto nodal para muchas rutas de señalización intracelulares importantes para el crecimiento y la supervivencia (Fantl et al., (Cell 69:413-423(1992); Bader et al., Nature Rev. Cancer 5:921 (2005); Vivanco and Sawyer, Nature Rev. Cancer 2:489 (2002)). La regulación aberrante de PI3K, que frecuentemente hace incrementar la supervivencia a través de la activación de Akt, es uno de los eventos más prevalentes en el cáncer humano y se ha demostrado que se presenta a niveles múltiples. El gen supresor de tumores PTEN, que defosforila las fosfoinositidas en la posición 3' del anillo inositol y al hacer así antagoniza la actividad de PI3K, es eliminado en funcionalidad en una variedad de tumores. En otros tumores, los genes para la isoforma p110 α , PIK3CA, y para Akt son amplificados y la expresión de proteínas incrementada de sus productos genéticos ha sido demostrada en varios cánceres humanos. Adicionalmente, las mutaciones y translocaciones de p85 α que sirven para sobrerregular el complejo p85-p110 han sido descritas en pocos cánceres humanos. Finalmente, las mutaciones de sentido equivocados somáticas en PIK3CA que activan las rutas de señalización corriente abajo han sido descritas en frecuencias significativas en una amplia diversidad de cánceres humanos (Kang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:802 (2005); Samuels et al., Science 304:554 (2004); Samuels et al., Cancer Cell 7:561-573 (2005)). Estas observaciones muestran que la desregulación de la fosfoinositol-3-quinasa y los componentes corriente arriba y corriente abajo de esta ruta de señalización es una de las desregulaciones más comunes asociadas con los cánceres humanos y enfermedades proliferativas (Parsons et al., Nature 436:792 (2005); Hennessey et al., Nature Rev. Drug Disc. 4:988-1004 (2005)).

A la vista de lo anterior, los inhibidores de PI3K serían de valor particular en el tratamiento de enfermedades proliferativas y otros trastornos. Los documentos WO2007/084786, WO2004/048365 y WO2006/005915 describen pirimidinas sustituidas con morfolina como inhibidores de PI-3 quinasa para el tratamiento del cáncer.

Resumen de la invención

55 La presente invención proporciona nuevos compuestos inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), formulaciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, su uso en métodos para inhibir la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y uso en métodos de tratamiento de enfermedad moduladas por PI3K.

En una realización esta invención está dirigida a compuestos, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de la Fórmula I:



(I)

en donde:

5 X es N y Y es CR⁵, o Y es N y X es CR⁵;

Z es N CR⁶;

10 R¹ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroaril heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H], sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfóxido, sulfóxido sustituido, sulfonilamino, sulfonilamino sustituido, sulfoniloxi, sulfoniloxi susituido, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, con la condición de que cuando X es N, R¹ no es morfolino;

20 R² y R⁴, son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilil cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicililo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido;

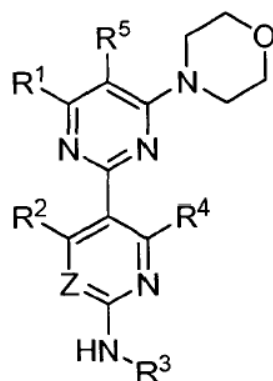
25 R³ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, -CO-R^{3a}, alquilo sustituido, un cicloalquilo de tres a siete miembros o un anillo cicloalquilo sustituido de tres a siete miembros, y un heterociclilo de cuatro a siete miembros o un anillo heterociclilo sustituido de cuatro a siete miembros; y

R^{3a} se selecciona del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y alquilamino; y

30 R⁵ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, amino, amino sustituido, alquilo, alquilo sustituido, -COR^{5a}, y -NR^{5a}COR^{5b}, en donde R^{5a}, y R^{5b} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, y alquilo sustituido o no sustituido; y

35 R⁶ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C1-3 alquilo, alquilo C1-C3 sustituido, metoxi, trifluorometilo, cicloalquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminosulfonilo, carboxilo, carboxil éster, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfóxido, sulfóxido sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol y metiltio.

En algunas realizaciones, la invención está dirigida a compuestos, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de la Fórmula II y composiciones y métodos relacionados en donde la Fórmula II es:



(II)

en donde:

Z es N o CR⁶;

5 R¹ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfóxido, sulfóxido sustituido, sulfonilamino, sulfonilamino sustituido, sulfoniloxi, sulfoniloxi sustituido, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido;

15 R² y R⁴, son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido;

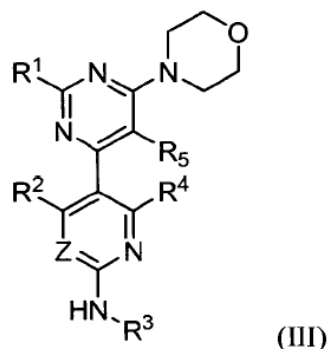
20 R³ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, -CO-R^{3a}, alquilo sustituido, un cicloalquilo de tres a siete miembros o un anillo cicloalquilo sustituido de tres a siete miembros, y un heterociclilo de cuatro a siete miembros o un anillo heterociclilo sustituido de cuatro a siete miembros; y

25 R^{3a} se selecciona del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y alquilamino; y

R⁵ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, amino, amino sustituido, alquilo, alquilo sustituido, -COR^{5a}, y -NR^{5a}COR^{5b}, en donde R^{5a}, y R^{5b} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, y alquilo sustituido o no sustituido; y

30 R⁶ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C1-3 alquilo, alquilo C1-C3 sustituido, metoxi, trifluorometilo, cicloalquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminosulfonilo, carboxilo, carboxil éster, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfóxido, sulfóxido sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol y metiltio.

35 En otras realizaciones la invención está dirigida a compuestos, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de la Fórmula III y las composiciones y métodos relacionadas donde la Fórmula III es:



en donde,

Z es N o CR⁶;

R¹ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster) amino, (carboxil éster)oxi, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfóxido, sulfóxido sustituido, sulfonilamino, sulfonilamino sustituido, sulfoniloxi, sulfoniloxi sustituido, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, con la condición de que R¹ no es morfolino;

R² y R⁴, son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido;

R³ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, -CO-R^{3a}, alquilo sustituido, un cicloalquilo de tres a siete miembros o un anillo cicloalquilo sustituido de tres a siete miembros, y un heterociclilo de cuatro a siete miembros o un anillo heterociclilo sustituido de cuatro a siete miembros; y.

R^{3a} se selecciona del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y alquilamino; y

R⁵ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, amino, amino sustituido, alquilo, alquilo sustituido, -COR^{5a}, y -NR^{5a}COR^{5b}, en donde R^{5a}, y R^{5b} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, y alquilo sustituido o no sustituido; y

R⁶ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C1-3 alquilo, alquilo C1-C3 sustituido, metoxi, trifluorometilo, cicloalquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminosulfonilo, carboxilo, carboxil éster, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfóxido, sulfóxido sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol y metiltio.

En otras realizaciones de la invención, se proveen compuestos, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de las Fórmulas I, II o III donde R¹ es fenilo no sustituido o sustituido.

Otras realizaciones de la invención proporcionan una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las Fórmulas I, II o III, tal como se definió anteriormente, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Aún otras realizaciones de la invención proporcionan un compuesto de las Fórmulas I, II o III tal como se definió anteriormente, bien sea solo o en combinación con al menos un agente terapéuticamente activo adicional para uso en métodos para el tratamiento de condiciones de enfermedad moduladas por la actividad de PI3K.

Descripción detallada

La fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) media la señal de diversos factores de crecimiento para regular la proliferación y supervivencia celular. Una proteína quinasa serina/treonina (Ser/Thr, o S/T) denominada Akt, se identifica como un objetivo corriente abajo de la PI3-quinasa. Esta proteína quinasa es reclutada en la membrana celular por interacción del dominio de homología de la pleckstrina con productos de PI3K, fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP₃) y fosfatidilinositol-3,4-difosfato (PIP₂), donde se activa por fosforilación de su dominio catalítico por la quinasa-1 (PDK-1) dependiente de 3-fosfoinositida. La Akt se activa adicionalmente por la fosforilación de una serina en su estructura hidrofóbica en terminal C por otra quinasa (PDK-2). La activación de la Akt actúa corriente abajo para regular las quinasas adicionales muchas de las cuales están implicadas en los procesos celulares que controlan la supervivencia, proliferación, metabolismo y traducción de crecimiento. La PI3K también puede conducir procesos celulares que impactan en la transformación, proliferación celular, reordenamiento citoesquelético y supervivencia a través de una ruta paralela que no involucra Akt (Hennessy et al., *Nat. Rev. Drug Disc.* 4:988-1004 (2005)). Dos de estas rutas son la activación de las proteínas de enlazamiento pequeñas GTP Cdc42 y Rac1 y la activación de la quinasa inducible por suero y glucocorticoides (SGK). Las Cdc42 y Rac1 que regulan el movimiento citoesquelético y la movilidad celular y puede funcionar como oncógenos cuando son sobreexpresadas, también se enlazan a la ruta del RAS. Así, la actividad de la PI3K genera lípidos de 3'-fosfatidilinositol que actúan como un punto nodal para estimular una diversidad de rutas de señalización corriente abajo.

El hecho de que estas rutas impacten las propiedades celulares de proliferación, supervivencia, motilidad y morfología frecuentemente están perturbadas en el cáncer, enfermedades proliferativas, enfermedades trombóticas e inflamación, entre otras, dicta que los compuestos que inhiban la PI3K (e isoformas de la misma) tiene utilidad, bien sea como agente individual o en combinación, en el tratamiento de estas enfermedades. En el cáncer, la desregulación de la ruta de PI3K/Akt está documentada extensamente, incluyendo la sobreexpresión del gen PIK3CA, mutaciones activadoras del gen PIK3CA, sobreexpresión de Akt, mutaciones de PDK-1 y eliminaciones/inactivación de PTEN (Parsons et al., *Nature* 436:792 (2005); Hennessy et al., *Nat. Rev. Drug Disc.* 4:988 (2005); Stephens et al., *Curr. Opin. Pharmacol.* 5:1 (2005); Bonneau y Longy, *Human Mutation* 16:109 (2000) y Ali et al., *J. Natl. Can. Inst.* 91:1922 (1999)). Hallazgos recientes indican que la PIK3CA muta frecuentemente (>30%) en diversos tumores sólidos en humanos (Samuels y Ericson, *Curr. Opin. Oncology* 18:77 (2005), y las más frecuentes de estas mutaciones promueven el crecimiento e invasión celular (Samuels et al., *Cancer Cell* 7:561 (2005)), y son transformantes (Kang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:802 (2005)). Así, los inhibidores de PIK, particularmente de la isoforma p110 α codificada por PIK3CA y sus mutaciones, serán útiles en el tratamiento de cáncer impulsado por estas mutaciones y desregulaciones.

En sus aspectos relativos a compuestos, las realizaciones proveen en compuestos novedosos que actúan como inhibidores de quinasas proteínicas o lipídicas, más particularmente como inhibidores de serina/treonina quinasas y/o quinasas lipídicas, y, aún más particularmente, como inhibidores de la función de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K). Los compuestos provistos aquí pueden formularse en formulaciones farmacéuticas que son útiles en el tratamiento de pacientes con una necesidad de un inhibidor de PI3K, o de la subunidad isoforma catalítica p110 α o una variante de la misma, especialmente, en realizaciones particulares, para proveer composiciones y métodos para la reducción de la proliferación celular e incremento de la muerte celular en el tratamiento del cáncer.

A través de esta solicitud, el texto se refiere a diversas realizaciones de los presentes compuestos, composiciones y métodos, estando así las diversas realizaciones descritas aquí previstas para proveer una variedad de ejemplos ilustrativos y no deben considerarse como descripciones de especies alternativas. Más bien debe anotarse que las descripciones de las diversas realizaciones provistas aquí pueden tener un alcance superpuesto, siendo las realizaciones discutidas aquí solamente ilustrativas de la presente invención.

Definiciones

Los términos utilizados en las reivindicaciones se definen a continuación.

45 "Alquilo se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados monovalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Este término incluye, a manera de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metil (CH₃-), etil (CH₃CH₂-), n-propilo (CH₃CH₂CH₂-), isopropilo ((CH₃)₂CH-), n-butilo (CH₃CH₂CH₂CH₂-), isobutilo ((CH₃)₂CHCH₂-), sec-butilo ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), t-butilo ((CH₃)₃C-), n-pentilo (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-), y neopentilo ((CH₃)₃CCH₂-).

50 "Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, o más preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cianato, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxiamino, alcóxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclitio, heterociclitio

sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes están definidos aquí.

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo donde alquilo es como se definió aquí. Alcoxi incluye, a manera de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi, y n-pentoxi.

5 "Alcoxi sustituido" se refiere al grupo -O-(alquil sustituido) donde alquilo sustituido es como se definió aquí.

"Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquilo sustituido-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquenil-C(O)- sustituido, alquinil-C(O)-, alquinil-C(O)- sustituido, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil-C(O)- sustituido, cicloalquenil-C(O)-, cicloalquenil-C(O)- sustituido, aril-C(O)-, aril-C(O)- sustituido, heteroaril-C(O)-, heteroaril-C(O)- sustituido, heterociclilo-C(O)-, y heterociclilo-C(O)- sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí. Acilo incluye el grupo "acetilo" CH₃C(O)-.

"Acilamino" se refiere a los grupos -NRC(O)alquilo, -NRC(O)alquilo sustituido, -NRC(O)cicloalquilo, -NRC(O)cicloalquilo sustituido, -NRC(O)cicloalquenilo, -NRC(O)cicloalquenilo sustituido, -NRC(O)alquenilo, -NRC(O)alquenilo sustituido, -NRC(O)alquinilo, -NRC(O)alquinilo sustituido, -NRC(O)arilo, -NRC(O)arilo sustituido, -NRC(O)heteroarilo, -NRC(O)heteroarilo sustituido, -NRC(O)heterocíclico, y -NRC(O) heterocíclico en donde R es hidrógeno o alquil y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí.

"Aciloxi" se refiere a los grupos alquil-C(O)O-, alquil-C(O)O- sustituido, alquenil-C(O)O-, alquenil-C(O)O- sustituido, alquinil-C(O)O-, alquinil-C(O)O- sustituido, aril-C(O)O-, aril-C(O)O- sustituido, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O- sustituido, cicloalquenil-C(O)O-, cicloalquenil-C(O)O- sustituido, heteroaril-C(O)O-, heteroaril-C(O)O- sustituido, heterociclilo-C(O)O-, y heterociclilo-C(O)O- sustituido en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido son como se define aquí.

"Amino" se refiere al grupo -NH₂.

"Amino sustituido" se refiere al grupo -NR'R" donde R' y R" se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -SO₂-alquil -SO₂-substitute alquilo, -SO₂-alquenilo -SO₂-substitute alquenilo, -SO₂-cicloalquil-SO₂-cicloalquilo sustituido, -SO₂-cicloalquenilo, -SO₂- cicloalquenilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-arilo sustituido, -SO₂-heteroarilo -SO₂-heteroaril sustituido o, -SO₂-heterocíclico, y -SO₂- heterociclilo sustituido y en donde R' y R" están opcionalmente unidos, junto con el nitrógeno enlazado a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, con la condición de que R' y R" no sean ambos hidrógeno, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido son como se define aquí. Cuando R' es hidrógeno y R" es alquilo, el grupo amino sustituido se denomina aquí a veces como alquilamino. Cuando R' y R" son alquilo, el grupo amino sustituido es denominado aquí a veces como dialquilamino. Cuando se hace referencia a un monoamino sustituido, se entiende que R' o R" es hidrógeno pero no ambos. Cuando se hace referencia a un diamino sustituido, se entiende que ni R' ni R" son hidrógeno.

"Hidroxiamino" se refiere al grupo -NHOH.

"Alcoxi-amino" se refiere al grupo -NHO-alquil en donde alquilo se define aquí.

45 "Aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)N R¹⁰R¹¹ donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido y donde R¹⁰ y R¹¹ están opcionalmente unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí.

55 "Aminotiocarbonilo" se refiere al grupo -C(S)NR¹⁰R¹¹ donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido y donde R¹⁰ y R¹¹ están opcionalmente unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo,

alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí.

5 "Aminocarbonilamino" se refiere al grupo $-NRC(O)NR^{10}R^{11}$ donde R es hidrógeno o alquil y R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido y donde R^{10} y R^{11} están opcionalmente unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí.

10 "Aminotiocarbonilamino" se refiere al grupo $-NRC(S)NR^{10}R^{11}$ donde R es hidrógeno o alquil y R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido y donde R^{10} y R^{11} están opcionalmente unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí.

15 "Aminocarboniloxi" se refiere al grupo $-O-C(O)NR^{10}R^{11}$ donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido y donde R^{10} y R^{11} están opcionalmente unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí.

20 "Aminosulfonilo" se refiere al grupo $-SO_2NR^{10}R^{11}$ donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido y donde R^{10} y R^{11} están opcionalmente unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí.

25 "Aminosulfoniloxi" se refiere al grupo $-O-SO_2NR^{10}R^{11}$ donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido y donde R^{10} y R^{11} están opcionalmente unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí.

30 "Aminosulfonilamino" se refiere al grupo $-NR-SO_2NR^{10}R^{11}$ donde R es hidrógeno o alquil y R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido y donde R^{10} y R^{11} están opcionalmente unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí.

35 "Amidino" se refiere al grupo $-C(=NR^{12})R^{10}R^{11}$ donde R^{10} , R^{11} , y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido y donde R^{10} y R^{11} están opcionalmente unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí.

40 "Arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo (e.g., fenilo) o anillos múltiples condensados (e.g., naftilo o antrilo) cuyos anillos condensados pueden ser o no aromáticos (e.g., 2-benzoxazolinona 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-ilo, y similares) con la condición de que el punto de unión esté en un átomo de carbono aromático. Grupos arilo preferidos incluyen fenilo y naftilo.

"Arilo sustituido" se refiere a grupos arilo los cuales están sustituidos con 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, o más preferiblemente con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, 5 aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cianato, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, 10 heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, heterocicililtio, heterocicililtio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes están definidos aquí.

"Ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo, donde arilo es tal como se define aquí, que incluye, a manera de ejemplo, fenoxi y naftoxi. 15

"Ariloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(arilo sustituido) donde arilo sustituido es tal como se define aquí.

"Ariltio" se refiere al grupo -S-arilo, donde arilo es tal como se define aquí.

"Ariltio sustituido" se refiere al grupo -S-(arilo sustituido), donde arilo sustituido es tal como se define aquí.

"Alqueno" se refiere a grupos alqueno que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación alqueno. Tales grupos están 20 ejemplificados, por ejemplo, por vinilo, alilo, y but-3-en-1-ilo.

"Alqueno sustituido" se refiere a grupos alqueno que tienen de 1 a 3 sustituyentes, , y preferiblemente 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo consistente de alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, 25 aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, 30 heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, heterocicililtio, heterocicililtio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes están definidos aquí y con la condición de que cualquier sustitución hidroxilo no está enlazada a un átomo de carbono vinílico (insaturado).

"Alquino" se refiere a grupos alquino que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente 2 a 3 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación alquino. 35

"Alquino sustituido" se refiere a grupos alquino que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y preferiblemente 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo consistente de alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, 40 aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, 45 heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, heterocicililtio, heterocicililtio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes están definidos aquí y con la condición de que cualquier sustitución hidroxilo no está unida a un átomo de carbono acetilénico.

"Azido" se refiere al grupo -N₃.

"Hidrazino" se refiere al grupo -NHNH₂.

"Hidrazino sustituido" se refiere al grupo -NRNR'R" donde R, R', y R" se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-alqueno, -SO₂-alqueno sustituido, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo sustituido, -SO₂-cicloalqueno, -SO₂- cicloalqueno sustituido, -SO₂- 55 arilo, -SO₂-sustituido arilo, -SO₂-heteroarilo -SO₂-heteroarilo sustituido, -SO₂-heterocíclico, y -SO₂-heterocicililo sustituido y en donde R' y R" están opcionalmente enlazados para formar con el nitrógeno enlazado a los mismos un

grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, con la condición de que R' y R" no son ambos hidrógeno, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicli, y heterocicli sustituido son como se define aquí.

5 "Cianato" se refiere al grupo OCN-.

"Tiocianato" se refiere al grupo SCN-.

"Carbonilo" se refiere al grupo divalente -C(O)- el cual es equivalente a -C(=O)-.

"Carboxilo" o "carboxi" se refiere a -COOH o a sales del mismo.

10 "Carboxil éster" o "carboxi éster" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo sustituido, -C(O)O-alqueno, -C(O)O-alqueno sustituido, -C(O)O-alquino, -C(O)O-alquino sustituido, -C(O)O-arilo, -C(O)O-arilo sustituido, -C(O)O-cicloalquilo, -C(O)O-cicloalquilo sustituido, -C(O)O-cicloalqueno, -C(O)O-cicloalqueno sustituido, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heteroarilo sustituido, -C(O)O-heterocíclico, y -C(O)O-heterocíclico sustituido en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicli, y heterocicli sustituido son como se define aquí.

15 "(Carboxil éster)amino" se refiere al grupo -NR-C(O)O-alquilo, -NR-C(O)O-alquilo sustituido, -NR-C(O)O-alqueno, -NR-C(O)O-alqueno sustituido, -NR-C(O)O-alquino, -NR-C(O)O-alquino sustituido, -NR-C(O)O-arilo, -NR-C(O)O-arilo sustituido, -NR-C(O)O-cicloalquilo, -NR-C(O)O-cicloalquilo sustituido, -NR-C(O)O-cicloalqueno, -NR-C(O)O-cicloalqueno sustituido, -NR-C(O)O-heteroarilo, -NR-C(O)O-heteroarilo sustituido, -NR-C(O)O-heterocíclico, y -NR-C(O)O-heterocicli sustituido en donde R es alquil o hidrógeno, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicli, y heterocicli sustituido son como se define aquí.

20 "(Carboxil éster)oxi" se refiere al grupo -O-C(O)O-alquilo, -O-C(O)O-alquilo sustituido, -O-C(O)O-alqueno, -O-C(O)O-alqueno sustituido, -O-C(O)O-alquino, -O-C(O)O-alquino sustituido, -O-C(O)O-arilo, -O-C(O)O-arilo sustituido, -O-C(O)O-cicloalquilo, -O-C(O)O-cicloalquilo sustituido, -O-C(O)O-cicloalqueno, -O-C(O)O-cicloalqueno sustituido, -O-C(O)O-heteroarilo, -O-C(O)O-heteroarilo sustituido, -O-C(O)O-heterocíclico, y -O-C(O)O-heterocicli sustituido en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicli, y heterocicli sustituido son como se define aquí.

25 "Ciano" y "carbonitrilo" se refieren al grupo -CN.

"Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos cíclicos sencillos o múltiples que incluyen sistemas de anillo fusionados, puenteados y espiro. Ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclooctilo.

35 "Cicloalqueno" se refiere a grupos alquilo cíclicos no aromáticos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos cíclicos sencillos o múltiples y que tienen al menos una insaturación de anillo >C=C< y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación de anillo >C=C<.

40 "Cicloalquilo sustituido" y "cicloalqueno sustituido" se refieren a un grupo cicloalquilo o cicloalqueno que tiene de 1 a 5 o preferiblemente 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de oxo, tiona, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cianato, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxilamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicli, heterocicli sustituido, heterocicli, heterocicli sustituido, heterocicli, heterocicli sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes están definidos aquí.

45 "Cicloalquilo" se refiere a -O-cicloalquilo.

"Cicloalquilo sustituido" se refiere a -O-(cicloalquilo sustituido).

50 "Cicloalquiltio" se refiere a -S-cicloalquilo.

"Cicloalquilitio sustituido " se refiere a -S-(cicloalquilo sustituido).

"Cicloalqueniloxi" se refiere a -O-cicloalquenilo.

"Cicloalqueniloxi sustituido" se refiere a -O-(cicloalquenilo sustituido).

"Cicloalqueniltio" se refiere a -S-cicloalquenilo.

5 "Cicloalqueniltio sustituido " se refiere a -S-(cicloalquenilo sustituido).

"Guanidino" se refiere al grupo -NHC(=NH)NH₂.

10 "Guanidino sustituido" se refiere a -NR¹³C(=NR¹³)N(R¹³)₂ donde cada R¹³ se selecciona independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido y dos grupos R¹³ enlazados a un átomo de nitrógeno de guanidino en común están enlazados opcionalmente junto con nitrógeno enlazado a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, con la condición de que al menos un R¹³ no es hidrógeno, y donde dichos sustituyentes son como se define aquí.

"Halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

15 "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo consistente de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo. Tales grupos heteroarilo pueden tener un anillo individual (por ejemplo piridinilo o furilo) o anillos múltiples condensados (por ejemplo, indolizinilo o benzotianilo) donde los anillos condensados pueden o no ser aromáticos y/o contener un heteroátomo con la condición de que el punto de unión sea a través de un átomo del grupo heteroarilo aromático. En una realización, los átomos de nitrógeno y/o de azufre del anillo del grupo heteroarilo están oxidados opcionalmente para proveer las unidades estructurales N-óxido (N→O), sulfinilo o sulfonilo. Heteroarilos preferidos incluyen piridinilo, pirrolilo, indolilo, tiofenilo y furanilo.

20

"Heteroarilos sustituidos" se refiere a grupos heteroarilo que están sustituidos con 1 a 5 preferiblemente con 1 a 3, o más preferiblemente 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo consistente del mismo grupo de sustituyentes definidos para arilo sustituido.

25

"Heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo.

"Heteroariloxi sustituido se refiere al grupo -O-(heteroarilo sustituido).

"Heteroariltio" se refiere al grupo -S-heteroarilo.

"Heteroariltio sustituido " se refiere al grupo -S-(heteroarilo sustituido).

30 "Heterociclo" o "heterocíclico" o "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se refieren a un grupo saturado o insaturado que tiene un anillo individual o anillos múltiples condensados, incluyendo sistemas de anillo fusionados con puente y espiro, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo consistente de nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo donde, en sistemas de anillos fusionados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo con la condición de que el punto de unión sea a través del anillo no aromático. En una realización, los átomos de nitrógeno y/o azufre del grupo heterocíclico se oxidan opcionalmente para proveer las unidades estructurales N-óxido, sulfinilo, sulfonilo.

35

"Heterocíclico sustituido" o "heterocicloalquilo sustituido" o "heterociclilo sustituido" se refiere a grupos heterocíclicos que están sustituidos con 1 a 5 o preferiblemente 1 a 3 de los mismos sustituyentes como se definió para el cicloalquilo sustituido.

40 "Heterocíclico sustituido" o "heterocicloalquilo sustituido" o "heterociclilo sustituido" se refiere a grupos heterociclilo que están sustituidos con de 1 a 5 o preferiblemente 1 a 3 de los mismos sustituyentes como se definieron para cicloalquilo sustituido.

"Heterocicliloxi" se refiere al grupo -O-heterociclilo.

"Heterocicliloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(heterociclilo sustituido).

45 "Heterocicliiltio" se refiere al grupo -S-heterociclilo.

"Heterocicliiltio sustituido" se refiere al grupo -S-(heterociclilo sustituido).

Ejemplos de heterociclilo y heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indoline, ftalimide, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina, y tetrahydrofuranilo.

"Nitro" se refiere al grupo $-NO_2$.

"Oxo" se refiere al átomo $(=O)$.

- 10 "Espirocicloalquilo" se refiere a grupos cíclicos divalentes de 3 a 10 átomos de carbono que tienen un anillo cicloalquilo con una unión espiro (la unión formada por un átomo individual que es el único miembro común de los anillos) tal como se ejemplifica mediante la siguiente estructura:



- 15 "Espirociclilo" se refiere a grupos cíclicos divalentes que tienen un anillo cicloalquilo o heterociclilo con una unión espiro, tal como se describe para espirocicloalquilo.

"Sulfonilo" se refiere al grupo divalente $-S(O)_2-$.

- 20 "Sulfonilo sustituido" se refiere al grupo $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -alquilo sustituido, $-SO_2$ -alquenoilo, $-SO_2$ -alquenoilo sustituido, $-SO_2$ -cicloalquilo, $-SO_2$ -cicloalquilo sustituido, $-SO_2$ -cicloalquenoilo, $-SO_2$ -cicloalquenoilo sustituido, $-SO_2$ -arilo, $-SO_2$ -arilo sustituido, $-SO_2$ -heteroarilo, $-SO_2$ -heteroarilo sustituido, $-SO_2$ -heterocíclico, $-SO_2$ -heterocíclico sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenoilo, cicloalquenoilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí. Sulfonilo sustituido incluye grupos tales como metil- SO_2- , fenil- SO_2- , y 4-metilfenil- SO_2- .

"Sulfóxido" se refiere al grupo divalente $-S(O)-$.

- 25 "Sulfonilo sustituido" se refiere al grupo $-SO$ -alquilo, $-SO$ -alquilo sustituido, $-SO$ -alquenoilo, $-SO$ -alquenoilo sustituido, $-SO$ -cicloalquilo, $-SO$ -cicloalquilo sustituido, $-SO$ -cicloalquenoilo, $-SO$ -cicloalquenoilo sustituido, $-SO$ -arilo, $-SO$ -arilo sustituido, $-SO$ -heteroarilo, $-SO$ -heteroarilo sustituido, $-SO$ -heterocíclico, $-SO$ -heterocíclico sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenoilo, cicloalquenoilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí. Sulfóxido sustituido incluye grupos tales como metil- $SO-$, fenil- $SO-$, y 4-metilfenil- $SO-$.

- 35 "Sulfoniloxi" se refiere al grupo $-OSO_2$ -alquil $-OSO_2$ -alquilo sustituido, $-OSO_2$ -alquenoilo $-OSO_2$ -alquenoilo sustituido, $-OSO_2$ -cicloalquilo, $-OSO_2$ -cicloalquilo sustituido, $-OSO_2$ -cicloalquenoilo, $-OSO_2$ -cicloalquenoilo sustituido, $-OSO_2$ -arilo, $-OSO_2$ -arilo sustituido, $-OSO_2$ -heteroarilo, $-OSO_2$ -heteroarilo sustituido, $-OSO_2$ -heterocíclico, $-OSO_2$ -heterocíclico sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenoilo, cicloalquenoilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí.

- 40 "Tioacilo" se refiere a los grupos $H-C(S)-$, alquil- $C(S)-$, alquil- $C(S)-$ sustituido, alquenoil- $C(S)-$, alquenoil- $C(S)-$ sustituido, alquinil- $C(S)-$, alquinil- $C(S)-$ sustituido, cicloalquil- $C(S)-$, cicloalquil- $C(S)-$ sustituido, cicloalquenoil- $C(S)-$, cicloalquenoil- $C(S)-$ sustituido, aril- $C(S)-$, aril- $C(S)-$ sustituido, heteroaril- $C(S)-$, heteroaril- $C(S)-$ sustituido, heterociclilo- $C(S)-$, y heterociclilo- $C(S)-$ sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenoilo, cicloalquenoilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí.

"Tiol" se refiere al grupo $-SH$.

- 45 "Tiocarbonilo" se refiere al grupo divalente $-C(S)-$ el cual es equivalente a $-C(=S)-$.

"Tiona" se refiere al átomo $(=S)$.

"Alquilio" se refiere al grupo $-S$ -alquil en donde alquil es tal como se define aquí.

"Alquilitio sustituido" se refiere al grupo -S-(alquilo sustituido) en donde alquilo sustituido es tal como se define aquí.

"Estereoisómero" o "estereoisómeros" se refieren a compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros.

5 "Tautómeros" se refiere a formas alternas de un compuesto que difieren en la posición de un protón, tal como tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo de anillo enlazado tanto a una unidad estructural -NH- de anillo y una unidad estructural anillo =N- tal como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

"Paciente" se refiere a mamíferos e incluye mamíferos humanos y no humanos.

10 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto, sales que son derivadas de una variedad de contra iones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, solamente a manera de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y tetraalquilamonio; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato y oxalato.

15 "Profármaco" se refiere a cualquier derivado de un compuesto de esta invención que es capaz de proveer directa o indirectamente un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo activo de la misma cuando se administra a un sujeto. Particularmente derivados y profármacos favorables son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un sujeto (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado oralmente sea absorbido más rápidamente en la sangre) o que potencien la administración del compuesto original a un compartimiento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con respecto a la especie original. Los profármacos incluyen formas estéricas de los compuestos de la invención. Ejemplos de profármacos estéricos incluyen derivados de formiato, acetato, propionato, butirato, acrilato y etilsuccinato. Una visión general sobre profármacos se encuentra 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 and Pergamon Press, 1987.

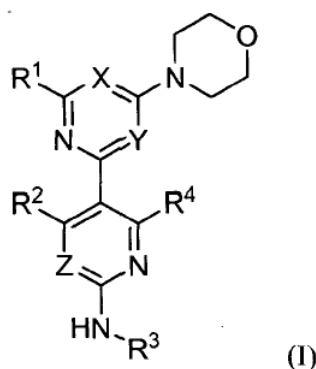
25 "Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad en un paciente se refiere a 1) evitar que una enfermedad se presente en un paciente que está predispuesto o aún no muestra síntomas de la enfermedad; 2) inhibir la enfermedad o detener su desarrollo; o 3) mejorar o producir regresión de la enfermedad.

30 A menos que se indique otra cosa, la nomenclatura de los sustituyentes que no está definida aquí de manera explícita es alcanzada denominando la porción terminal de la funcionalidad seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquiloicarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

35 Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros a los cuales se llega por la definición de sustituyentes con sustituyentes adicionales a sí mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como un grupo sustituyente el cual a su vez está sustituido con un grupo arilo sustituido, el cual a su vez está sustituido por un grupo arilo sustituido, etc.) no están previstos para su inclusión aquí. En tales casos, el número máximo de tales sustituciones es tres. Por ejemplo, las sustituciones seriales de grupos arilo sustituidos con otros grupos arilo sustituidos está limitada a -arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

De la misma forma se entiende que las definiciones anteriores no están previstas para incluir una sustitución en patrones no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con grupos 5 fluoro). Tales patrones de sustitución no permisibles son bien conocidos para el técnico experimentado.

40 Algunas realizaciones de la invención están dirigidas a compuestos, estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de la Fórmula I y las composiciones y métodos relacionados donde la Fórmula I es:



en donde:

X es N y Y es CR⁵, o Y es N y X es CR⁵;

Z es N o CR⁶;

5 R¹ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfóxido, sulfóxido sustituido, sulfonilamino, sulfonilamino sustituido, sulfoniloxi, sulfoniloxi sustituido, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, con la condición de que cuando X es N, R¹ no es morfolino;

15 R² y R⁴, son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido;

20 R³ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, -CO-R^{3a}, alquilo sustituido, un cicloalquilo de tres a siete miembros o un anillo cicloalquilo sustituido de tres a siete miembros, y un heterociclilo de cuatro a siete miembros o un anillo heterociclilo sustituido de cuatro a siete miembros; y

25 R^{3a} se selecciona del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y alquilamino; y

R⁵ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, amino, amino sustituido, alquilo, alquilo sustituido, -COR^{5a}, y NR^{5a}COR^{5b}, en donde R^{5a}, y R^{5b} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, y alquilo sustituido o no sustituido; y

30 R⁶ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C1-3 alquilo, alquilo C1-C3 sustituido, metoxi, trifluorometilo, cicloalquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminosulfonilo, carboxilo, carboxil éster, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfóxido, sulfóxido sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol y metiltio.

En algunas realizaciones representativas, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde Y es N y X es CR⁵.

35 En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde Z es N.

En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde Z es CR⁶.

40 En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde R¹ se selecciona del grupo consistente de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino y amino sustituido.

En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde R¹ se selecciona del grupo consistente de morfolino, tetrahidropiraniloxi y metoxipiridinilamino, con la condición de que cuando X es N, R¹ no es morfolino.

45 En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde R¹ se selecciona del grupo consistente de -CO₂R^{1a}, -NR^{1a}R^{1b}, -NR^{1a}SO₂R^{1b}, -SOR^{1a}, -SO₂R^{1a}, y -SO₂NR^{1a}R^{1b}, en donde R^{1a}, y R^{1b} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido y no sustituido, heteroarilo sustituido y no sustituido, heterociclilo sustituido y no sustituido, y cicloalquilo sustituido y no sustituido.

50 En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde R¹ no es fenilo sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde R² se selecciona del grupo consistente de trifluorometilo, amino y oxo.

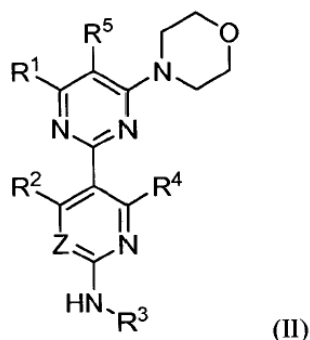
En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde R³ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde R⁴ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde R⁵ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde R⁶ es hidrógeno.

- 5 Otras realizaciones proveen un compuesto de la Fórmula II, un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde:

Z es N o CR⁶;

- 10 R¹ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfóxido, sulfóxido sustituido, sulfonilamino, sulfonilamino sustituido, sulfoniloxi, sulfoniloxi susituido, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido;

- 20 R² y R⁴, son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido;

R³ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, -CO-R^{3a}, alquilo sustituido, un cicloalquilo de tres a siete miembros o un anillo cicloalquilo sustituido de tres a siete miembros, y un heterociclilo de cuatro a siete miembros o un anillo heterociclilo sustituido de cuatro a siete miembros; y

- 30 R^{3a} se selecciona del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y alquilamino; y

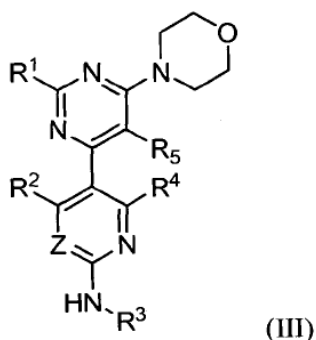
R⁵ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, amino, amino sustituido, alquilo, alquilo sustituido, -COR^{5a}, y -NR^{5a}COR^{5b}, en donde R^{5a}, y R^{5b} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, y alquilo sustituido o no sustituido; y

- 35 R⁶ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C1-3 alquilo, alquilo C1-C3 sustituido, metoxi, trifluorometilo, cicloalquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminosulfonilo, carboxilo, carboxil éster, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfóxido, sulfóxido sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol y metiltio.

- 40 En algunas realizaciones representativas, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde Y es N y X es CR⁵.

En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde Z es N.

- En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde Z es CR⁶.
- En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde R¹ se selecciona del grupo consistente de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, amino y amino sustituido.
- 5 En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde R¹ se selecciona del grupo consistente de morfolino, tetrahidropiranioloxi y metoxipiridinilamino, con la condición de que cuando X es N, R¹ no es morfolino.
- 10 En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde R¹ se selecciona del grupo consistente de -CO₂R^{1a}, -NR^{1a}R^{1b}, -NR^{1a}SO₂R^{1b}, -SOR^{1a}, -SO₂R^{1a}, y -SO₂NR^{1a}R^{1b}, en donde R^{1a}, y R^{1b} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido y no sustituido, heteroarilo sustituido y no sustituido, heterociclilo sustituido y no sustituido, y cicloalquil sustituido y no sustituido.
- 15 En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde R¹ no es fenilo sustituido o no sustituido.
- En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde R² se selecciona del grupo consistente de trifluorometilo, amino y oxo.
- En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde R³ es hidrógeno.
- En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde R⁴ es hidrógeno.
- 20 En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde R⁵ es hidrógeno.
- En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula I en donde R⁶ es hidrógeno.
- Otras realizaciones proveen un compuesto de la Fórmula II, un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptables de los mismos:
- En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula II en donde Z es N.
- 25 En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula II en donde Z es CR⁶.
- En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula II en donde R¹ se selecciona del grupo consistente de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, amino y amino sustituido.
- 30 En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula II en donde R¹ se selecciona del grupo consistente de morfolino, tetrahidropiranioloxi y metoxipiridinilamino.
- En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula II en donde R¹ se selecciona del grupo consistente de -CO₂R^{1a}, -NR^{1a}R^{1b}, -NR^{1a}SO₂R^{1b}, -SOR^{1a}, -SO₂R^{1a}, y -SO₂NR^{1a}R^{1b}, en donde R^{1a}, y R^{1b} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido y no sustituido, heteroarilo sustituido y no sustituido, heterociclilo sustituido y no sustituido, y cicloalquil sustituido y no sustituido.
- 35 En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula II en donde R¹ no es fenilo sustituido o no sustituido.
- En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula II en donde R² se selecciona del grupo consistente de trifluorometilo, amino y oxo.
- 40 En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula II en donde R³ es hidrógeno.
- En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula II en donde R⁴ es hidrógeno.
- En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula II en donde R⁵ es hidrógeno.
- En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula II en donde R⁶ es hidrógeno.
- 45 En otras realizaciones se provee un compuesto de la Fórmula III, un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde,

Z es N o CR⁶;

5 R¹ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster) amino, (carboxil éster)oxi, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfóxido, sulfóxido sustituido, sulfonilamino, sulfonilamino sustituido, sulfoniloxi, sulfoniloxi sustituido, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, con la condición de que R¹ no es morfolino;

15 R² y R⁴, son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido;

20 R³ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, -CO-R^{3a}, alquilo sustituido, un cicloalquilo de tres a siete miembros o un anillo cicloalquilo sustituido de tres a siete miembros, y un heterociclilo de cuatro a siete miembros o un anillo heterociclilo sustituido de cuatro a siete miembros; y

25 R^{3a} se selecciona del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y alquilamino; y

R⁵ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, amino, amino sustituido, alquilo, alquilo sustituido, -COR^{5a}, y -NR^{5a}COR^{5b}, en donde R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, y alquilo sustituido o no sustituido; y

30 R⁶ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C1-3 alquilo, alquilo C1-C3 sustituido, metoxi, trifluorometilo, cicloalquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminosulfonilo, carboxilo, carboxil éster, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfóxido, sulfóxido sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol y metiltio.

En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula III en donde Z es N.

En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula III en donde Z es CR⁶.

35 En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula III en donde R¹ es heteroarilo.

40 En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula III en donde R¹ se selecciona del grupo consistente de -CO₂R^{1a}, -NR^{1a}R^{1b}, -NR^{1a}SO₂R^{1b}, -SOR^{1a}, -SO₂R^{1a}, y -SO₂NR^{1a}R^{1b}, en donde R^{1a}, y R^{1b} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido y no sustituido, heteroarilo sustituido y no sustituido, heterociclilo sustituido y no sustituido, y cicloalquil sustituido y no sustituido.

En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula III en donde R¹ no es fenilo sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula III en donde R² se selecciona del grupo consistente de trifluorometilo, amino y oxo.

En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula III en donde R³ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula III en donde R⁴ es hidrógeno.

5 En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula III en donde R⁵ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, la invención provee compuestos de la Fórmula III en donde R⁶ es hidrógeno.

En otras realizaciones representativas, la invención provee compuestos de la Fórmulas I, II y/o III seleccionados del grupo consistente de 5-(4-morfolino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina, 4-morfolino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-4'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidin-2'-amina, 4-morfolino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-2,5'-bipirimidina-2',4'-diamina, 2-amino-5-(4-morfolino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-amina, N4-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolino-4'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidina-2',4'-diamina, N4-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolino-2,5'-bipirimidina-2',4,4'-triamina, 2-amino-5-(4-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-6-morfolinopirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 5-(4,6-dimorfolino-pirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina, 4,6-dimorfolino-4'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidin-2'-amina, 4,6-dimorfolino-2,5'-bipirimidina-2',4'-diamina, y los estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otras realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, II o III, o un estereoisómero, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto seleccionado del grupo consistente de 5-(4-morfolino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina, 4-morfolino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-4'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidin-2'-amina, 4-morfolino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-2,5'-bipirimidina-2',4'-diamina, 2-amino-5-(4-morfolino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolino-pirimidin-4-amina, N4-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolino-4'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidina-2',4'-diamina, N4-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolino-2,5'-bipirimidina-2',4,4'-triamina, 2-amino-5-(4-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-6-morfolinopirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 5-(4,6-dimorfolinopirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina, 4,6-dimorfolino-4'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidin-2'-amina, 4,6-dimorfolino-2,5'-bipirimidina-2',4'-diamina, 6-morfolino-N2-(quinolin-3-il)-4,5'-bi-pirimidina-2,2'-diamina, 2-(2 H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3 H)-il)-6-morfolino-4,5'-bi-pirimidin-2'-amina, 6-morfolino-N2-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-4,5'-bi-pirimidina-2,2'-diamina, 7-(2'-amino-6-morfolino-4,5'-bipirimidin-2-ilamino)-2 H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, 6-morfolino-N2-(8-(trifluorometil)quinolin-4-il)-4,5'-bipirimidina-2,2'-diamina, 2-(3,4-dihidroquinolin-1(2 H)-il)-6-morfolino-4,5'-bi-pirimidin-2'-amina, 6-morfolino-N2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-4,5'-bipirimidina-2,2'-diamina, N2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-morfolino-4,5'-bi-pirimidina-2,2'-diamina, 6-morfolino-2-(tetrahydro-2 H-piran-4-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina, N2'-metil-N2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-morfolino-4,5'-bi-pirimidina-2,2'-diamina, 2-(2 H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3 H)-il)- N-metil-6-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina, N2-(6-metoxiquinolin-3-il)- N2'-metil-6-morfolino-4,5'-bipirimidina-2,2'-diamina, N2'-metil-6-morfolino-N2-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-4,5'-bipirimidina-2,2'-diamina, 7-(2'-(metilamino)-6-morfolino-4,5'-bipirimidin-2-ilamino)-2 H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4 H)-ona, N2-metil-6-morfolino-N2-(8-(trifluorometil)quinolin-4-il)-4,5'-bipirimidina-2,2'-diamina, y 2-(3,4-dihidroquinolinil(2 H)-il)- Nmetil-6-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina o un estereoisómero, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otros aspectos, las realizaciones preferidas proveen los métodos para manufactura de compuestos inhibidores de PI3K. Se contempla adicionalmente que, además de los compuestos de las Fórmulas 1-111, intermedios y sus métodos correspondientes de síntesis están incluidos dentro del alcance de las realizaciones.

45 Los compuestos son provistos para uso en un método para inhibir la fosforilación y activación de Akt que comprende administrar un compuesto de las Fórmulas I, II o III a un humano que así lo requiere. Los compuestos también se proveen para uso en un método para el tratamiento de cáncer que responde a la inhibición de la fosforilación de la Akt, comprendiendo la administración de un compuesto de las Fórmulas I, II o III. Los compuestos también son provistos para uso en un método de inhibición de la fosforilación y activación de la Akt que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de las Fórmulas I, II o III.

50 También se divulga un método para inhibir la fosforilación de un sustrato seleccionado de fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositol fosfato (PIP) o fosfatidilinositol difosfato (PIP₂), comprendiendo exponer dicho sustrato y una quinasa lipídica del mismo a un compuesto de las Fórmulas I, II o III.

Los compuestos se proveen para uso en un método de inhibición de la fosforilación y activación de la Akt que comprende administrar oralmente un compuesto de las Fórmulas I, II o III a un humano que así lo requiere. En una realización más particular el humano sufre de cáncer. En una realización más particular el cáncer responde a

55

tratamiento con un compuesto que inhiba la fosforilación de Akt. En otras realizaciones el compuesto está biodisponible oralmente.

Los compuestos se proveen para uso en un método para el tratamiento del cáncer que comprende administrar oralmente un compuesto de las Fórmulas I, II o III, donde dicho compuesto es capaz de inhibir la actividad de pAkt.

- 5 También se divulga el método para inhibir PI3K o la unidad de isoforma catalítica p 110 α o una variante de la misma, utilizando un compuesto inhibidor de PI3K de las realizaciones, el valor IC₅₀ del compuesto es menor que o igual a aproximadamente 1 mM con respecto a PI3K. En otras tales realizaciones, el valor IC₅₀ es menor que o igual a aproximadamente 100 μ M, es menor que o igual a aproximadamente 25 μ M, es menor que o igual a aproximadamente 10 μ M, es menor que o igual a aproximadamente 1 μ M, es menor que o igual a aproximadamente 0.1 μ M, es menor que o igual a aproximadamente 0.050 μ M, o es menor que o igual a aproximadamente 0.010 μ M.

- 10 También se proporcionan métodos para inhibir la fosforilación y la activación de Akt utilizando un compuesto de las realizaciones que tenga un valor EC₅₀ de menos de aproximadamente 10 μ M con respecto a la inhibición de la fosforilación de Akt. En otra realización más particular, el compuesto tiene un valor EC₅₀ de menos de aproximadamente 1 μ M con respecto a la inhibición de la fosforilación de Akt. En una realización aún más particular, el compuesto tiene un valor de menos de aproximadamente 0.5 μ M con respecto a la inhibición de la fosforilación de Akt. En una realización aún más particular, el compuesto tiene un valor EC₅₀ de menos de aproximadamente 0.1 μ M con respecto a la inhibición de la fosforilación de Akt.

En ciertas realizaciones, un compuesto es capaz de inhibir la fosforilación de Akt. En ciertas realizaciones, un compuesto es capaz de inhibir la fosforilación de Akt en un sujeto humano o animal (esto es, en vivo).

- 20 Los compuestos se proveen para uso en un método de reducción de los niveles y/o actividad de pAkt en un sujeto humano o animal. En el método, un compuesto de las realizaciones preferidas se administra en una cantidad efectiva para reducir los niveles y/o la actividad de pAKT en el sujeto humano o animal (esto es, en vivo).

- 25 También se divulga el método para inhibición de PI3K, o la subunidad de isoforma catalítica p110 α o una variante de la misma, utilizando un compuesto inhibidor de PI3K de las realizaciones, estando el valor de IC₅₀ del compuesto entre aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 10 nM. En otras tales realizaciones, el valor IC₅₀ está entre aproximadamente 10 nM hasta aproximadamente 50 nM, entre aproximadamente 50 nM hasta aproximadamente 100 nM, entre aproximadamente 100 nM hasta aproximadamente 1 μ M, entre aproximadamente 1 μ M hasta aproximadamente 25 μ M, o está entre aproximadamente 25 μ M hasta aproximadamente 100 μ M.

- 30 También se proporcionan métodos para el tratamiento de un trastorno mediado por PI3K. En un método, una cantidad efectiva de un compuesto inhibidor de PI3K se administra a un paciente (por ejemplo, un sujeto humano o animal) que así lo requiere para mediar (o modular) la actividad de PBK.

- 35 Los compuestos de la realización preferida son útiles en composiciones farmacéuticas para uso humano o veterinario donde está indicada la inhibición de PI3K, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares tales como crecimiento celular tumoral y/o canceroso mediado por PI3K. El efecto antitumoral puede surgir de los efectos antiproliferativos directos debidos a la inhibición de PI3K combinados con la actividad antiangiogénica que puede ser obtenida por inhibición de PI3K en las células endoteliales. En particular, los compuestos son útiles en el tratamiento de cánceres humanos o animales (por ejemplo, murínicos) incluyendo, por ejemplo, pulmones y bronquios, próstata; seno; páncreas; colon y recto; tiroides; hígado y ducto biliar intrahepático; hepatocelular; gástrico; glioma/glioblastoma; endometrial; melanoma; riñón y pelvis renal; vejiga urinaria; corpus uterino; cérvix uterina; mieloma múltiple; esófago; leucemia mielogenosa aguda; leucemia mielogenosa crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; cerebro; cavidad oral y faringe; laringe; intestino delgado; linfoma no Hodgkin; melanoma y adenoma de colon vellosos.

- 45 Agentes de las realizaciones son también útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, que dan como resultado, por ejemplo, la reducción del daño en el tejido, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelación de la progresión de la enfermedad. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las cuales las realizaciones son aplicables incluyen asma o cualquier tipo de génesis incluyendo tanto asma intrínseco (no alérgico) como asma extrínseco (alérgico), asma suave, asma moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional y asma inducido por una infección bacteriana. El tratamiento del asma también debe entenderse como un tratamiento que abarca sujetos, por ejemplo, de menos de 4 o 5 años de edad, que exhiben síntomas de jadeo y están diagnosticados o son diagnosticables como "infantes jadeantes" como una categoría de pacientes establecida de preocupación médica mayor y frecuentemente identificada ahora como asmáticos insipientes o en fase temprana ("síndrome de infantes jadeantes").

- 50 Otras enfermedades y condiciones inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las cuales son aplicables las realizaciones incluyen lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de distensión respiratoria en adultos (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las vías aéreas o los pulmones (COPD, COAD o COLD), incluyendo fibrosis pulmonar, bronquitis crónica o disnea asociada con las mismas, enfisema, así como

exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de terapia con otros fármacos, en particular otras terapias con fármacos inhalados. Las realizaciones también son aplicables al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, croupus, crónica o fitoide. Enfermedades inflamatorias u obstructivas adicionales de las vías respiratorias a las cuales son aplicables las realizaciones incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria comúnmente ocupacional de los pulmones, acompañada frecuentemente por obstrucción de las vías respiratorias, bien sea crónica o aguda, ocasionada por la inhalación repetida de polvos), de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y byssinosis.

Con respecto a su actividad antiinflamatoria, en particular con relación a la inhibición de la activación de eosinófilos, los agentes de las realizaciones preferidas también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con eosinófilos, por ejemplo, eosinofilia, en particular trastornos relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias (por ejemplo, que involucran infiltración eosinofílica mórbida de los tejidos pulmonares), incluyendo hipereosinofilia en cuanto afecta las vías respiratorias y/o pulmones también, por ejemplo, trastornos relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias como consecuencia de o concomitantes con el síndrome de Loffler, neumonía eosinofílica, infestación parasítica (en particular metazoarias) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con los eosinófilos que afectan las vías respiratorias ocasionadas por reacciones a fármacos.

Los agentes de las realizaciones también son útiles en el tratamiento de condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo soriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis hepatoformis, escleroderma, vitiligo, angitis por hipersensibilidad, urticaria, bulos pemfigoides, lupus eritematoso, pemfigus, epidermolisis bulosa adquirida, u otras condiciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

Los agentes de las realizaciones también pueden usarse para el tratamiento de otras enfermedades o condiciones, en particular enfermedades o condiciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, tratamiento de enfermedades o condiciones del ojo tales conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca, y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan la nariz incluyendo rinitis alérgica, y enfermedades inflamatorias en las cuales están implicadas reacciones autoinmunes o tienen un componente o etiología autoinmune, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos puros y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria autoinmune de los intestinos (por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn) oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumolitis crónica por hipersensibilidad, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior o posterior), fibrosis pulmonar intersticial, artritis sorliática y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrítico, por ejemplo, incluyendo síndrome nefrítico idiopático o nefropatía de cambio minal).

También se divulga un método para inhibir leucocitos, en particular neutrófilos y linfocitos B y T. Condiciones médicas de ejemplo que pueden ser tratadas incluyen aquellas condiciones caracterizadas por una función de los neutrófilos no deseada seleccionada del grupo consistente de liberación estimulada de superóxido, exocitosis estimulada, y migración quimiotáctica, preferiblemente sin inhibir la actividad fagocítica o la muerte bacteriana por los neutrófilos.

También se divulga un método para perturbar la función de los osteoclastos y mejorar un trastorno de resorción ósea tal como osteoporosis.

La invención también se relaciona con un tratamiento de enfermedades o condiciones con agentes de las realizaciones, tales como, pero no limitándose a choque séptico, un rechazo de aloinjertos después del trasplante, trastornos óseos tales como pero no limitándose a artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, obesidad, restenosis, diabetes, por ejemplo diabetes mellitus tipo 1 (diabetes juvenil) y diabetes mellitus tipo 2, enfermedades diarreicas.

En otras realizaciones, la condición o trastorno mediados por PI3K se selecciona del grupo consistente de: enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, hipertensión, trombosis venosa, profunda, apoplejía, infarto del miocardio, angina inestable, tromboembolia, embolia pulmonar, enfermedades trombolíticas, isquemia arterial aguda, oclusiones trombóticas periféricas y enfermedad de la arteria coronaria, retinopatía por lesiones por perfusión, tales como retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárico, y condiciones caracterizadas por presión intraocular elevada o secreción de humor acuoso ocular, tales como glaucoma.

Como se describió anteriormente, puesto que la PI3K sirve como un segundo nódulo mensajero que integra rutas de señalización paralelas, está surgiendo evidencia de que la combinación de un inhibidor de PI3K con inhibidores de otras rutas puede ser útil en el tratamiento del cáncer y enfermedades proliferativas en humanos.

Aproximadamente del 20 al 30% de los cánceres de seno humano sobreexpresan Her-2/neu-ErbB2, el objetivo para el fármaco trastuzumab. Aunque el trastuzumab ha demostrado respuestas durables en algunos pacientes que expresan Her-2/neu-ErbB2, solamente responde un subconjunto de estos pacientes. Trabajos recientes han

indicado que esta velocidad de respuesta limitada puede ser mejorada sustancialmente por la combinación de trastuzumab con inhibidores de PI3K o de la ruta PI3K/Akt (Chan et al., *Breast Can. Res. Treat.* 91: 187 (2005), Woods Ignatoski et al., *Brit. J. Cancer* 82:666 (2000), Nagata et al., *Cancer Cell* 6:117 (2004)).

5 Una variedad de enfermedades malignas humanas expresan mutaciones en la activación o niveles incrementados de Her1/EGFR y se ha desarrollado un cierto número de anticuerpos e inhibidores de moléculas pequeñas contra esta tirosina quinasa receptora incluyendo tarceva, gefitinib y erbitux. Sin embargo, mientras que los inhibidores de EGFR demuestran actividad antitumoral en ciertos tumores humanos (por ejemplo, NSCLC) fracasan en incrementar la supervivencia global del paciente en todos los pacientes con tumores que expresan EGFR. Esto puede racionalizarse por el hecho de que muchos objetivos corriente abajo de Her1/EGFR mutan o se desregulan a altas frecuencias en una variedad de enfermedades malignas, incluyendo la ruta de PI3K/Akt. Por ejemplo, el gefitinib inhibe el crecimiento de una línea celular de adenocarcinoma en ensayos *in vitro*. Sin embargo, pueden seleccionarse subclones de estas líneas celulares que son resistentes a gefitinib que demuestran una activación incrementada de la ruta de PI3K/Akt. La subregulación o inhibición de esta ruta hace que los subclones resistentes sean sensibles a gefitinib (Kokubo et al., *Brit. J. Cancer* 92:1711 (2005)). Además, en un modelo *in vitro* de cáncer de seno con una línea celular que aloja una mutación PTEN y sobreexpresa la inhibición de EGFR tanto en la ruta de PI3K/Akt como en EGFR producen un efecto sinérgico (She et al., *Cancer Cell* 8:287-297(2005)). Estos resultados y otros adicionales indican que las combinaciones de uno o más moduladores de la familia EGFR de receptores de tirosina quinasa y un inhibidor de la ruta de PI3K/Akt de la presente invención son útiles en el tratamiento del cáncer.

20 Además, la proteína TSC2 (también llamado tuberina), ha sido identificada recientemente como un sustrato Akt. El TSC2 es un supresor de tumores que forma un complejo heterodimérico con la proteína TSC1 (también denominada hamartina). Las mutaciones en TSC1 o TSC2 dan lugar al complejo de la esclerosis tuberosa (TSC). El complejo TSC1-2 regula negativamente el objetivo en mamíferos del complejo de rapamicina (mTOR)-raptor (mTORC1). El TSC2 es una proteína activadora de la GTPasa (GAP) para la proteína pequeña G relacionada con Ras, la cual activa la actividad de la mTORC1 quinasa cuando está en su forma activa enlazada a GTP. Sarbassov et al., *Curr Opin Cell Biol.* 17:596-603 (2005). La activación de mTOR es corriente abajo de la señalización de PI3K-Akt en esta ruta, y regula recíprocamente la capacidad de respuesta al factor de crecimiento de PI3K y Akt. Cuando la mTOR está asociada con rictor en el complejo 2 de mTOR (mTORC2), fosforila directamente la Akt, contribuyendo por lo tanto a la activación de Akt. Sarbassov et al., *Science.* 307:1098-1101 (2005). De acuerdo con lo anterior, la combinación de uno o más moduladores de mTORC1 y el inhibidor de la ruta de PI3K/Akt de la presente invención son útiles en el tratamiento del cáncer.

35 Los antiestrógenos, tales como tamoxifén, inhiben el crecimiento de cáncer de seno a través de la inducción de una detención del ciclo celular que requiere la acción del inhibidor del ciclo celular p27Kip. Recientemente, se ha demostrado que la activación de la ruta de Ras-Raf-MAP quinasa altera el estado de fosforilación de p27Kip de tal forma que su actividad inhibidora en la detención del ciclo celular se atenúa, contribuyendo por lo tanto a la resistencia a los antiestrógenos (Donovan, et al., *J. Biol. Chem.* 276:40888, (2001)). Tal como lo reparten Donovan et al., la inhibición de la señalización de MAPK a través del tratamiento con el inhibidor de MEK reversa el estado de fosforilación aberrante de p27 en líneas celulares de cáncer de seno refractarias a hormonas y haciéndolo así restauran la sensibilidad a las hormonas. De la misma forma, la fosforilación de p27Kip por Akt también anula su papel para detener el ciclo celular (Viglietto et al., *Nat Med.* 8:1145 (2002)). De acuerdo con lo anterior, en un aspecto, los compuestos de las Fórmulas I-III pueden utilizarse en el tratamiento de cánceres dependientes de hormonas, tales como cánceres de seno y próstata, para reversar la resistencia a las hormonas vista comúnmente en estos cánceres con agentes anticancerígenos convencionales.

45 En cánceres hematológicos, tales como leucemia mielogenosa crónica (CML), la translocación cromosómica es responsable de la tirosina quinasa Bcr-Abl activada constitutivamente. Los pacientes afligidos responden a imatinib, un inhibidor de molécula pequeña de tirosina quinasa, como resultado de la inhibición de la actividad de Abl quinasa. Sin embargo, muchos pacientes con enfermedad en un estado avanzado responden al imatinib inicialmente, pero luego son relapsos más tarde debido a mutaciones que confieren resistencia en el dominio de la Abl quinasa. Estudios *in vitro* han demostrado que la BCR-Ab1 emplea la ruta de Ras-Raf-quinasa para paliar sus efectos. Además, la inhibición de más de una quinasa en la misma ruta proporciona protección adicional contra mutaciones que confieren resistencia. De acuerdo con lo anterior, en otro aspecto de las realizaciones, los compuestos de las Fórmulas I-III se utilizan en combinación con al menos un agente adicional, tal como Gleevec®, nilotinib o dasatinib en el tratamiento de cánceres hematológicos, tales como leucemia mielogenosa crónica (CML), para reversar o evitar resistencia a al menos un agente adicional.

55 Otros aspectos de la invención se relacionan con el tratamiento de leucemia mielogenosa aguda (AML). La AML es un cáncer agresivo y representa el 90% de todas las leucemias agudas en adultos con una incidencia de 3.9 por 100,000 y un estimativo de 10,500 casos nuevos cada año. Redaelli, A. et al., *Exper. Rev. Anticancer. Ther.*, 3:695-710 (2003). Los agentes citotóxicos (AraC + antraciclina) pueden inducir la remisión en hasta un 70% de los pacientes de AML. Sin embargo, una gran fracción de relapsos refleja la necesidad de terapias más efectivas. Weick, J. K. et al., *Blood*, 88:2841-2851 (1996); Vogler, W. R. et al., *J. Clin. Oncol.*, 10:1103-1111 (1992). La genotipificación de las células tumorales indica que un 25-35% de los blastos de AML portan tirosina quinasa similar

a fms (flt3/Flk2/Stk-2) como mutaciones, mientras que una fracción más grande (>70%) expresa FLT3 de tipo silvestre. Gilliland, D. G. et al., *Curr. Opin. Hematol.*, 9:274-281 (2002); Nakao, M. et al., *Leukemia*, 10:1911-1918 (1996); Yokota, S. et al., *Leukemia*, 11:1605-1609 (1997). El receptor de FLT3 es un miembro de los receptores torosina quinasa (RTK) de Clase III que incluye CSF-1R, c-KIT, PDGFR, y son conocidos funcionalmente por jugar un papel importante en la proliferación, diferenciación y supervivencia de células hematopoyéticas, células dendríticas, células asesinas naturales (NK) y células progenitoras B. McQuenna, H. J. et al. *Blood*, 95:3489-3497 (2000); Mackarehtschian, K. et al., *Immunity*, 3:147-161 (1995). La FLT3, al igual que otras RTK, se caracteriza por cinco dominios extracelulares similares a IG y contiene un dominio inserto de quinasa hidrofílico. Blume-Jensen, P. et al., *Nature*, 411:355-365 (2001). La transducción de señal después de la ligación de la FLT3 modula las rutas múltiples corriente abajo, incluyendo STAT5 (transductor de señal y activador de transcripción 5), Ras/MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos), y P13K. Hayakawa, F. et al., *Oncogene*, 19:624-631 (2000); Takahashi, S. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 316:85-92 (2004); Zhang, S. et al., *J. Exp. Med.*, 192: 719-728 (2000); Rosnet, O. et al., *Acta Haematol.*, 95:218-223 (1996). En células con FLT3 mutante, la señalización oncogénica se ha relacionado con la activación de la quinasa constitutiva (en ausencia de la ligación de FLT3) surgiendo de la activación de la quinasa desregulada y/o la pérdida de función del dominio autoinhibidor. Stirewalt, D. L. et al., *Nat Rev. Cancer*, 3:650-665 (2003); Brown, P. et al., *Eur. J. Cancer*, 40:707-721 (2004). La caracterización molecular de estas mutaciones de FLT3 ha revelado bien sea duplicaciones en tándem internas (ITD) en la región yuxtamembranaria de FLT3 o mutaciones puntuales del dominio de la quinasa (ASP835/836), siendo el 17-34%, FLT3 ITD y aproximadamente 7% de mutaciones puntuales. Yamamoto, Y. et al., *Blood*, 97: 2434-2439 (2001); Thiede, C., et al., *Blood*, 99:4326-4335 (2002); Abu-Duhier, F. M. et al., *Br. J. Haematol.*, 113:983-988 (2001). Adicionalmente, hay una evidencia considerable que implica las mutaciones de FLT3 ITD como prognosis negativa en AML, correlacionada con relapsus de la enfermedad incrementados y supervivencia global disminuida. Thiede, C. et al., *Blood*, 99:4326-4335 (2002); Schnittger, S. et al., *Blood*, 100: 59-66 (2002). Dada la relevancia de las mutaciones de FLT3 en AML, están siendo explorados actualmente un cierto número de metodologías objetivadas que utilizan inhibidores/anticuerpos de molécula pequeña de la quinasa a FLT3 en fases preclínicas o tempranas del desarrollo de fármacos. Brown, P. et al., *Eur. J. Cancer*, 40:707-721 (2004); O'Farrell, A. M. et al., *Clin. Cancer Res.*, 9:5464-5476 (2003); Weisberg, E., et al., *Cancer Cell*, 1:433-443 (2002); Smith, B. D. et al., *Blood*, (2004); Kelly, L. M. et al., *Cancer Cell*, 1:421-432 (2002). De acuerdo con lo anterior, en otro aspecto de las realizaciones, los compuestos de las Fórmulas I-III se utilizan bien solos o en combinación con al menos un agente adicional, tal como PKC412 o TKI258 en el tratamiento de cánceres hematológicos, tales como leucemia mielogenosa aguda (AML).

Puesto que la activación de la ruta de PI3K/Akt impulsa la supervivencia celular, la inhibición de la ruta en combinación con terapias que impulsan la apoptosis en células cancerosas, incluyendo radioterapia y quimioterapia, darán como resultado respuestas mejoradas (Ghobrial et al, *J. Clin Cancer CA* 55.:178-194 (2005)). Como ejemplo, la combinación del inhibidor de PI3 quinasa con carboplatino demostró efectos sinérgicos tanto en la proliferación en vitro como en ensayos de apoptosis, así como en la eficacia ante tumores en vivo en un modelo de xenoinjerto de cáncer ovárico (Westfall y Skinner, *Mol. Cáncer Ther.* 4:1764 -1771 (2005)).

Además de las enfermedades cancerosas y proliferativas, hay una evidencia acumulada de que los inhibidores de las quinasas PI3 de Clases 1A y 1B serían terapéuticamente útiles en otras áreas de enfermedades. La inhibición de p110 β , el producto de isoforma de PI3K del gen PIK3CB, ha demostrado estar involucrada en la activación de plaquetas inducidas por rozamiento (Jackson et al., *Nature Medicine* 11:507-514 (2005)). Así, un inhibidor de PI3K que inhibe p110 β sería útil como un agente individual o en combinación en terapias antitrombóticas. La isoforma p110 β , el producto del gen PIK3CD, es importante en la función y diferenciación de las células B (Clayton et al., *J. Exp. Med.* 196:753-763 (2002)), Las respuestas a antígenos dependientes e independientes de las células T (Jou et al., *Mol. célula. Biol.* 22:8580-8590 (2002)) y la diferenciación de mastocitos (Ali et al., *Nature* 431:1007-1011 (2004)). Así, se espera que los inhibidores de p110 β sean útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes impulsadas por células B y asma. Finalmente, la inhibición de p110 β , el producto de isoforma del gen PI3KCG, da como resultado una respuesta reducida en células T, pero no en las B, (Reif et al., *J. Immunol.* 173:2236-2240 (2004)) y su inhibición demuestra la eficacia en modelos animales de enfermedades autoinmunes (Camps et al., *Nature Medicine* 11:936-943 (2005), Barber et al., *Nature Medicine* 11:933-935 (2005)).

Las realizaciones preferidas proveen composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de las Fórmulas I, II o III junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración a un sujeto humano o animal, bien sea solos o en conjunto con otros agentes anticáncer.

También se divulgan métodos para tratar sujetos humanos o animales que sufren de una enfermedad celular proliferativa, tal como cáncer. Las realizaciones preferidas proveen un compuesto de las Fórmulas I, II o III bien sea solo o en combinación con otros agentes anticáncer para uso en métodos para el tratamiento de un sujeto humano o animal que requiere tal tratamiento.

En particular, las formulaciones serán formuladas juntas como una combinación terapéutica o administradas separadamente. Los agentes anticáncer para uso con las realizaciones preferidas incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes que se definen a continuación:

60 A. Inhibidores de quinasa

Los inhibidores de quinasa para uso como agentes anticáncer en conjunción con las composiciones de las realizaciones preferidas incluyen inhibidores de la ruta Ras/Ras/MEK/ERK, incluyendo RAF265 (Novartis); inhibidores de las quinasas del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) tales como quinazolininas de molécula pequeña, por ejemplo gefitinib (US 5457105, US 5616582, y US 5770599), ZD-6474 (WO 01/32651), erlotinib (Tarceva®, US 5,747,498 WO 96/30347), y lapatinib (US 6,727,256 y WO 02/02552); inhibidores de quinasa del Receptor de Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR) incluyendo SU-11248 (WO 01/60814), SU 5416 (US 5,883,113 y WO 99/61422), SU 6668 (US 5,883,113 y WO 99/61422), CHIR-258 (US 6,605,617 y US 6,774,237), vatalanib o PTK-787 (US 6,258,812), VEGF-Trap (WO 02/57423), B43-Genistein (WO-09606116), fenretinide (ácido p-hidroxifenilamina retinoide) (US 4,323,581), IM-862 (WO 02/62826), bevacizumab o Avastin® (WO 94/10202). KRN-951, 3-[5-(metilsulfonilpiperadina metil)-indolil]-quinolona, AG-13736 y AG-13925, pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazinas, ZK-304709, Veglin®, VMDA-3601, EG-004, CEP-701 (US 5,621,100), Cand5 (WO 04/09769); inhibidores de la tirosina quinasa Erb2 tales como pertuzumab (WO 01/00245), trastuzumab, y rituximab; inhibidores de la proteína quinasa Akt, tales como RX-0201; inhibidores de la proteína quinasa C (PKC), tales como LY-317615 (US 95/17182), y perifosine (US 2003171303); inhibidores de la Raf/Map/MEK/Ras quinasa incluyendo sorafenib (BAY 43-9006), ARQ-350RP, LErafAON, BMS-354825 AMG-548, y otras divulgadas en WO 03/82272; inhibidores de quinasa del Receptor de Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGFR), inhibidores de Quinasa Dependientes de Células (CDK), incluyendo CIC-202 o roscovitina (WO 97/20842 y WO 99/02162); inhibidores de quinasa del Receptor de Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGFR) tales como TK1258, 3G3 mAb, AG-13736, SU-11248 y SU6668; e inhibidores de la quinasa Bcr-Abl y proteínas de fusión tales como STI-571 o Gleevec® (imatinib).

B. Antiestrógenos

Agentes que apuntan a estrógenos para uso en terapia anticáncer en conjunción con las composiciones de las realizaciones preferidas incluyen Moduladores del Receptor de Estrógenos Selectivo (SERMs) incluyendo tamoxifén, toremifeno y raloxifeno; inhibidores de aromatasa, incluyendo anastrozol (Arimidex®) y letrozol (Femara®); y Subreguladores del Receptor de Estrógenos (ERD), incluyendo fulvestrant (Faslodex®).

C. Antiandrógenos

Agentes que apuntan a andrógenos para uso en terapia anticáncer en conjunción con las composiciones de las realizaciones preferidas incluyen flutamida, bicalutamida, finasteride, aminoglutetamida, ketoconazol, y corticosteroides.

D. Otros Inhibidores

Otros inhibidores para uso como agentes anticáncer en conjunción con las composiciones de las realizaciones preferidas incluyen inhibidores de la proteína farnesil transferasa, incluyendo tipifarnib o R-115777 (US 2003134846 y WO 97/21701), BMS-214662, AZD-3409, y FTI-277; inhibidores de la topoisomerasa incluyendo merbarone y diflomotecan (BN-80915); inhibidores de la proteína de asa de quinesina mitótica (KSP) incluyendo SB-743921 y MKI-833; moduladores de proteasoma tales como bortezomib o Velcade® (US 5,780,454), XL-784; moduladores de HSP90 incluyendo AUY922; e inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) incluyendo fármacos antiinflamatorios no esteroideos I (NSAID).

E. Fármacos quimioterapéuticos para el cáncer

Agentes quimioterapéuticos particulares para el cáncer para uso como agentes anticáncer en conjunción con las composiciones de las realizaciones preferidas incluyen anastrozole (Arimidex®), bicalutamida (Casodex®), sulfato de bleomicina (Blenoxane®), busulfan (Myleran®), inyección de busulfan (Busulfex®), capecitabine (Xeloda®), N4-pentoxicarbonil-5-desoxi-5-fluorocitidina, carboplatin (Paraplatin®), carmustine (BiCNU®), clorambucil (Leukeran®), cisplatin (Platinol®), cladribine (Leustatin®), ciclofosfamida (Cytoxan® o Neosar®), cytarabine, citosina arabinósido (Cytosar-U®), inyección en liposomas de cytarabine (DepoCyt®), dacarbazina (DTIC-Dome®), dactinomycin (Actinomycin D, Cosmegen), daunorubicin clorhidrato (Cerubidine®), inyección de liposomas de citrato de daunorubicina (DaunoXome®), dexamethasone, docetaxel (Taxotere®, US 2004073044), doxorubicin clorhidrato (Adriamycin®, Rubex®), etoposide (Vepesid®), fludarabine fosfato (Fludara®), 5-fluorouracil (Adrucil®), Efadex®, flutamida (Eulexin®), tezacicitibine, Gemcitabine (difluorodesoxicitidine), hidroxiiurea (Hydrea®), Idarubicin (Idamycin®), ifosfamida (IFEX®), irinotecan (Camptosar®), L-asparaginasa (ELSPAR®), leucovorin calcio, melphalan (Alkeran®), 6-mercaptopurina (Purinolol®), metotrexate (Folex®), mitoxantrone (Novantrone®), mylotarg, paclitaxel (Taxo®), phoenix (Yttrium90/MX-DTPA), pentostatin, polifeprosán 20 con implante de carmustina (Gliadel®), tamoxifen citrato (Nolvadex®), teniposide (Vumon®), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone®), clorhidrato de topotecán para inyección (Hycamptin®), vinblastine (Velban®), vincristine (Oncovin®), y vinorelbine (Navelbine®).

F. Agentes alquilantes

Agentes alquilantes para uso en conjunción con las composiciones de las realizaciones preferidas para terapias anticáncer incluyen sVNP-40101M o cloretizina, oxaliplatin (US 4,169,846, WO 03/24978 y WO 03/04505),

glufosfamida, mafosfamida, etopophos (US 5,041,424), prednimustine; treosulfan; busulfan; irofluen (acilfulveno); penclomedine; pirazoloacridine (PD-115934); O6-benzylguanine; decitabine (5-aza-2-desoxycytidine); brostallicin; mitomicina C (MitoExtra); TLK-286 (Telcyta®); temozolomide; trabectedin (US 5,478,932); AP-5280 (formulación de Platino de Cisplatina); porfiromicina; y clearazide (meclorothamina).

5 G. Agentes quelantes

Los agentes quelantes para uso en conjunción con las composiciones de las realizaciones preferidas para terapia anticáncer incluyen tetratiomolibdato (WO 01/60814); RP-697; Chimeric T84.66 (cT84.66); gadofosveset (Vasovist®); deferoxamina; y bleomicina opcionalmente en combinación con electroporación (EPT).

H. Modificadores de la respuesta biológica

10 Los modificadores de la respuesta biológica, tales como moduladores inmunes, para uso en conjunción con las composiciones de las realizaciones preferidas para terapia anticáncer incluyen estaurosporina y análogos macrocíclicos de la misma, incluyendo UCN-01, CEP-701 y midostaurin (véase WO 02/30941, WO 97/07081, WO 89/07105, US 5,621,100, WO 93/07153, WO 01/04125, WO 02/30941, WO 93/08809, WO 94/06799, WO 00/27422, WO 96/13506 y WO 88/07045); escualamina (WO 01/79255); DA-9601 (WO 98/04541 y US 6,025,387);
15 alemtuzumab; interferones (e.g. IFN-a, IFN-b etc.); interleucinas, específicamente IL-2 o aldesleucina así como IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, y variantes biológicas activas de las mismas que tienen secuencias de aminoácidos superiores a 70% de la secuencia humana nativa; altretamina (Hexalen®); SU 101 o leflunomide (WO 04/06834 y US 6,331,555); imidazoquinolinas tal como resiquimod y imiquimod (US 4,689,338, 5,389,640, 5,268,376, 4,929,624, 5,266,575, 5,352,784, 5,494,916, 5,482,936, 5,346,905, 5,395,937, 5,238,944, y 5,525,612); y SMIPs, incluyendo benzazoles, antraquinonas, tiosemicarbonas, y trifantrinas (WO 04/87153, WO 04/64759, y WO 04/60308).

I. Vacunas contra el cáncer

25 Las vacunas anticáncer para uso en conjunción con las composiciones de las realizaciones preferidas incluyen Avicine® (Tetrahedron Lett. 26:2269-70 (1974)); oregovomab (OvaRex®); Theratope® (STn-KLH); Vacunas para Melanoma; GI-4000 series (GI-4014, GI-4015, y GI-4016), que están dirigidas a cinco mutaciones en la proteína Ras; GlioVax-1; MelaVax; Advexin® o INGN-201 (WO 95/12660); Sig/E7/LAMP-1, que codifica HPV-16 E7; vacuna Mage-3 o M3TK (WO 94/05304); HER-2VAX; ACTIVE, la cual estimula las células T específicas para tumores; vacuna contra el cáncer GM-CSF; y vacunas basadas en monocitogenes de Listeria.

J. Terapia antisentido

30 Agentes anticáncer para uso en conjunción con las composiciones de las realizaciones preferidas incluyen también composiciones antisentido tales como AEG-35156 (GEM-640); AP-12009 y AP-11014 (oligonucleótidos antisentido específicos de TGF-beta2); AVI-4126; AVI-4557; AVI-4472; oblimersen (Genasense®); JFS2; aprinocarsen (WO 97/29780); GTI-2040 (oligo antisentido ARNm R2 ribonucleótido reductasa) (WO 98/05769); GTI-2501 (WO 98/05769); oligodesoxinucleótidos antisentido de c-Raf encapsulados en liposomas (LErafAON) (WO 98/43095); y Sirna-027 (VEGFR-1 ARNm de propósito terapéutico basado en ARNi).

40 Los compuestos de las realizaciones preferidas también pueden combinarse en una composición farmacéutica con sustancias farmacológicas broncodilatadoras a antihistamínicas. Tales fármacos broncodilatadores incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio y bromuro de tiotropio, y agonistas del adrenoceptor β -2 tales como salbutamol, terbutalina, salmeterol y, especialmente formoterol. Sustancias farmacológicas antihistamínicas coterapéuticas incluyen clorhidrato de cetirizina, fumarato de clemastina, prometazina, loratadine, desloratadine, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina.

45 Los compuestos de las realizaciones preferidas también pueden combinarse en una composición farmacéutica con compuestos que son útiles para el tratamiento de una enfermedad trombolítica, enfermedades del corazón, apoplejía, etc., (por ejemplo, aspirina, estreptoquinasa, activador de tejidos de plasminógeno, uroquinasa, anticoagulantes, fármacos antiplaquetas (por ejemplo, PLAVIX; clopidogrel bisulfato), una estatina (por ejemplo, LIPITOR o Atorvastatina calcio), ZOCOR (Simvastatin), CRESTOR (Rosuvastatin), etc.), un bloqueador beta (e.g., Atenolol), NORVASC (besilato de amlodipina), y un inhibidor de ACE (por ejemplo lisinopril).

50 Los compuestos de las realizaciones preferidas también pueden combinarse en una composición farmacéutica con compuestos que son útiles para el tratamiento de agentes antihipertensión tales como por ejemplo, inhibidores de ACE, agentes para disminución de lípidos tales como estatinas, LIPITOR (Atorvastatina calcio), bloqueadores del canal de calcio tales como NORVASC (besilato de amlodipina). Los compuestos de las realizaciones preferidas también pueden utilizarse en combinación con fibratos, bloqueadores beta, inhibidores de NEPI, antagonistas del receptor de Angiotensina-2 e inhibidores de la agregación de plaquetas.

55 Para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo artritis reumatoide, los compuestos de las realizaciones preferidas pueden combinarse con agentes tales como inhibidores de TNF- α y anticuerpos

5 monoclonales anti-TNF- α (tales como REMICADE, CDP-870) y D2E7 (HUMIRA) y moléculas de fusión de inmunoglobulina del receptor de TNF (tales como ENBREL), inhibidores de IL-1, antagonistas del receptor IL-1R α soluble (por ejemplo, inhibidores de KINERET o ICE), agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS), piroxicam, diclofenac, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, ibuprofeno, fenamatos, ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazone, pirazolones, fenilbutazona, aspirina, inhibidores de COX-2 (tales como CELEBREX (celecoxib), PREXIGE (lumiracoxib)), inhibidores de metaloproteasa (preferiblemente inhibidores selectivos de MMP-13), inhibidores de p2x7, inhibidores de α 2 α , Neurotín, pregabalín, metotrexato en baja dosis, leflunomide, hidroxicloquina, d-penicilamina, auranofin u oro parenteral u oral.

10 Los compuestos de las realizaciones preferidas también pueden utilizarse en combinación con los agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de osteoartritis. Agentes adecuados para usar en combinación incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos estándar (de aquí en adelante NSAID) tales como piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos tales como naproxén, flurbiprofén, fenoprofén, cetoprofén e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazone, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, inhibidores de COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y etoricoxib, analgésicos y terapias intraarticulares tales como corticosteroides y ácidos hialurónicos tales como Hialgán y synvisc.

15 Los compuestos de las realizaciones preferidas pueden ser usados en combinación con agentes antivirales tales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir y compuestos antiseptis tales como Valant.

20 Los compuestos de las realizaciones preferidas también pueden ser utilizados en combinación con agentes de CNS tales como antidepresivos (sertralina), fármacos anti-Parkinson (tales como deprenil, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de compP, tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la retoma de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina, e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal), y fármacos anti-Alzheimer tales como el donepezil, tacrina, inhibidores de α 2 δ , NEUROTIN, pregabalín, inhibidores de COX-2, propentofina o metrifonato.

25 Los compuestos de las realizaciones preferidas también pueden ser usados en combinación con agentes para la osteoporosis tales como EVISTA (clorhidrato de raloxifeno), droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax y agentes inmunosupresores tales como FK-506 y rapamicina.

30 En otro aspecto de las realizaciones preferidas, se proveen kits que incluyen uno o más de los compuestos de las realizaciones preferidas. Kits representativos incluyen un compuesto inhibidor de PI3K de las realizaciones preferidas (por ejemplo, un compuesto de las Fórmulas I, II o III) y un inserto de paquete u otras etiquetas que incluyen instrucciones para tratar una enfermedad proliferativa celular administrando una cantidad inhibidora de PI3K del compuesto.

Administración y composición farmacéutica

35 En general, los compuestos de las realizaciones preferidas serán administrados en una cantidad terapéuticamente efectiva por cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que sirven a utilidades similares. La cantidad real del compuesto de realizaciones preferidas, esto es, el ingrediente activo, dependerá de factores numerosos tales como la severidad de la enfermedad que se va a tratar, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado, la ruta y forma de administración y otros factores. El fármaco puede ser administrado más de una vez al día, preferiblemente una o dos veces al día. Todos estos factores están dentro del conocimiento del médico responsable.

40 Las cantidades efectivas terapéuticamente de los compuestos de las Fórmulas I-III pueden variar desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día; de preferencia aproximadamente 0.1-25 mg/kg/día, más preferiblemente desde aproximadamente 0.5 a 10 mg/kg/día. Así, para administración a una persona de 70 kg, el rango de dosificación lo más preferiblemente estaría alrededor de 35-70 mg por día.

45 En general, los compuestos de las realizaciones preferidas se administrarán como composiciones farmacéuticas por una cualquiera de las siguientes rutas: Administración oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o por supositorios), o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). La forma preferida de administración es oral usando un régimen de dosificación diario conveniente que pueda ser ajustado de acuerdo con el grado de afección. Las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elíxires, aerosoles u otras composiciones apropiadas. Otra manera preferida de administración de los compuestos de las realizaciones preferidas es la inhalación. Este es un método efectivo para administrar un agente terapéutico directamente al tracto respiratorio (véase la Patente de los Estados Unidos 5,607,915).

55 La selección de la formulación depende de diversos factores tales como el modo de administración de fármacos y la biodisponibilidad de la sustancia farmacológica. Para administración a través de inhalación el compuesto puede ser formulado como una solución líquida, suspensiones, propelentes en aerosol o polvos secos y cargarse en un dispensador adecuado para la administración. Hay varios tipos de dispositivos inhaladores nebulizadores para

5 inhalación, inhaladores de dosis medida (MDI) e inhaladores de polvo seco (DPI). Los dispositivos nebulizadores producen una corriente de aire a alta velocidad que hace que los agentes terapéuticos (los cuales están formulados en forma líquida) se asperjen como un pulverizado que es llevado hacia el tracto respiratorio del paciente. Los MDI típicamente son una formulación empacada con un gas comprimido. Al accionarlo, el dispositivo descarga una cantidad medida del agente terapéutico mediante un gas comprimido, produciendo así un método confiable para administrar una cantidad definida de agente. El DPI dispensa agentes terapéuticos en la forma de un polvo de flujo libre que puede ser dispersado en la corriente de aire inspirado por el paciente durante la respiración mediante el dispositivo. Con el fin de alcanzar un polvo de flujo libre, el agente terapéutico se formula con un excipiente tal como lactosa. Una cantidad medida del agente terapéutico se almacena en forma de una cápsula y se dispensa con cada accionamiento.

10 Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que muestran pobre biodisponibilidad con base en el principio de que la biodisponibilidad puede incrementarse incrementando el área superficial, esto es, disminuyendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 4,107,288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el rango de tamaño de 10 a 1,000 nm en las cuales el material activo está soportado sobre una matriz entrecruzada de macromoléculas. La Patente de los Estados Unidos No. 5,145,684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la cual la sustancia farmacológica es pulverizada hasta nanopartículas (tamaño promedio de partícula de 400 nm) en la presencia de un modificador de superficie y luego se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que exhibe una biodisponibilidad notablemente alta.

15 Las composiciones comprenden en general, un compuesto de Fórmula I, II o III en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Excipientes aceptables son auxiliares de la administración no tóxicos, y que no afectan adversamente el beneficio terapéutico del compuesto de las Fórmulas I, II o III. Tales excipientes pueden ser cualquier excipiente sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición en aerosol, gaseoso que generalmente está disponible para una persona experimentada en la técnica.

20 Excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, sílica gel, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche desnatada seca, y similares. Excipientes líquidos y semisólidos pueden seleccionarse a partir de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluyendo los de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Vehículos líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa, y glicoles.

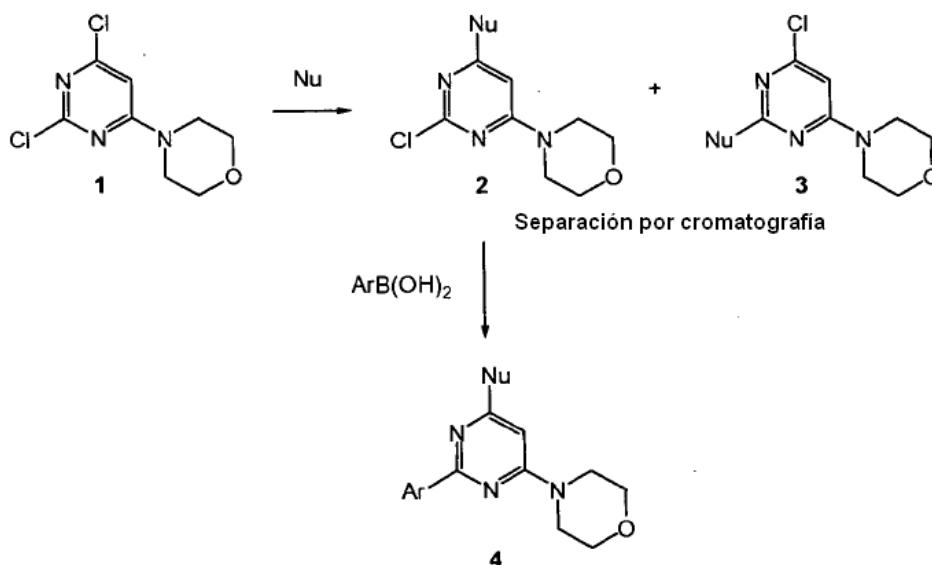
25 Pueden usarse gases comprimidos para dispersar un compuesto de las realizaciones preferidas en forma de aerosol. Gases inertes adecuados para este propósito son nitrógeno, dióxido de carbono, etc. Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990).

30 La cantidad del compuesto en una formulación puede variar dentro del rango completo empleado por las personas experimentadas en la técnica. Típicamente, la formulación contendrá, sobre una base de porcentaje en peso (% p), desde aproximadamente 0.01-99.99% en peso de un compuesto de Fórmula I, II o III, con base en la formulación total, siendo el balance uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, el compuesto está presente en un nivel de aproximadamente 1-80% en peso.

40 Métodos sintéticos generales

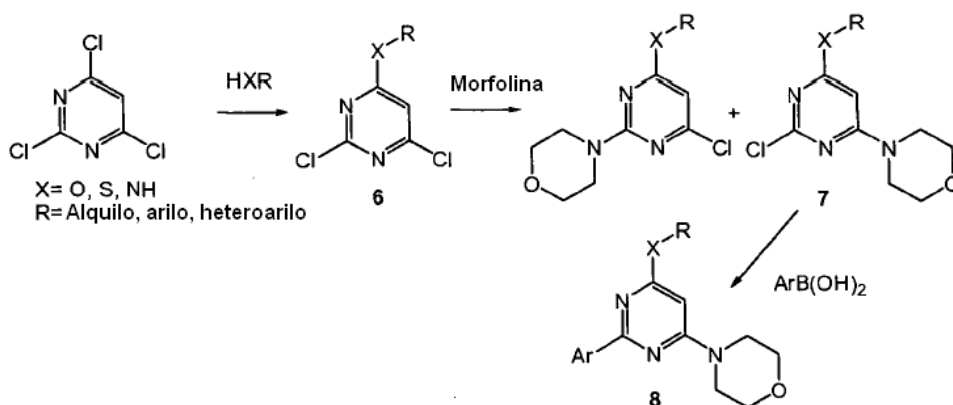
Los compuestos de la invención pueden obtenerse a través de procedimientos conocidos para los experimentados en la técnica. Por ejemplo, un compuesto pirimidinilo halogenado tal como 2,4-dicloro-6-morfolinopirimidina 1 (Esquema 1) puede hacerse reaccionar con nucleófilos adecuados de oxígeno, nitrógeno o azufre para obtener los dos intermedios 2 y 3 regioisoméricas. Los compuestos 2 y 3 pueden separarse a través de técnicas de separación adecuadas conocidas para los experimentados en la técnica tales como, por ejemplo, cromatografía, HPLC preparativa o recristalización. La reacción de Suzuki subsecuente de 2 con ácidos borónicos o ésteres adecuados, produce el compuesto 4 deseado como se muestra en el esquema 1.

Esquema 1:



5 Como alternativa, 2,4,6-tricloropirimidina disponible comercialmente puede utilizarse como material de partida. La sustitución aromática nucleofílica con nucleófilos adecuados o reacción con aminas aromáticas utilizando las condiciones de Buchwald da como resultado un intermedio 6 de 2,4-dicloropirimidina sustituido en la posición 6 (Esquema 2). La reacción con morfolina bajo condiciones de sustitución aromática nucleofílica lleva a la formación de dos intermedios regioisoméricas. El intermedio 7 deseado puede ser aislado utilizando los métodos descritos anteriormente. El acoplamiento subsiguiente con ácidos borónicos o ésteres adecuados bajo las condiciones de Suzuki produce el producto 8 deseado.

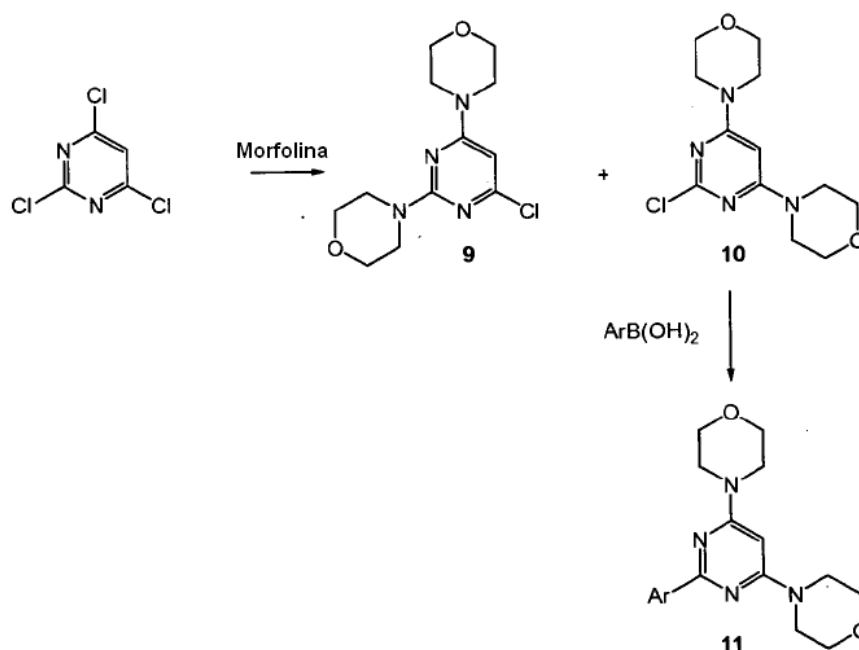
Esquema 2:



10

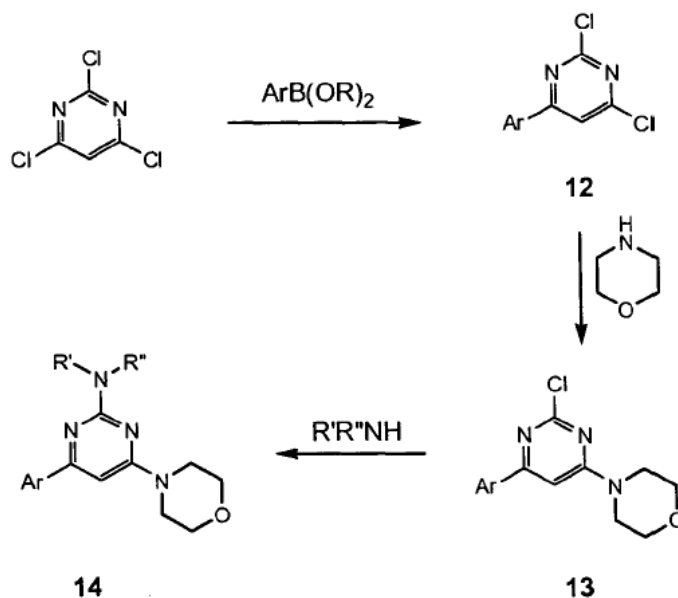
Como alternativa adicional, la 2,4,6-tricloropirimidina puede hacerse reaccionar con nucleófilos tales como, por ejemplo morfolina, utilizando condiciones forzadas para obtener las cloropirimidinas disustituidas mostradas en el Esquema 3. De nuevo, los dos regioisómeros 9 y 10 pueden separarse y 10 puede someterse al acoplamiento de Suzuki con ácidos borónicos y ésteres adecuados para obtener el producto 11 deseado.

15 Esquema 3:



- La 2,4,6-tricloropirimidina puede reaccionar con un éster borónico bajo condiciones de Suzuki para dar 6-aril-2,4-dicloropirimidina 12 (Esquema 4). La reacción con morfolina bajo condiciones de sustitución aromática nucleofílica lleva a la formación de 13. Finalmente 4-morfolinil-2-amina sustituida en 6-arilo 14 puede ser derivada a partir de la sustitución aromática nucleofílica del cloruro 13 con aminas aromáticas adecuadas utilizando las condiciones de Buchwald.

Esquema 4:



- Adicionalmente, como será evidente para las personas experimentadas en la técnica, pueden ser necesarios grupos de protección convencionales para prevenir que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. Grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales así como condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales en particular son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999, y referencias citadas allí.
- Adicionalmente, los compuestos de las realizaciones preferidas contienen uno o más centros quirales. De acuerdo con lo anterior, si se desea, tales compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, esto es,

5 como enantiómeros o diastereómeros individuales, o mezclas enriquecidas en un estereoisómero. Todos tales estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) están incluidos dentro del alcance de las realizaciones preferidas, a menos que se indique otra cosa. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) pueden ser preparadas utilizando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de tales compuestos pueden separarse utilizando, por ejemplo, cromatografía de columna quiral, agentes de resolución quiral y similares.

10 Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos en general conocidos o que pueden prepararse por procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida son disponibles a partir de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA), Bachem (Torrance, California, USA), Emka-Chem o Sigma (St. Louis, Missouri, USA). Otros pueden prepararse por procedimientos o modificaciones obvias de los mismos, descritos en textos de referencia estándar, tales como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley y Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 y Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley y Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition), y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

15 Los diversos materiales de partida, intermedios y compuestos de las realizaciones preferidas pueden aislarse y purificarse cuando sea apropiado utilizando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación y cromatografía. La caracterización de estos compuestos puede llevarse a cabo utilizando métodos convencionales tales como punto de fusión, espectros de masas, resonancia magnética nuclear, y diversos otros análisis espectroscópicos.

Los compuestos de las realizaciones preferidas pueden hacerse empleando reacciones de acoplamiento mediadas por paladio, tales como el acoplamiento de Suzuki. Tales acoplamientos pueden emplearse para funcionalizar un heterociclo o un sistema de anillo arilo en cada posición del sistema de anillo con la condición de que dicho anillo esté adecuadamente activado o funcionalizado.

25 El acoplamiento de Suzuki (Suzuki et al, Chem. Commun (1979) 866...) puede utilizarse para formar el producto final y puede efectuarse bajo condiciones conocidas tales como por tratamiento con ésteres borónicos funcionalizados como en los siguientes esquemas:

Síntesis más particulares de compuestos de las realizaciones preferidas, particularmente los de las Fórmulas I, II y III, se proveen en los siguientes Métodos y Ejemplos:

30 Ejemplos

Con referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las realizaciones preferidas se sintetizaron utilizando los métodos descritos aquí, u otros métodos, que son conocidos en la técnica.

35 Los compuestos y/o intermedios fueron caracterizados por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) utilizando un sistema de cromatografía Waters Millenium con un 2695 Separation Module (Milford, MA). Las columnas analíticas fueron Phenomenex Luna C 18 -5 P, 4.6 x 50 mm de fase reversa, de Alltech (Deerfield, IL). Se utilizó una elución progradiente (flujo de 2.5 mL/minuto), comenzando típicamente con acetonitrilo 5%/agua 95% y progresando hasta acetonitrilo al 100% a lo largo de un periodo de 10 minutos. Todos los solventes contenían ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1%. Los compuestos fueron detectados por absorción de luz ultravioleta (UV) bien sea a 220 o 254 nm. Los solventes para HPLC eran de Burdick y Jackson (Muskegan, MI), o Fisher Scientific (Pittsburgh, PA).

40 En algunos casos, la pureza fue establecida por cromatografía de capa fina (TLC) utilizando placas de gel de sílica con soporte de vidrio o plástico, tales como, por ejemplo, láminas flexibles Baker-Flex Silica Gel 1B2-F. Los resultados de TLC se detectaron rápidamente visualmente bajo luz ultravioleta o empleando el bien conocido vapor de yodo u otras técnicas de tinción diversas.

45 El análisis espectrométrico de masas fue llevado a cabo en uno de dos instrumentos de LCMS: un sistema Waters (Alliance HT HPLC y un espectrómetro de masas Micromass ZQ; Columna: Eclipse XDB-C 18, 2.1 x 50 mm; gradiente: 5-95% (o 35-95%, o 65-95% o 95-95%) acetonitrilo en agua con 0.05% de TFA durante un periodo de 4 minutos; velocidad de flujo 0.8 mL/minuto; rango de peso molecular 200-1500; voltaje de cono 20 V; temperatura de columna 40°C) o un sistema Hewlett Packard (Series 1100 HPLC; Columna: Eclipse XDB-C18, 2.1 x 50 mm; gradiente: 5-95% acetonitrilo en agua con 0.05% de TFA durante un período de 4 minutos; velocidad de flujo 0.8 mL/minuto; rango de peso molecular 150-850; voltaje de cono 50 V; temperatura de columna 30°C). Todas las masas fueron reportadas como las de los iones originales protonados.

55 El análisis por GCMS se lleva a cabo en un instrumento Hewlett Packard (cromatógrafo de gases Serie HP6890 con un detector selectivo de masas 5973; volumen del inyector: 1 µL; temperatura inicial de columna: 50°C; temperatura final de columna: 250°C, tiempo de rampa: 20 minutos; velocidad de flujo de gas: 1 mL/minuto; columna: fenil metil siloxano al 5%, Modelo No. HP 190915-443, dimensiones: 30.0 m x 25 m x 0.25 m).

El análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) fue llevado a cabo en algunos de los compuestos con un Varian 300 MHz NMR (Palo Alto, CA). La referencia espectral fue bien TMS o el desplazamiento químico conocido del solvente. Algunas muestras de compuesto fueron analizadas a temperaturas elevadas (por ejemplo, 75°C) para promover una solubilidad incrementada de la muestra.

- 5 La pureza de algunos de los compuestos se estableció por análisis elemental (Desert Analytics, Tucson, AZ).

Los puntos de fusión se determinan en un aparato Laboratory Devices Mel-Temp (Holliston, MA).

- 10 Las separaciones preparativas se llevaron a cabo utilizando un sistema de cromatografía flash 40 y KP-Sil, 60A (Biotage, Charlottesville, VA), o por cromatografía de columna instantánea utilizando sílica gel (malla 230-400) como material de empaque, o mediante HPLC utilizando un Waters 2767 Sample Manager, columna en fase reversa C-18, 30X50 mm, flujo de 75 de mL/minuto. Los solventes típicos empleados para el sistema flash 40 Biotage y la cromatografía de columna instantánea son diclorometano, metanol, acetato de etilo, hexano, acetona, amoniaco acuoso (o hidróxido de amonio) y trietilamina. Los solventes típicos empleados para la HPLC de fase reversa son concentraciones variables de acetonitrilo y agua con 0.1% de ácido trifluoroacético.

- 15 Debe entenderse que los compuestos orgánicos de acuerdo con las realizaciones preferidas pueden exhibir el fenómeno del tautomerismo. Puesto que las estructuras químicas dentro de esta especificación pueden presentar solamente una de las posibles formas tautoméricas, debe entenderse que las realizaciones preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura representada.

Se entiende que la invención no está limitada a las realizaciones definidas aquí para ilustración, sino que abarca todas las tales formas de las mismas tal como incluidas dentro del alcance de la divulgación anterior.

- 20 En los ejemplos a continuación así como a lo largo de la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se definen, los términos tienen sus significados aceptados generalmente.

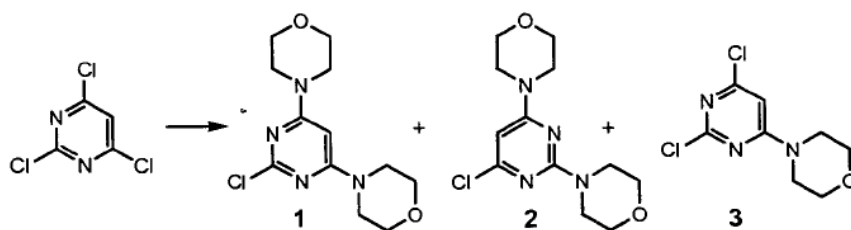
Abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
DCM	Diclorometano
DIEA	Diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
dppf	1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
MeOH	Metanol
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NMP	N-metil-2-pirrolidona
RT o rt	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano

Se usaron los siguientes métodos para los compuestos de las Fórmulas I, II o III:

- 25 Método 1

Preparación de 2,4-dimorfolino-6-cloropirimidina



A un matraz seco de fondo redondo se agregó 2,4,6-tricloropirimidina (5 g, 27 mmol) y EtOH (200 mL), seguido por DIEA (16 mL, 82 mmol) a 0°C. Se agregó morfolina (5.6 g, 68 mmol) lentamente a 0°C. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La LC y LCMS indicaron que se formó una mezcla (7:1) de 2,4-dimorfolino-6-cloropirimidina **2** y 4,6-dimorfolino-2-cloropirimidina **1**. También se observó la formación de 2,6-dicloro-4-morfolinopirimidina **3**. Se agregó agua (700 mL) a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se filtró para dar 7 g de la mezcla descrita anteriormente. El material crudo fue purificado por cromatografía de sílica gel (3%-20% EtOAc-DCM) produciendo 4,6-dimorfolino-2-cloropirimidina (**1**, 500 mg, 6%); 2,4-dimorfolino-6-cloropirimidina (**2**, 4.6 g, 59%) y 2,6-dicloro-4-morfolinopirimidina (**3**, 1.5 g, 24%)

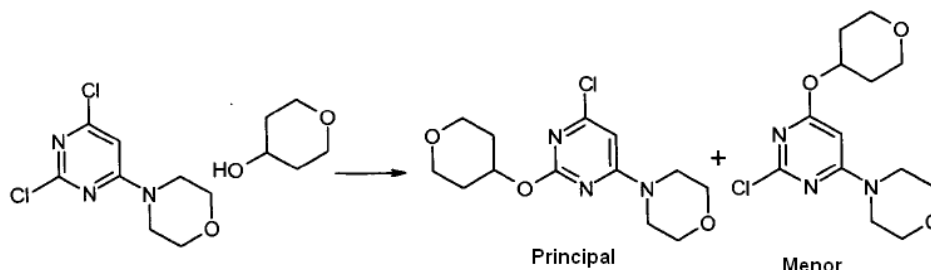
4,6-dimorfolino-2-cloropirimidina **1**: LCMS (m/z): 284.8 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 5.4 (s, 1H), 3.76 (q, 8H), 3.55 (q, 8H).

2,4-dimorfolino-6-cloropirimidina **2**: LCMS (m/z): 284.8 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 5.88 (s, 1H), 3.74 (m, 12H), 3.55 (q, 4H).

2,4-dicloro-6-morfolinopirimidina **3**: LCMS (m/z): 233.8 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 6.4 (s, 1H), 3.77 (m, 4H), 3.65 (bs, 4H).

Método 2

Preparación de 4-cloro-6-morfolino-2-(tetrahydro-2 H-piran-4-iloxi)pirimidina y 2-cloro-4-morfolino-6-(tetrahydro-2 H-piran-4-iloxi)pirimidina



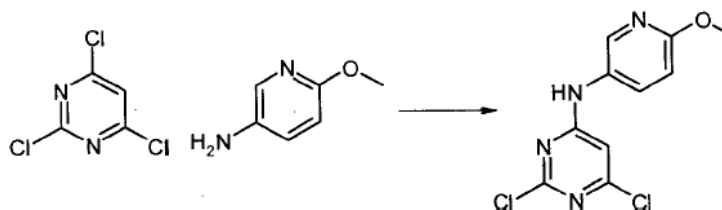
Una suspensión de 2,4-dicloro-6-morfolinopirimidina (750 mg, 3.20 mmol) e hidruro de sodio (60%, 135 mg, 3.36 mmol) en THF (45 mL) fue enfriada a 0°C bajo N₂. Después de agitar durante 15 minutos, se agregó una solución de tetrahydro-2 H-piran-4-ol (0.320 mL, 3.36 mmol) en THF (25 mL) gota a gota durante 45 minutos. La solución se agitó durante 13 horas a medida que el baño de hielo se calentaba hasta temperatura ambiente. Se detectó aproximadamente 65% del material de partida por LC, y se agregaron otros 1.05 equivalentes de hidruro de sodio (135 mg, 3.36 mmol) y tetrahydro-2 H-piran-4-ol (0.320 mL, 3.36 mmol). La mezcla se agitó durante otras 14 horas. La mezcla de reacción se trató con EtOAc (350 mL) y NaHCO₃ (saturado) (75 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (50 mL), luego con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y purificó por cromatografía en sílica gel (30-40% EtOAc/hexanos) para producir los dos regioisómeros en forma de sólidos blancos: 4-cloro-6-morfolino-2-(tetrahydro-2 H-piran-4-iloxi)pirimidina como isómero principal (620 mg, 65%) y 2-cloro-4-morfolino-6-(tetrahydro-2 H-piran-4-iloxi)pirimidina como el menor (95.4 mg, 10%).

4-cloro-6-morfolino-2-(tetrahydro-2 H-piran-4-iloxi)pirimidina: LCMS (m/z): 300.0 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 6.61 (s, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.79-3.85 (m, 2H), 3.54-3.68 (m, 8H), 3.44-3.52 (m, 2H), 1.92-2.01 (m, 2H), 1.54-1.68 (m, 2H).

2-Cloro-4-morfolino-6-(tetrahydro-2 H-piran-4-iloxi)pirimidina: LCMS (m/z): 300.0 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 6.11 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.79-3.85 (m, 2H), 3.44-3.64 (m, 10H), 1.92-2.01 (m, 2H), 1.54-1.68 (m, 2H).

Método 3

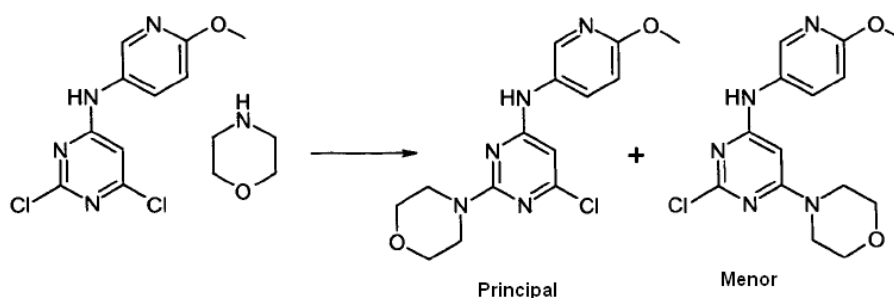
Preparación de 2,6-dicloro- N-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-amina



5 Una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (2.0 mL, 17.4 mmol), 3-amino-6-metoxipiridina (1.5 mL, 19.1 mmol) y diisopropiletilamina (6.1 mL, 34.8 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se agitó a 55°C bajo N₂ durante 15 horas. La mezcla de reacción se sometió entonces a partición entre EtOAc (400 mL) y NaHCO₃ (saturado) (100 mL). La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, (75 mL), secada sobre Na₂SO₄, concentrada, y purificada por cromatografía en sílica gel (20-30% EtOAc/hexanos) para producir 2,6-dicloro- N-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-amina (2.51 g, 53%) en forma de un sólido blancuzco. LCMS (m/z): 270.9 y 272.9 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.13 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.55 (dd, J=8.5, 2.7Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.84 (bs, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).

10 Método 4

Preparación de 6-cloro- N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina y 2-cloro- N-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-amina



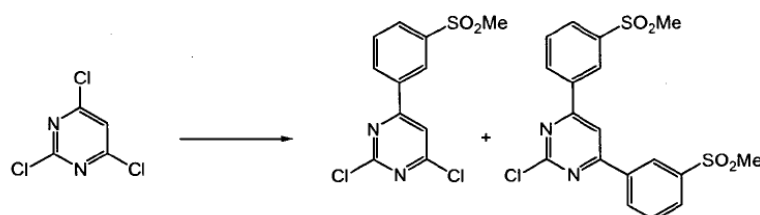
15 Una solución de 2,6-dicloro- N-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-amina (2.00 g, 7.36 mmol), morfolina (0.835 mL, 9.57 mmol), y diisopropiletilamina (1.92 mL, 11.04 mmol) en ACN (30 mL), fue agitada a 45°C bajo N₂ durante 13 horas. La mezcla de reacción se sometió entonces a partición entre EtOAc (200 mL) y NaHCO₃ (saturado) (50 mL). La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera (25 mL), secada sobre Na₂SO₄, concentrada y purificada por cromatografía en sílica gel (30-55% EtOAc/hexanos) para producir los dos regioisómeros en forma de sólidos blancos: 6-cloro- N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina como principal (2.49 g, 84%) y 2-cloro- N-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-amina como menor (366 mg, 12%).

20 6-cloro- N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina: LCMS (m/z): 322.0 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.14 (d, J=3Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.7, 3Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.30 (bs, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.71-3.77 (m, 8H).

25 2-cloro- N-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-amina: LCMS (m/z): 322.0 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.11(d, J=2.7Hz, 1H), 7.50(dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 6.80(d, J=8.6Hz, 1H), 6.48(bs, 1H), 5.37(s, 1H), 3.95(s, 3H), 3.69-3.73(m, 4H), 3.46-3.50(m, 4H).

Método 5

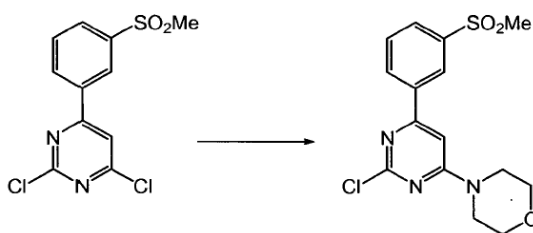
Síntesis de 2,4-dicloro-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)pirimidina



Una mezcla de tricloropirimidina (1 g, 5.45 mmol), ácido 3-(metilsulfonyl)fenilborónico (1.2 g, 6.00 mmol, 1.1 eq) y Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (224 mg, 0.27 mmol, 0.05 eq) en DME:2 M de Na₂CO₃ (3:1, 12 mL) se calentó a 85°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el análisis por LCMS reveló una mezcla de 2,4-dicloro-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)pirimidina y 2-cloro-4,6-bis(3-(metilsulfonyl)fenil) pirimidina (3:2). Se agregó EtOAc (200 mL), seguido por agua (40 mL), se separó un sólido que fue filtrado. El sólido era principalmente 2-cloro-4,6-bis(3-(metilsulfonyl)fenil)pirimidina. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera (25 mL) y secada (Na₂SO₄). El solvente fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía de columna sobre sílica gel (30% EtOAc/Hexanos) para obtener el compuesto deseado 2,4-dicloro-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)pirimidina. LC-MS (m/z): 302.8 (MH⁺), Rt: 1.51 min.

10 Método 6

Síntesis de 4-(2-cloro-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-il)morfolina



Se disolvió 2,4-dicloro-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)pirimidina (220 mg, 0.72 mmol, 1 eq) en EtOH (5mL) y se agregó DIEA (0.31 mL, 2.2 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó morfolina (94 mg, 1.1 mmol, 1.6 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El etanol fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue sometido a partición entre EtOAc y NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica fue separada, lavada con agua y secada (Na₂SO₄). El residuo fue purificado por cromatografía de columna sobre sílica gel (3% EtOAc/DCM a 40% EtOAc/DCM) para obtener el producto deseado (150 mg, 58%). LCMS (m/z): 302.8 (MH⁺), Rt: 1.51 min.

20 Método 7

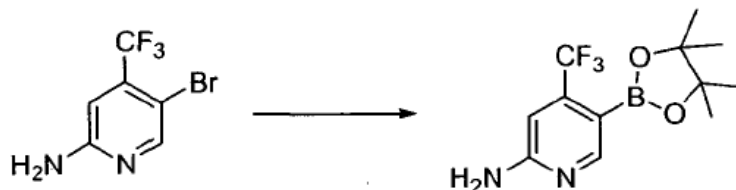
Síntesis de 5-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridilamina



A una solución de 2-amino-4-trifluorometilpiridina (10.0 g, 62.1 mmol) en cloroformo (200 mL) se agregó NBS (12.0 g, 67.4 mmol). La solución fue agitada en la oscuridad durante 2 horas, tiempo al cabo del cual se agregó DCM (200 mL) y NaOH 1N (200 mL). Al mezclar, se separaron las capas y la capa orgánica fue lavada con NaCl (saturado) (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel (0-5% EtOAc/ CH₂Cl₂) produciendo 12.0 g (80%) de 5-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridilamina: LCMS (m/z): 241/243 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.28(s, 1H), 6.77(s, 1H), 4.78(bs, 2H).

Método 8

30 Síntesis de 5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-4-(trifluorometil)-2-piridilamina



A un matraz de 500 mL seco se agregó 5-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridilamina (11.8 g, 49.0 mmol), acetato de potasio (14.4 g, 146.9 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (13.6 g, 53.9 mmol) y dioxano (300 mL). Se burbujeó argón a través de la solución durante 15 minutos, al cabo de los cuales se agregó un aducto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) cloruro diclorometano (2.0 g, 2.45

mmol). La reacción se sometió a reflujo a 115°C en baño de aceite durante 8 horas bajo argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, el dioxano fue eliminado en vacuo. Se agregó EtOAc (500 mL), y el material pastoso resultante fue sometido a sonicación y filtrado. Se usó EtOAc adicional (500 mL) para lavar el sólido. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el material crudo fue purificado parcialmente por cromatografía en sílica gel (30-40% EtOAc/Hexanos). Después de la eliminación del solvente, se agregaron hexanos (75 mL); después de la sonicación, el sólido resultante fue filtrado y secado bajo alto vacío durante 3 días produciendo 2.4 g de un sólido blanquizco. Por ¹H RMN el material era una mezcla 5:1 del éster de boronato y el subproducto 2-amino-4-trifluorometilpiridina. El material fue utilizado como tal en las subsecuentes reacciones de Suzuki: LCMS (m/z): 207 (MH⁺ de ácido borónico, derivado del producto de hidrólisis in situ sobre LC); ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.50 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.80 (bs, 2H), 1.34 (s, 12H).

Método 9

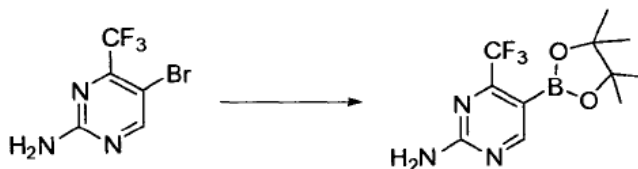
Síntesis de 5-bromo-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina



A una solución de 2-amino-4-trifluorometilpirimidina (8.0 g, 49.1 mmol) en cloroformo (300 mL) se agregó N-bromosuccinimida (8.9 g, 50 mmol). La solución se agitó en la oscuridad durante 16 horas, tiempo al cabo del cual se agregó N-bromosuccinimida adicional (4.0 g, 22.5 mmol). Después de agitar durante 4 horas adicionales la solución fue agregada a CH₂Cl₂ (200 mL) y NaOH 1N (200 mL). Al mezclar, se separaron las capas y la capa orgánica fue lavada con NaCl (saturado) (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró, produciendo 10.9 g (82%) de 5-bromo-4-(trifluorometil)-2-pirimidilamina: LCMS (m/z): 242/244 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.52 (s, 1H), 5.38 (bs, 2H).

Método 10

Síntesis de 5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-4-trifluorometilpirimidina-2-ilamina



A un matraz seco de 500 mL se agregó 5-bromo-4-(trifluorometil)-2-pirimidilamina (10.1 g, 41.7 mmol), acetato de potasio (12.3 g, 125.2 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (11.6 g, 45.9 mmol) y dioxano (150 mL). Se burbujeó argón a través de la solución durante 15 minutos, tiempo al cabo del cual se agregó 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) cloruro (1.7 g, 2.1 mmol). La reacción se metió a reflujo en un baño de aceite 115°C durante 6 horas bajo argón. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó el dioxano en vacuo. Se agregó EtOAc (500 mL) y el material pastoso resultante fue sometido a sonicación y filtrado. Se utilizó EtOAc adicional (500 mL) para lavar el sólido. Los extractos orgánicos combinados fueron concentrados y el material crudo fue purificado por cromatografía de sílica gel (30-40% de EtOAc/hexanos) produciendo 4.40 g de un sólido blanco. Por ¹H RMN el material era una mezcla 1:1 del éster de boronato y el subproducto 2-amino-4-trifluorometilpirimidina. El material fue utilizado en las reacciones de Suzuki subsecuentes. LCMS (m/z): 208 (MH⁺ de ácido borónico, derivado del producto de hidrólisis in situ sobre LC); ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.72 (s, 1 H), 5.50 (bs, 2H), 1.34 (s, 12H).

Método 11

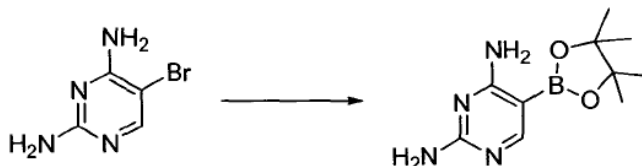
Síntesis de 5-bromopirimidina-2,4-diamina



A una solución de 2,4-diaminopirimidina (1.0 g, 9.1 mmol) en cloroformo (30 mL) se agregó N-bromosuccinimida (1.62 g, 9.08 mmol). La solución fue agitada en la oscuridad durante 12 horas, tiempo al cabo del cual se agregó a CH_2Cl_2 (150 mL) y NaOH 1N (50 mL). El sólido que se formó fue filtrado, enjuagado con agua y concentrado en vacuo produciendo 1.4 g (74%) de 5-bromopirimidina-2,4-diamina: LCMS (m/z): 189/191 (MH^+); $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.78 (s, 1H), 6.58 (bs, 2H), 6.08 (bs, 2H).

Método 12

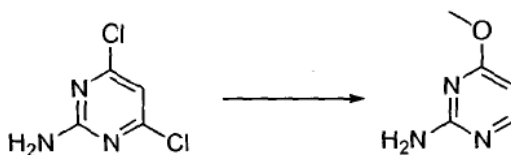
Síntesis de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2,4-diamina



A un matraz seco de 1 L se agregó 5-bromopirimidina-2,4-diamina (30.0 g, 158.7 mmol), acetato de potasio (45.8 g, 466.7 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (51.16 g, 202.2 mmol) y dioxano (500 mL). Se burbujeó argón a través de la solución durante 15 minutos, tiempo al cabo del cual se agregó 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) cloruro (2.53 g, 3.11 mmol). La reacción fue sometida a reflujo en un baño de aceite a 115°C durante 16 horas bajo argón. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el material sólido inorgánico fue filtrado, enjuagado con EtOAc (1 L). El filtrado orgánico fue concentrado en vacuo y al sólido resultante se agregó diclorometano (1 L). Después de sonicación se filtró el sólido. El sólido fue la 2,4-diaminopirimidina desbromada. El filtrado que contenía el éster de boronato deseado fue concentrado en vacuo. A este residuo se agregó dietil éter (100 mL). Después de sonicación, la solución fue filtrada, enjuagada con dietil éter adicional (50 mL) y el sólido obtenido fue secado bajo alto vacío para producir el éster 2,4-diaminopirimidil-5-boronato deseado (10.13 g, 27%). Por $^1\text{H RMN}$ el material era una mezcla 4:1 del éster de 2,4-diaminopirimidil-5-boronato y el subproducto 2,4-diaminopirimidina. El material fue utilizado en las subsecuentes reacciones de Suzuki LCMS (m/z): 155 (MH^+ de ácido borónico, derivado del producto de hidrólisis in situ sobre LC); $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$): δ 8.16 (s, 1H), 1.34 (s, 12H).

Método 13

Síntesis de 4-metoxipirimidina-2-ilamina



A una solución de 4,6-dicloro-2-amino pirimidina (5.0 g, 30.5 mmol) en MeOH (100 mL) se agregó metóxido de sodio al 25% (6.59 g, 30.5 mmol). La solución fue sometida a reflujo durante 20 horas, tiempo al cabo del cual se eliminó el metanol en vacuo. El residuo fue disuelto en EtOAc (350 mL), se lavó con H_2O (100 mL) y con NaCl (saturado) (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró produciendo 4.4 g (90%) de 4-cloro-6-metoxipirimidina-2-ilamina.

A una solución de 4-cloro-6-metoxipirimidina-2-ilamina (4.4 g, 27.7 mmol) en EtOAc (200 mL) y etanol (150 mL), se agregó diisopropiletilamina (9.6 mL, 55.3 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (2.9 g, 2.77 mmol). La solución heterogénea fue agitada bajo una atmósfera con balón de H_2 durante 14 horas, tiempo al cabo del cual la solución fue filtrada a través de un paño de Celite y los volátiles fueron eliminados en vacuo. El residuo fue disuelto en EtOAc (200 mL), se lavó con Na_2CO_3 (saturado) (100 mL) y con NaCl (saturado) (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró produciendo 3.1 g (90%) de 4-metoxipirimidina-2-ilamina. LCMS (m/z): 126 (MH^+). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.00 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.98 (bs, 2H), 3.84 (s, 3H).

Método 14

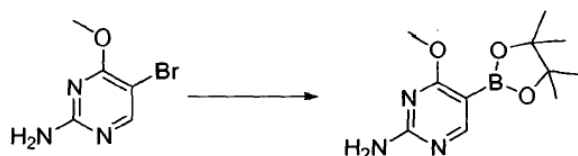
Síntesis de 5-bromo-4-metoxipirimidina-2-ilamina



- 5 A una solución de 4-metoxipirimidina-2-ilamina (1.84 g, 14.7 mmol) en cloroformo (600 mL) se agregó N-bromosuccinimida (2.62 g, 14.7 mmol). Después de agitar en la oscuridad durante 5 horas, la solución fue agregada a CH_2Cl_2 (200 mL) y NaOH 1N (100 mL). Al mezclar, las capas fueron separadas y la capa orgánica se lavó con NaCl (saturado) (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró produciendo 2.88 g (96%) de 5-bromo-4-metoxipirimidina-2-ilamina. LCMS (m/z): 204/206 (MH^+). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.10 (s, 1H), 4.93 (bs, 2H), 3.96 (s, 3H).

Método 15

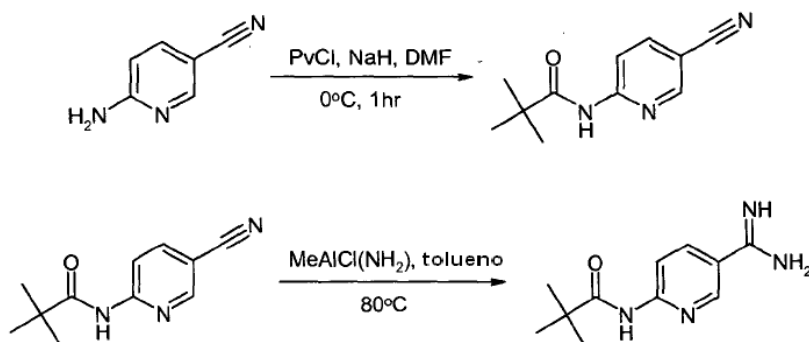
Síntesis de 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2-dioxaborolan-2-il))pirimidina-2-ilamina



- 10 A un matraz seco de 200-mL se agregó 5-bromo-4-metoxipirimidina-2-ilamina (2.88 g, 14.1 mmol), acetato de potasio (4.16 g, 42.4 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3.76 g, 14.8 mmol) y dioxano (75 mL). Se burbujó argón a través de la solución durante 15 minutos, tiempo al cabo del cual se agregó 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) cloruro diclorometano aducto (0.58 g, 0.71 mmol). La reacción fue sometida a reflujo en un baño de aceite a 115°C durante 21 horas bajo argón. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el dioxano fue eliminado en vacío. Se agregó EtOAc (500 mL) y el material pastoso resultante fue sometido a sonicación y filtrado. Se usó EtOAc adicional (500 mL) para lavar el sólido. Las capas orgánicas combinadas fueron concentradas y el material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel (EtOAc como eluyente) produciendo 2.4 g de un sólido blancuzco. Por $^1\text{H RMN}$ el material era una mezcla 1:1 del éster de boronato y 4-metoxipirimidina-2-ilamina. El material fue utilizado como tal en las reacciones de Suzuki subsecuentes.
- 15 LCMS (m/z): 170 (MH^+ de ácido borónico, derivado del producto de hidrólisis in situ sobre LC); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.42 (s, 1H), 5.22 (bs, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).
- 20

Método 16

Síntesis de N-(5-cyamimidolpiridin-2-il)pivalamida

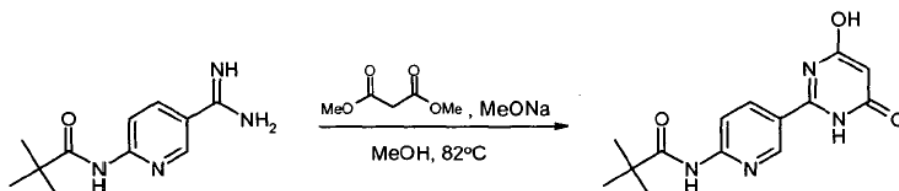


- 25 Una suspensión de 2-amino-5-cianopiridina comercialmente disponible de (750 mg, 6.3 mmol) e hidruro de sodio al 60% (264 mg, 6.61 mmol) en 45 mL de DMF, se enfría hasta 0°C bajo N_2 . Después de agitar durante 15 minutos, se agrega una solución de cloruro de trimetilacetilo (0.814 mL, 6.61 mmol) en 25 mL de DMF gota a gota durante 15 minutos. La solución se agita durante 13 horas a medida que el baño de hielo se calienta hasta temperatura ambiente. En este momento la mezcla de reacción se somete a partición entre EtOAc (350 mL) y NaHCO_3 (saturado) (75 mL). La capa orgánica se separa, se lava con agua (50 mL), luego salmuera (50 mL), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, concentra. El producto crudo obtenido así se seca bajo alto vacío y se utiliza como tal en la siguiente etapa.
- 30

Una mezcla de N-(5-cianopiridin-2-il)pivalamida (1.22 g, 6.00 mmol) y $\text{MeAl}(\text{Cl})\text{NH}_2$ (18 mL, solución 0.67M en tolueno, 12.00 mmol) en 25 mL de tolueno se calienta a 80°C durante 15 horas. La N-(5-carbamimidoilpiridin-2-il)pivalamida resultante se utiliza sin purificación adicional.

Método 17

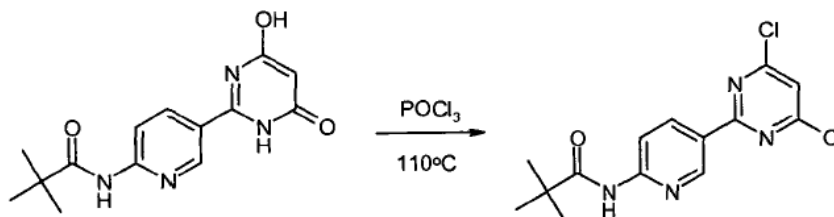
5 Síntesis de N-(5-(4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)piridin-2-il)pivalamida



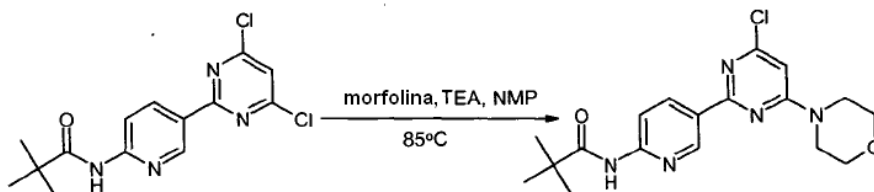
10 Una suspensión de metóxido de sodio (432 mg, 8.0 mmol), N-(5-carbamimidoilpiridin-2-il)pivalamida (880 mg, 4.0 mmol) y dimetilmalonato (457 μL , 4.0 mmol) en 15 mL de metanol se somete a reflujo a 82°C durante 14 horas. La suspensión resultante se disuelve en 15 mL de agua y se acidifica utilizando HCl 6M. El precipitado se filtra, se enjuaga con agua, se seca en aire/vacío y se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Método 18

Síntesis de N-(5-(4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)piridin-2-il)pivalamida



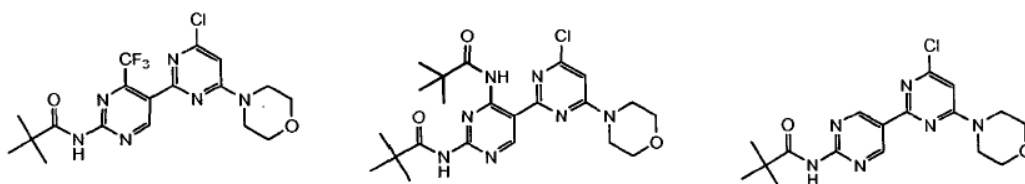
15 N-(5-(4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)piridina-2-il)pivalamida (907 mg, 3.14 mmol) se somete a reflujo en tricloruro de fosforilo (10 mL) durante 13 horas, se concentra y se purifica por cromatografía sobre SiO_2 .



20 Se agitan en NPM (10 mL) N-(5-(4,6-dicloropirimidin-2-il)piridina-2-il)pivalamida (975 mg, 3.0 mmol), morfolina (0.262 mL, 3.0 mmol) y trietilamina (502 mL, 3.6 mmol) durante 2 horas a 85°C. En ese momento la mezcla de reacción se somete a partición entre EtOAc (200 mL) y NaHCO_3 (saturado) (50 mL). La capa orgánica se separa, se lava con agua (30 mL), luego con salmuera (30 mL), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, concentra obteniéndose el producto deseado.

Métodos 19-21

Preparación de N-(4-cloro-6-morfolino-4'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidin-2'-il)pivalamida; N,N'-(4-cloro-6-morfolino-2,5'-bipirimidina-2',4'-diil)bis(2,2-dimetilpropanamida); y N-(4-cloro-6-morfolino-2,5'-bipirimidin-2'-il)pivalamida

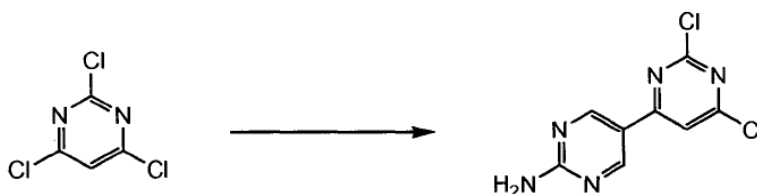


25

N-(4-cloro-6-morfolino-4'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidin-2'-il)-pivalamida, N,N'-(4-cloro-6-morfolino-2,5'-bipirimidina-2',4'-diil)bis(2,2-dimetil-propanamida), y N-(4-cloro-6-morfolino-2,5'-bipirimidin-2'-il)pivalamida se preparan de acuerdo con los métodos 16-18.

Método 22

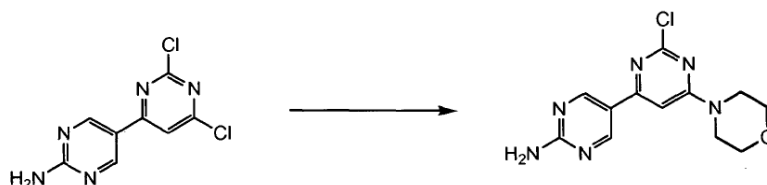
5 Síntesis de 2,6-dicloro-4,5'-bipirimidin-2'-amina



De acuerdo con el Método 5, la reacción de 2,4,6-tricloropirimidina con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina en la presencia de Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ en DME y 2 M Na₂CO₃ (3:1) dio 2,6-dicloro-4,5'-bipirimidin-2'-amina en 48% de rendimiento. LCMS (m/z): 241.1 (MH⁺), Rt 2.05 min.

10 Método 23

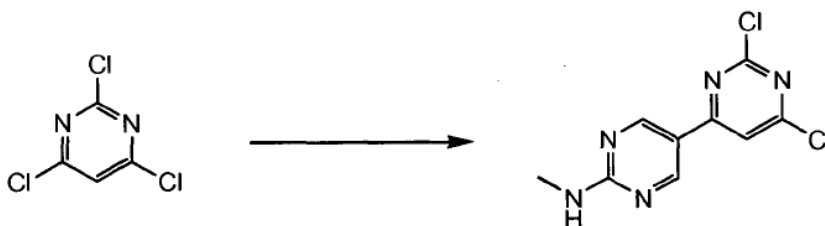
Síntesis de 2-cloro-6-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina



De acuerdo con el Método 6, la reacción de 2,6-dicloro-4,5'-bipirimidin-2'-amina con morfolina en acetonitrilo dio 2-cloro-6-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina. LCMS (m/z): 293.0 (MH⁺); Rt 1.92 min.

15 Método 24

Síntesis de 2,6-dicloro-N-metil-4,5'-bipirimidin-2'-amina

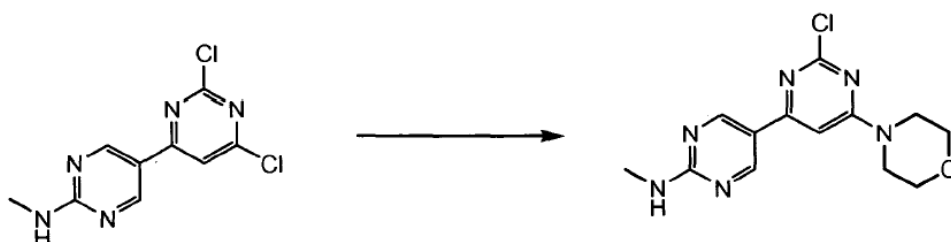


De acuerdo con el Método 5, la reacción de 2,4,6-tricloropirimidina con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina en la presencia de Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ en DME y 2 M Na₂CO₃ (3:1) dio 2,6-dicloro-N-metil-4,5'-bipirimidin-2'-amina.

20

Método 25

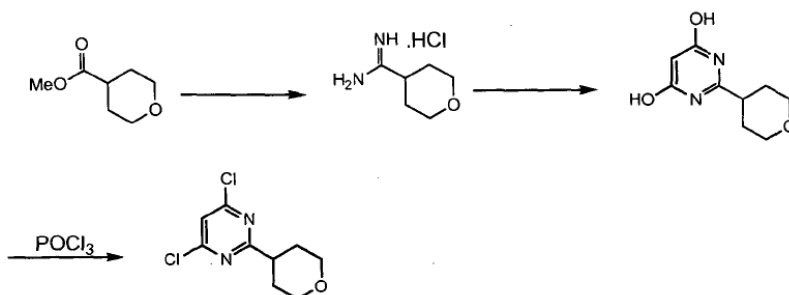
Síntesis de 2-cloro-N-metil-6-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina



De acuerdo con el Método 6, la reacción de 2,6-dicloro-N-metil-4,5'-bipirimidin-2'-amina con morfolina en acetonitrilo dio 2-cloro-N-metil-6-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina.

Método 26

Síntesis de 4,6-dicloro-2-(tetrahidro-2 H-piran-4-il)pirimidina



5

A una suspensión de cloruro de amonio (8.02 g, 150 mmol) en tolueno a 0°C se agregó trimetilaluminio en hexano (2 M, 75 mL, 150 mmol) durante 20 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 25 minutos, se agregó metil tetrahidro-2 H-piran-4-carboxilato (4.32 g, 30 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 18 horas a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se agregó metanol cuidadosamente. Después de agitar durante 20 minutos a 0°C, el precipitado blanco fue filtrado, lavado con metanol. El filtrado fue concentrado, tratado de nuevo con metanol y luego con metanol/DCM 1:1. El filtrado final fue concentrado y secado para dar tetrahidro-2 H-piran-4-carboximidamida en forma de su sal de HCl (4.68 g).

10

A una suspensión de hidruro de sodio (3.0 g, 60% en aceite, 75 mmol) en hexano (4 mL) se agregó etanol (60 mL) lentamente a temperatura ambiente. Después de 30 minutos a temperatura ambiente se agregó malonato de dietilo (4 g, 25 mmol), seguido por tetrahidro-2H-piran-4-carboximidamida-HCl (4.12 g, 25 mmol). La mezcla fue calentada a 90°C durante la noche. Se agregaron tamices moleculares (2.5 g) y se agregó etanol adicional para ayudar con la agitación. La reacción fue calentada a 90°C durante 4 días. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y filtrada a través de Celite. El filtrado fue eliminado en vacuo para dar 2-(tetrahidro-2 H-piran-4-il)pirimidina-4,6-diol en forma de un sólido, el cual fue utilizado para la siguiente etapa sin purificación adicional.

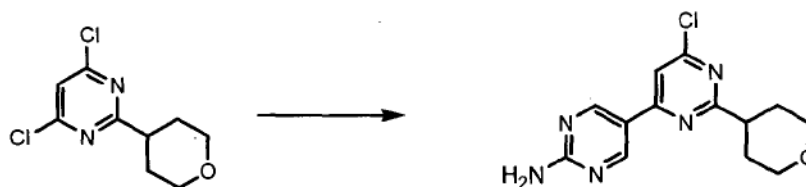
15

Una mezcla de 2-(tetrahidro-2 H-piran-4-il)pirimidina-4,6-diol (1 equivalente), POCl₃ (40 equivalentes) y unas pocas gotas de DMF fue calentada a 115°C durante 4 horas, y luego enfriada hasta temperatura ambiente. Se eliminó el exceso de POCl₃ para dar un semisólido. El sólido fue enfriado y tratado con acetato de etilo/hexano (1:1) y se agregó bicarbonato de sodio acuoso cuidadosamente hasta hacerlo básico. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo/hexano (1:1). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas para dar 4,6-dicloro-2-(tetrahidro-2 H-piran-4-il)pirimidina (2.49 g, 43%).

25

Método 27

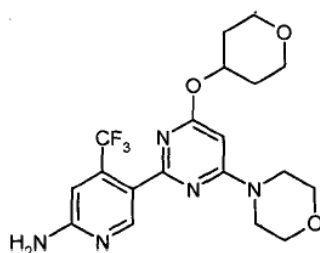
Síntesis de 6-cloro-2-(tetrahidro-2 H-piran-4-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina



Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(tetrahidro-2 H-piran-4-il)pirimidina (300 mg, 1.29 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (300 mg, 1.35 mmol) en THF (12 mL) y carbonato de sodio 2M (4 mL) se purgó con argón. A la mezcla se agregó Pd(dppf)Cl₂-DCM (124 mg, 0.154 mmol). La mezcla fue calentada a 70°C durante 2 horas. Se eliminó el solvente. El residuo fue disuelto en acetato de etilo y metanol (50 mL de cada uno). La mezcla fue filtrada para eliminar el sólido. El filtrado fue concentrado y purificado sobre HPLC para dar 6-cloro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina como su sal de TFA (114 mg, 22%). LCMS (m/z): 292.0 (MH⁺). Rt: 2.04 min.

35 Ejemplo 1

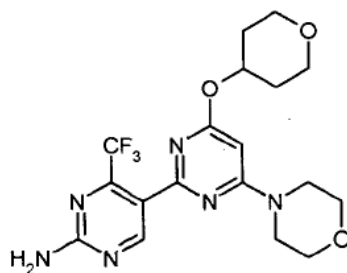
Preparación de 5-(4-morfolino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina



- 5 Una mezcla de 2-cloro-4-morfolino-6-(tetrahidro-3 H-piran-4-iloxi)pirimidina (preparada como en el Método 2, 15 mg, 0.05 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-4-(trifluorometil)-2-piridilamina (preparada como en los Métodos 7 y 8, 43 mg, 0.15 mmol) y Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (4.1 mg, 0.005 mmol) en DME: Na₂CO₃ 2 M (3:1, 1 mL) se calentó bajo irradiación con microondas durante 15 minutos a 120°C (absorción normal, tiempo de sostenimiento fijo). La mezcla de reacción fue sometida a partición entre EtOAc (50 mL) y H₂O (10 mL); la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (7 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, concentró y purificó directamente por HPLC en fase reversa. Por liofilización, se obtuvo la sal de TFA de 5-(4-morfolino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina en forma de un sólido blanco (9.4 mg, 44%). LC-MS (m/z): 426.1 (MH⁺). Rt: 2.55 min.

10 Ejemplo 2

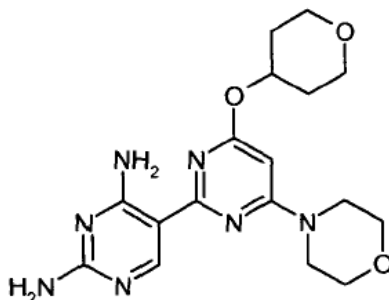
Preparación de 4-morfolino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-4'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidin-2'-amina



- 15 De acuerdo con el Ejemplo 1, la reacción de acoplamiento de 2-cloro-4-morfolino-6-(tetrahidro-2 H-piran-4-iloxi)pirimidina con 5-(4,4,5,5-tetrametil-(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-4-(trifluorometil)pirimidina-2-ilamina produjo, por purificación por HPLC en fase reversa, la sal de TFA de 4-morfolino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-4'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidin-2'-amina en forma de un sólido blanco (23.0 mg, 99%); LCMS (m/z): 427.1 (MH⁺). Rt: 3.24 min.

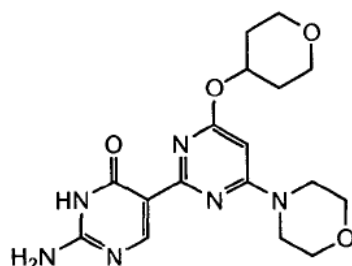
Ejemplo 3

Preparación de 4-morfolino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-2,5'-bipirimidina-2',4'-diamina



- 20 De acuerdo con el Ejemplo 1, la reacción de acoplamiento de 2-cloro-4-morfolino-6-(tetrahidro-2 H-piran-4-iloxi)pirimidina con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2,4-diamina produjo, por purificación por HPLC en fase reversa y liofilización, la sal de TFA de 4-morfolino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-2,5'-bipirimidina-2',4'-diamina en forma de un sólido blanco (18.7 mg, 100%). LCMS (m/z): 374.1 (MH⁺). Rt: 2.16 min.

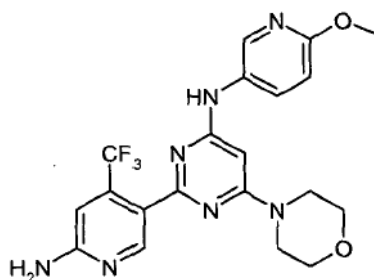
- 25 **Ejemplo 4 Preparación de 2-amino-5-(4-morfolino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona**



De acuerdo con el Ejemplo 1 la reacción de 2-cloro-4-morfolino-6-(tetrahydro-2 H-piran-4-iloxi)pirimidina (20 mg, 0.067 mmol) con 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))pirimidina-2-ilamina (50 mg, 0.200 mmol) produjo 4'-metoxi-4-morfolino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-2,5'-bipirimidin-2'-amina. El producto crudo fue tratado con morfolina (0.058 mL, 0.667 mmol) en NMP (2 mL) y se calentó bajo irradiación por microondas (absorción alta, tiempo de sostenimiento fijo) durante 60 minutos a 200°C. Se agregó morfolina adicional (0.058 mL, 0.667 mmol) y la solución se calentó a 200°C bajo irradiación de microondas durante otros 30 minutos, y luego 60 minutos a 210°C. Por enfriamiento el material fue purificado directamente por HPLC en fase reversa. Después de la liofilización, se obtuvo la sal de TFA del 2-amino-5-(4-morfolino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blancuzco (17.1 mg, 68%), LCMS (m/z): 375.1 (MH⁺). Rt: 1.74 min.

Ejemplo 5

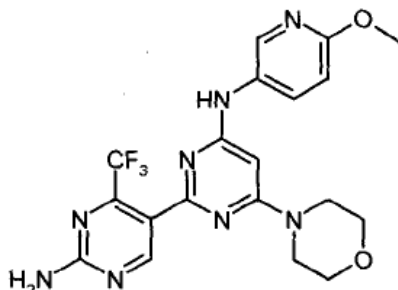
Preparación de 2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-amina



De acuerdo con el Ejemplo 1 la reacción de Suzuki de 2-cloro- N-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-amina y 5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-4-(trifluorometil)-2-piridilamina produjo, por purificación por HPLC en fase reversa y liofilización, la sal de bis TFA de 2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-amina en forma de un sólido blanco (13.1 mg, 47%); LCMS (m/z): 448.1 (MH⁺). Rt: 2.30 min.

Ejemplo 6

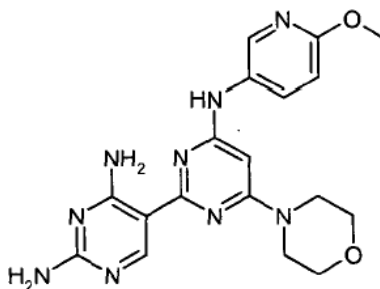
Preparación de N4-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolino-4'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidina-2',4-diamina



De acuerdo con el Ejemplo 1, la reacción de 2-cloro- N-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-amina con 5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-4-(trifluorometil)pirimidina-2-ilamina, por purificación por HPLC en fase reversa y liofilización, dio la sal bis-TFA de N4-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolino-4'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidina-2',4-diamina en forma de un sólido blanco (15.1 mg, 54%), LCMS (m/z): 449.1 (MH⁺). Rt: 2.52 min.

Ejemplo 7

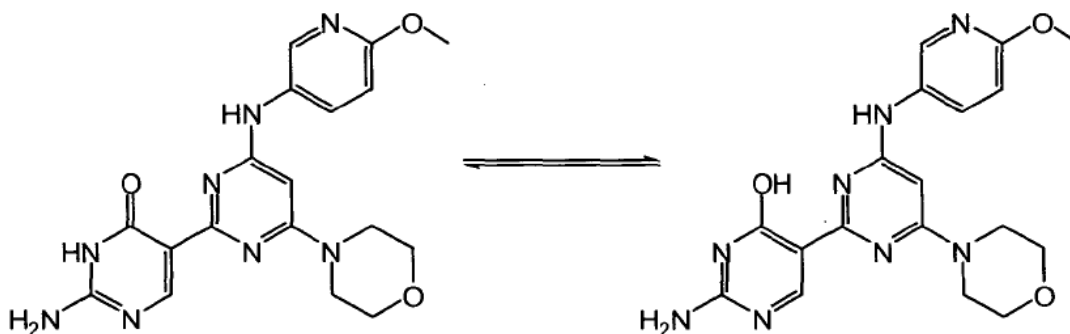
Preparación de N4-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolino-2,5'-bipirimidina-2',4,4'-triamina



De acuerdo con el Ejemplo 1, la reacción de 2-cloro- N-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-amina con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2,4-diamina, por purificación por HPLC en fase reversa y liofilización, dio la sal bis-TFA de N4-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolino-2,5'-bipirimidina-2',4,4'-triamina en forma de un sólido blanco (24.2 mg, 98%), LCMS (m/z): 396.1 (MH⁺). Rt: 2.14 min.

Ejemplo 8

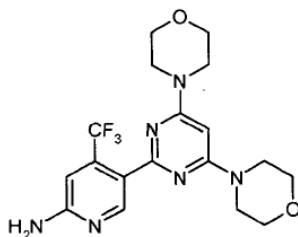
Preparación de 2-amino-5-(4-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-6-morfolinopirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona



De acuerdo con el Ejemplo 1, la reacción de 2-cloro- N-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-amina (40 mg, 0.124 mmol) con 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))pirimidina-2-ilamina (94 mg, 0.372 mmol) dio 4'-metoxi- N4-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolino-2,5'-bipirimidina-2',4-diamina. Una mezcla de 4'-metoxi- N4-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolino-2,5'-bipirimidina-2',4-diamina y morfolina (0.108 mL, 1.24 mmol) en N-metilpirrolidiona (2 mL) fue calentada bajo irradiación por microondas (alta absorción, tiempo de sostenimiento fijo) durante 20 minutos a 200°C. Se agregó morfolina adicional (0.108 mL, 1.24 mmol) y la solución se calentó a 200°C bajo irradiación con microondas durante otros 50 minutos. Se agregó otra porción de morfolina (0.108 mL, 1.24 mmol) y la mezcla se calentó a 200°C bajo irradiación con microondas durante 90 minutos. Por enfriamiento el material fue purificado directamente por HPLC en fase reversa. Después de la liofilización, se aisló la sal de bis-TFA de 2-amino-5-(4-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-6-morfolinopirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blancuzco (24.6 mg, 50%); LCMS (m/z): 397.1 (MH⁺). Rt: 1.92 min.

20 Ejemplo 10

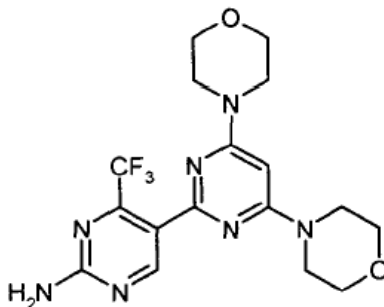
Preparación de 5-(4,6-dimorfolinopirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina



De acuerdo con el Ejemplo 1, la reacción de 4,6-dimorfolino-2-cloropirimidina con 5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-4-(trifluorometil)-2-piridilamina y la sal bis-TFA de 5-(4,6-dimorfolinopirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina en forma de un sólido blanco (68%); LCMS (m/z): 411.0 (MH⁺). Rt: 2.10 min.

Ejemplo 11

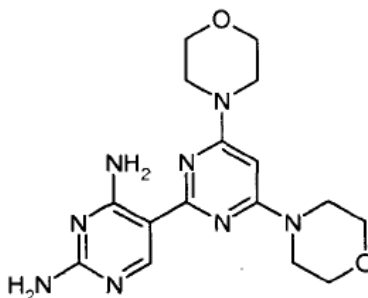
Preparación de 4,6-dimorfolino-4'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidin-2'-amina



5 De acuerdo con el Ejemplo 1, la reacción de 4,6-dimorfolino-2-cloropirimidina y 5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-4-(trifluorometil)pirimidina-2-ilamina produjo la sal bis-TFA de 4,6-dimorfolino-4'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidin-2'-amina en forma de un sólido blanco (40%): LCMS (m/z): 412.0 (MH⁺). Rt: 2.28 min.

Ejemplo 12

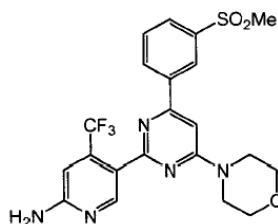
Preparación de 4,6-dimorfolino-2,5'-bipirimidina-2',4'-diamina



10 De acuerdo con el Ejemplo 1, la reacción de 4,6-dimorfolino-2-cloropirimidina y 5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))pirimidina-2,4-diamina dio la sal bis-TFA de 4,6-dimorfolino-2,5'-bipirimidina-2',4'-diamina en forma de un sólido blanco (43%): LCMS (m/z): 359.0 (MH⁺). Rt: 1.96 min.

Ejemplo 13

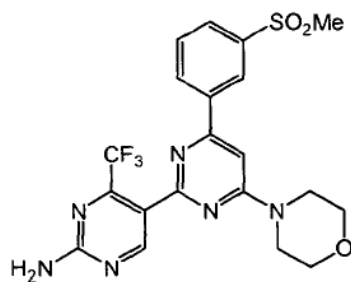
Preparación de 5-(4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-6-morfolino pirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina



15 De acuerdo con el Ejemplo 1, la reacción de acoplamiento de 4-(2-Cloro-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-il)morfolina con 5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-4-(trifluorometil)-2-piridilamina (irradiación con microondas a 120°C durante 15 minutos dos veces) y purificación por HPLC preparativa en fase reversa, produjo la sal de TFA de 5-(4-(3-(metilsulfonyl) fenil)-6-morfolinopirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (20%). LCMS (m/z): 479.9(M⁺). Rt = 2.50 min.

20 Ejemplo 14

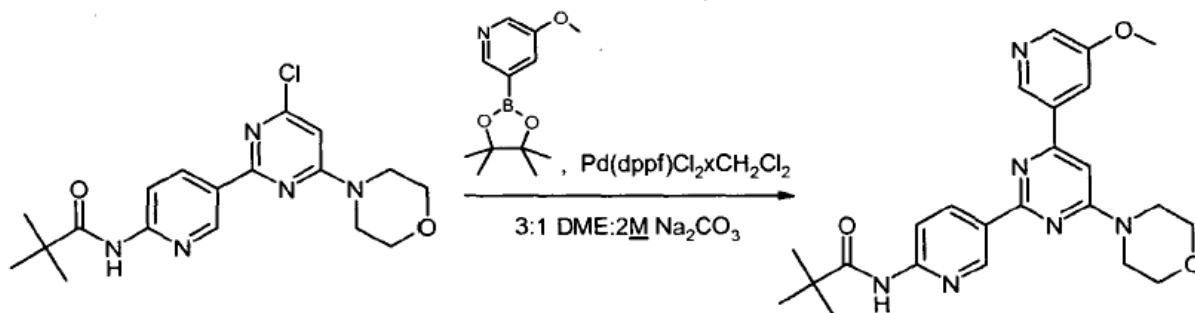
Preparación de 4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-6-morfolino-4'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidin-2'-amina



- 5 De acuerdo con el Ejemplo 1, la reacción de acoplamiento de 4-(2-Cloro-6-(3-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-4-il)morfolina con 5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-4-(trifluorometil)pirimidina-2-ilamina (irradiación con microondas a 120 °C durante 15 minutos) y purificación por HPLC preparativa en fase reversa, produjo la sal de TFA de 4-(3-(metilsulfonyl) fenil)-6-morfolino-4'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidin-2'-amina (10%). LCMS (m/z): 480.9(M+). Rt = 3.29 min.

Ejemplo 15

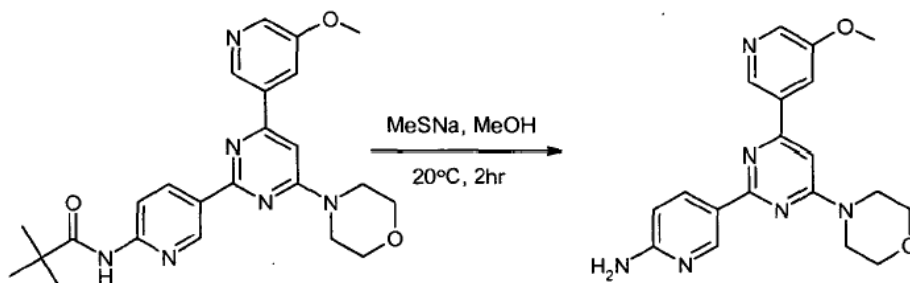
Preparación de N-(5-(4-(5-metoxipiridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-2-il)piridin-2-il)pivalamida



- 10 Una mezcla de N-(5-(4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)piridina-2-il)pivalamida (50 mg, 0.133 mmol), 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (94 mg, 0.399 mmol) y Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (16 mg, 0.020 mmol) en 2 mL de dimetoxietano: Na₂CO₃ 2 M (3:1) se calienta bajo irradiación con microondas durante 15 minutos a 130°C (absorción normal, tiempo de sostenimiento fijo). La mezcla de reacción se somete a partición entre EtOAc (50 mL) y H₂O (10 mL), la capa orgánica se separa, se lava con salmuera (7 mL), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra.
- 15 El residuo así obtenido se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 16

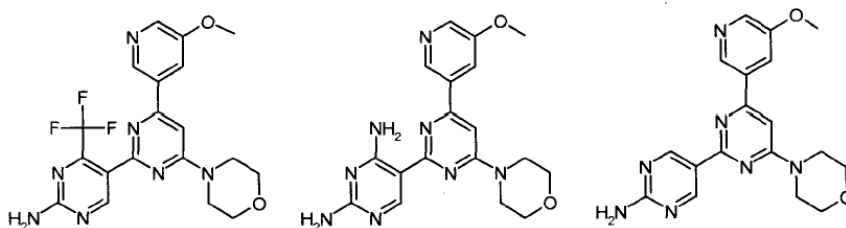
Preparación de 5-(4-(5-metoxipiridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-2-il)piridin-2-amina



- 20 El grupo protector pivaloilo se escinde utilizando metanotiolato de sodio en metanol. El producto resultante se purifica por HPLC en fase reversa y se liofiliza para dar 5-(4-(5-metoxipiridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-2-il)piridin-2-amina.

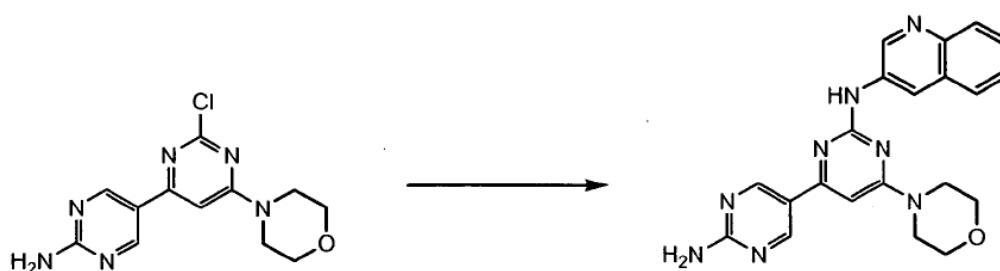
Los siguientes compuestos pueden ser sintetizados a partir de los intermedios descritos en los Métodos 19-21 y del 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina disponible comercialmente a través de reacción de acoplamiento de Suzuki con base en el procedimiento anterior: 4-(5-metoxipiridin-3-il)-6-morfolino-4'-(trifluorometil)-

2,5'-bipirimidin-2'-amina, 4-(5-metoxipiridin-3-il)-6-morfolino-2,5'-bipirimidina-2',4'-diamina, 4-(5-metoxipiridin-3-il)-6-morfolino-2,5'-bipirimidin-2'-amina



Ejemplo 17

5 Preparación de 6-morfolino-N²-(quinolin-3-il)-4,5'-bipirimidina-2,2'-diamina

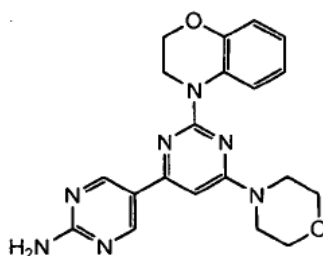


10 Una mezcla de 2-cloro-6-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina (10 mg), 3-amino-quinolina (9.8 mg), Pd(OAc)₂ (1.5 mg), BINAP (6.3 mg), y carbonato de cesio (15.5 mg) en THF (1 mL) se calentó en un microondas a 110°C durante 10 minutos. El producto crudo fue filtrado y concentrado bajo presión reducida. El producto fue purificado por HPLC preparativa para dar 6-morfolino-N²-(quinolin-3-il)-4,5'-bipirimidina-2,2'-diamina. LCMS (m/z): 401.0 (MH⁺). Rt = 1.83 min.

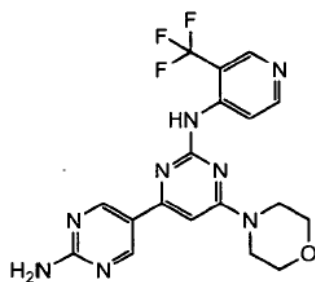
Ejemplos 18-24

De acuerdo con el Ejemplo 17, la reacción de 2-cloro-6-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina con diferentes aminas produjo los siguientes compuestos:

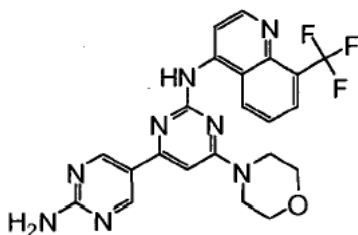
15 **Ejemplo 18:** 2-(2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)-6-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina. LCMS (m/z): 392.3 (MH⁺). Rt = 1.95 min.



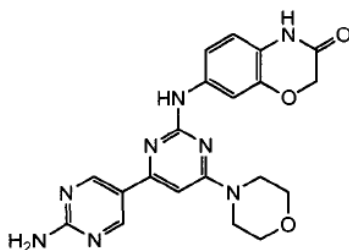
Ejemplo 19: 6-morfolino-N²-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-4,5'-bipirimidina-2,2'-diamina. LCMS (m/z): 419.1 (MH⁺). Rt = 1.83 min.



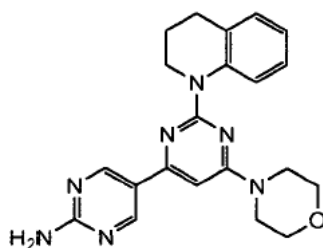
Ejemplo 20: 7-(2'-amino-6-morfolino-4,5'-bipirimidin-2-ilamino)-2 H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4 H)-ona. LCMS (m/z): 421.1 (MH⁺). Rt = 1.70 min.



5 **Ejemplo 21:** 6-morfolino- N²-(8-(trifluorometil)quinolin-4-il)-4,5'-bi-pirimidina-2,2'-diamina. LCMS (m/z): 469.1(MH⁺). Rt = 2.09 min.

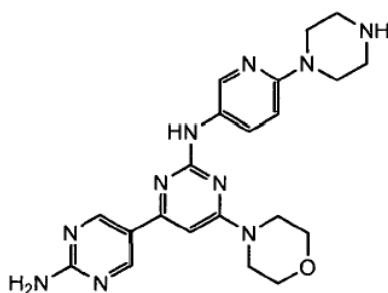


Ejemplo 22: 2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina. LCMS (m/z): 390.1 (MH⁺). Rt = 2.09 min.

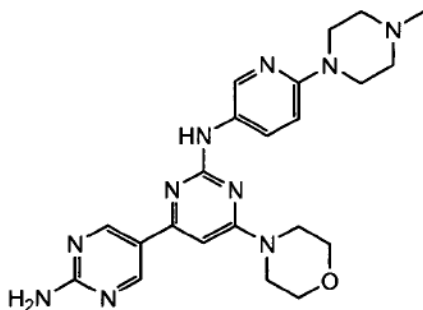


10

Ejemplo 23: 6-morfolino- N²-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-4,5'-bipirimidina-2,2'-diamina. LCMS (m/z): 435.1 (MH⁺). Rt = 1.50 min.

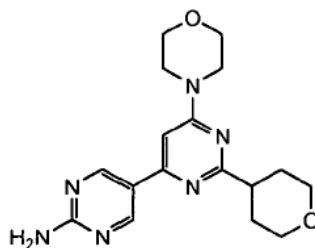


Ejemplo 24: N²-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-morfolino-4,5'-bipirimidina-2,2'-diamina. LCMS (m/z): 449.1 (MH⁺). Rt = 1.52 min.



Ejemplo 25

- 5 Preparación de 6-morfolino-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

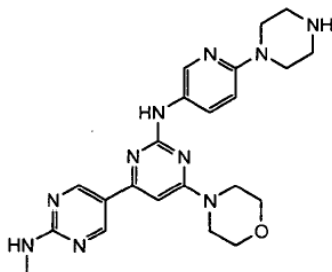


- 10 Una mezcla de 6-morfolino-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina (10 mg, 0.0343 mmol), morfolina (24 mg, 8 equiv, 0.274 mmol) en NMP (0.55 mL) fue calentada a 150°C durante 10 minutos en un microondas. La mezcla fue purificada sobre HPLC para dar 6-morfolino-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina. LCMS (m/z): 343.1 (MH⁺). Rt: 1.62 min.

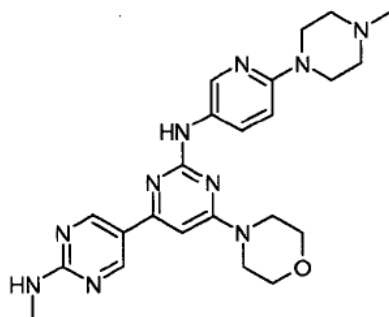
Ejemplos 26-33

De acuerdo con el Ejemplo 17, la reacción de 2-cloro-N-metil-6-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina con diferentes aminas produjo los siguientes compuestos:

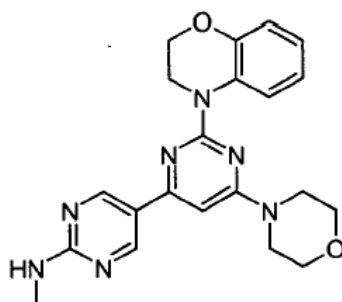
- 15 **Ejemplo 26:** N²-metil-6-morfolino- N2-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-4,5'-bipirimidina-2,2'-diamina. LC MS (m/z): 449.2 (MH⁺). Rt = 1.61 min.



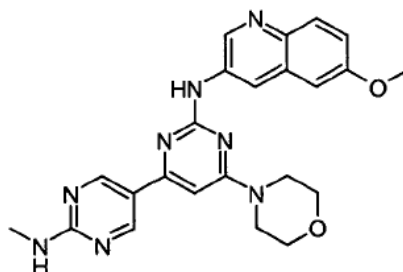
Ejemplo 27: N²-metil-N²-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-6-morfolino-4,5'-bipirimidina-2,2'-diamina. LC MS (m/z): 463.2 (MH⁺). Rt = 1.62 min.



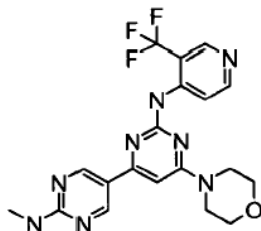
Ejemplo 28: 2-(2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)-N-metil-6-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina. LCMS (m/z): 406.1 (MH⁺). Rt = 2.30 min.



5 **Ejemplo 29:** N²-(6-metoxiquinolin-3-il)-N²'-metil-6-morfolino-4,5'-bipirimidina-2,2'-diamina. LCMS (m/z): 445.5 (MH⁺). Rt = 2.01 min.

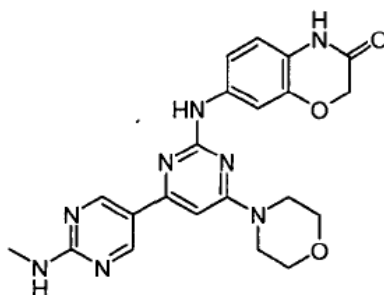


Ejemplo 30: N²'-metil-6-morfolino-N²-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-4,5'-bipirimidina-2,2'-diamina. LCMS (m/z): 433.1 (MH⁺). Rt = 1.95 min.

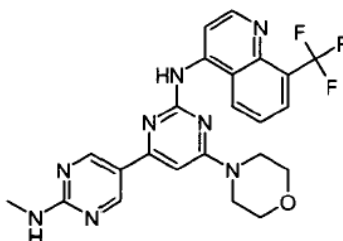


10

Ejemplo 31: 7-(2'-(metilamino)-6-morfolino-4,5'-bipirimidin-2-ilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona. LCMS (m/z): 435.1 (MH⁺). Rt = 1.86 min.



Ejemplo 32: N²-metil-6-morfolino-N2-(8-(trifluorometil)quinolin-4-il)-4,5'-bipirimidina-2,2'-diamina. LCMS (m/z): 483.1 (MH⁺). Rt = 2.21 min.



5 **Ejemplo 33:** 2-(3,4-dihidroquinolin-1(2 H)-il)- N-metil-6-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina. LCMS (m/z): 404.2 (MH⁺). Rt = 2.27min.

Ejemplo 34

Pruebas de selección de actividad biológica

10 Cada uno de los compuestos de los Ejemplos 1-33 fueron seleccionados en cuanto a su actividad biológica de acuerdo con el Método Biológico 1 (más abajo), y exhibieron un valor de IC₅₀ de menos de aproximadamente 25 μM con respecto a la inhibición de PI3K. Los compuestos de muchos de los Ejemplos exhibieron valores de IC₅₀ de menos de aproximadamente 10 μM, y menos de aproximadamente 1 μM, y aún menos de aproximadamente 0.1 μM con respecto a la inhibición de PI3K. Por esta razón, cada uno de los compuestos se prefiere individualmente y se prefiere como miembro de un grupo.

15 Método Biológico 1:

Ensayos de fosforilación

Ensayo 1: Ensayo en fase de solución homogénea

20 Los compuestos que se van a probar se disuelven en DMSO y se distribuyen directamente placas instantáneas de 384 pozos a 1.25 μL por pozo. Para iniciar la reacción, se agregan 20 μL de PI3 quinasa 6 nM en cada pozo seguido por 20 μL de ATP 400 nM que contiene una trazas de ATP radiomarcado y 1-alfa-fosfatidilinositol (PI) 900 nM. Las placas se centrifugan rápidamente para eliminar cualquier brecha de aire. La reacción se lleva a cabo durante 15 minutos y luego se detiene mediante la adición de 20 μL de EDTA 100 mM. La reacción detenida se incuba durante la noche a temperatura ambiente y se permite que la sustancia lipídica se enlace por interacción hidrófoba con la superficie de la placa. El líquido en los pozos se elimina por un lavado, y el sustrato marcado se detecta con conteo de centelleo.

25

Ensayo 2: Ensayo de fase sólida en una etapa

Este método es similar al Ensayo 1 excepto que el sustrato lipídico (1-alfa-fosfatidilinositol (PI)) se disuelve primero en un regulador que se usa como 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. El sustrato no enlazado se elimina por lavado. En el día de la prueba, se agregan 20 μL de PI3 quinasa 6 nM en cada pozo seguida por 20 μL de ATP 400 nM que contiene trazas de ATP radiomarcado. Los compuestos se agregan juntos con la enzima y el ATP a las placas recubiertas con lípido. Las placas se centrifugan brevemente para eliminar brechas de aire. La reacción se lleva a cabo durante dos a tres horas. La reacción se detiene mediante la adición de 20 μL de EDTA 100 mM o por lavado inmediato de la placa. El sustrato lipídico fosforilado se detecta por recuento de centelleo.

30

35

Ensayo 3: Ensayo de caída de ATP

5 Los compuestos que se van a probar se disuelven en DMSO y se distribuyen directamente en una placa negra de 384 pozos a 1.25 μ L por pozo. Para iniciar la reacción, se agregan 25 μ L de PI3 quinasa 10 nM y 1-alfa fosfatidilinositol (PI) 5 mg/mL en cada pozo seguidos por 25 μ L de ATP 2 μ M. La reacción se lleva a cabo hasta que se haya consumido aproximadamente el 50% de la ATP, y luego se detiene mediante la adición de 25 μ L de solución KinaseGlo. La reacción detenida se incuba durante 5 minutos y el ATP restante se detecta entonces mediante luminiscencia.

Método Biológico 2:

Pruebas de pSer⁴⁷³ para monitorear la ruta de PI3K

10 En este método, se describe un ensayo para medir el estado de pSer⁴⁷³-Akt mediado por PI3K después del tratamiento con compuestos inhibidores representativos de las presentes realizaciones.

Células A2780 fueron cultivadas en DMEM suplementado con FBS al 10%, L-glutamina, piruvato de sodio y antibióticos. Las células fueron sembradas en el mismo medio a una densidad de 15,000 células por pozo en placas de cultivo de tejidos de 96 pozos, con los pozos externos vacíos, y se dejaron adherir durante la noche.

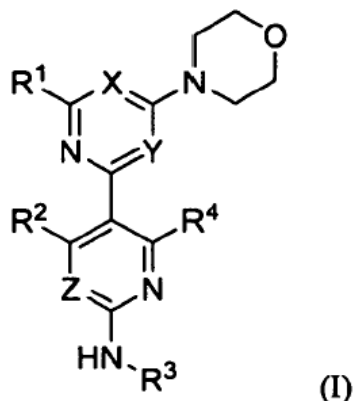
15 Los compuestos de prueba suministrados en DMSO fueron diluidos adicionalmente en DMSO a 500 veces las concentraciones deseadas finales antes de la dilución en medios de cultivo a 2 veces las concentraciones finales. Se agregaron volúmenes iguales de 2x de los compuestos a las células en las 96 placas y se incubaron a 37°C durante una hora. El medio y los compuestos fueron eliminados entonces, se helaron las placas y las células se sometieron a lisis en un regulador de lisis (1 150 mM NaCl, 20 mM Tris pH 7.5, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1% Triton X-100) suplementado con fosfato e inhibidores de proteasa. Después de una mezcla exhaustiva, los lisados fueron transferidos a placas de pSer⁴⁷³Akt y Akt total de Meso Scale Discovery (MSD), y se incubaron durante la noche con agitación a 4°C. Las placas fueron lavadas una vez con regulador de lavado MSD y los analitos capturados fueron detectados con anticuerpos secundarios. Después de la incubación con el anticuerpo secundario a temperatura ambiente durante 1-2 horas, las placas fueron lavadas de nuevo y se agregó Regulador de Lectura T de concentración 1.5x (MSD) a los pozos.

Los ensayos fueron leídos en un instrumento SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery). Las proporciones de las señales de pSer⁴⁷³ Akt y Akt total fueron utilizadas para corregir cualquier variabilidad y se calculó el porcentaje de inhibición de pSer⁴⁷³ Akt de la señal total vista en las células tratadas con el compuesto versus DMSO solo y se utilizaron para determinar los valores EC₅₀ para cada compuesto.

30 Mientras que se han ilustrado y descrito realizaciones ilustrativas, será evidente que pueden hacerse diversos cambios dentro de las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptables de los mismos,



5 en donde,

X es N y Y es CR⁵, o Y es N y X es CR⁵;

Z es N o CR⁶;

10 R¹ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfóxido, sulfóxido sustituido, sulfonilamino, sulfonilamino sustituido, sulfoniloxi, sulfoniloxi sustituido, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, con la condición de que cuando X es N, R¹ no es morfolino;

20 R² y R⁴, son seleccionados cada uno independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido;

25 R³ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, -CO-R^{3a}, alquilo sustituido, un cicloalquilo de tres a siete miembros o un anillo cicloalquilo sustituido de tres a siete miembros, y un heterociclilo de cuatro a siete miembros o un anillo heterociclilo sustituido de cuatro a siete miembros; y

R^{3a} se selecciona del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y alquilamino; y

30 R⁵ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, amino, amino sustituido, alquilo, alquilo sustituido, -COR^{5a}, y NR^{5a}COR^{5b}, en donde R^{5a}, y R^{5b} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, y alquilo sustituido o no sustituido; y

35 R⁶ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C1-3 alquilo, alquilo C1-C3 sustituido, metoxi, trifluorometilo, cicloalquilo, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminosulfonilo, carboxilo, carboxil éster, ciano, halo, hidroxilo, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfóxido, sulfóxido sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol y metiltio donde alquil donde se menciona tiene 1 a 10 átomos de carbono y donde alquenilo y alquinilo donde se menciona tiene 2 a 6 átomos de carbono.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en donde Y es N y X es CR⁵.

3. Un compuesto de la reivindicación 2 en donde Z es N.

4. Un compuesto de la reivindicación 2 en donde Z es CR⁶.
5. Un compuesto de la reivindicación 2 en donde R¹ se selecciona del grupo consistente de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino y amino sustituido.
6. Un compuesto de la reivindicación 5 en donde R¹ se selecciona del grupo consistente de morfolino, tetrahidropiranioloxi y metoxipiridinilamino, con la condición de que cuando X es N, R¹ no es morfolino.
7. Un compuesto de la reivindicación 1 en donde R¹ se selecciona del grupo consistente de -CO₂R^{1a}, -NR^{1a}R^{1b}, -NR^{1a}SO₂R^{1b}, -SOR^{1a}, -SO₂R^{1a}, y -SO₂NR^{1a}R^{1b}, en donde R^{1a}, y R^{1b} se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido y no sustituido, heteroarilo sustituido y no sustituido, heterociclilo sustituido y no sustituido, y cicloalquil sustituido y no sustituido.
8. Un compuesto de la reivindicación 2 en donde R² se selecciona del grupo consistente de trifluorometilo, amino y oxo.
9. Un compuesto de la reivindicación 2 en donde R³ es hidrógeno.
10. Un compuesto de la reivindicación 2 en donde R⁴ es hidrógeno.
11. Un compuesto de la reivindicación 2 en donde R⁵ es hidrógeno.
12. Un compuesto de la reivindicación 2 en donde R⁶ es hidrógeno.
13. Un compuesto de la reivindicación 2 seleccionados del grupo consistente de 5-(4-morfolino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina, 4-morfolino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-4'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidin-2'-amina, 4-morfolino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-2,5'-bipirimidina-2',4'-diamina, 2-amino-5-(4-morfolino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-amina, N4-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolino-4'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidina-2',4'-diamina, N4-(6-metoxipiridin-3-il)-6-morfolino-2,5'-bipirimidina-2',4,4'-triamina, 2-amino-5-(4-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-6-morfolinopirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona, 5-(4,6-dimorfolino-pirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina, 4,6-dimorfolino-4'-(trifluorometil)-2,5'-bipirimidin-2'-amina, 4,6-dimorfolino-2,5'-bipirimidina-2',4'-diamina, y los estereoisómeros, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
14. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, de la Fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
15. La composición de la reivindicación 14 que comprende adicionalmente al menos un agente adicional para el tratamiento de cáncer.
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para uso en el tratamiento de un trastorno de cáncer.
17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para uso como un agente terapéutico.
18. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para uso en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una condición de enfermedad seleccionado del grupo consistente de una enfermedad de cáncer, una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, una enfermedad alérgica, una enfermedad autoinmune y una enfermedad cardiovascular.