

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 692**

51 Int. Cl.:
C07D 239/42 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08776183 .9**
96 Fecha de presentación: **08.07.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2176238**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2010**

54 Título: **Derivados de morfolino pirimidina usados en enfermedades relacionadas con mTOR quinasa y/o PI3K**

30 Prioridad:
09.07.2007 US 948539 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.07.2012

73 Titular/es:
AstraZeneca AB
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:
PIKE, Kurt Gordon

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 385 692 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de morfolino pirimidina usados en enfermedades relacionadas con mTOR quinasa y/o PI3K

5 La presente invención se refiere a compuestos de morfolino pirimidina, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer, y particularmente en una enfermedad mediada por una mTOR quinasa y/o una o más enzimas PI3K.

10 Se sabe ahora que la desregulación de oncogenes y genes supresores de tumores contribuye con la formación de tumores malignos, por ejemplo mediante el aumento de la proliferación celular o el aumento de la supervivencia celular. También se sabe que las vías de señalización mediadas por las familias PI3K/mTOR juegan un papel fundamental en distintos procesos celulares, incluidas la proliferación y supervivencia, y la desregulación de estas vías constituye un factor causante en una amplia gama de cánceres humanos y otras enfermedades.

15 El objetivo mamífero del antibiótico macrólido rapamicina (sirolimus) es la enzima mTOR. Esta enzima pertenece a la familia de proteína quinasa relacionada con la fosfatidilinositol (PI) quinasa, (PIKK), que también incluye ATM, ATR, DNA-PK y hSMG-1. La mTOR, al igual que otros integrantes de la familia PIKK, no posee actividad lípido quinasa detectable, pero en cambio presenta funciones de serina/treonina quinasa. Gran parte del conocimiento que se tiene sobre la señalización de la mTOR se basa en el uso de rapamicina. La rapamicina se une en primer lugar a la proteína de unión a la inmunofilina FK506 de 12 kDa (FKBP12) y este complejo inhibe la señalización de la mTOR (Tee and Blenis, *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2005, 16, 29-37). La proteína mTOR consiste en un dominio quinasa catalítico, un dominio de unión a FKBP12-rapamicina (FRB), un dominio represor putativo cerca del extremo C y hasta 20 motivos HEAT repetidos en tándem en el extremo N, así como también un dominio FRAP-ATM-TRRAP (FAT) y FAT en el extremo C (Huang and Houghton, *Current Opinion in Pharmacology*, 2003, 3, 371-377).

25 La mTOR quinasa es un regulador clave del crecimiento celular y se ha demostrado que regula una amplia gama de funciones celulares, como la traducción, transcripción, recambio de ARNm, estabilidad proteica, reorganización citoesquelética y autofagia (Jacinto and Hall; *Nature Reviews Molecular and Cell Biology*, 2005, 4, 117-126). La mTOR quinasa integra señales de factores del crecimiento (como el factor de crecimiento de la insulina o similar a la insulina) y nutrientes (tales como aminoácidos y glucosa) para regular el crecimiento celular. La mTOR quinasa es activada por factores del crecimiento a través de la vía PI3K-Akt. La función mayormente descrita de la mTOR quinasa en células de mamíferos es la regulación de la traducción a través de dos vías, a saber, la activación de S6K1 ribosómica para mejorar la traducción de los ARNm que presentan un trazo de oligopirimidina en la región 5' terminal (TOP) y la supresión de 4E-BP1 para permitir la traducción de ARNm dependiente de CAP.

35 Generalmente, los investigadores han explorado las funciones fisiológicas y patológicas de la mTOR mediante la inhibición con rapamicina y análogos de rapamicina relacionados en base a su especificidad para la mTOR como objetivo intracelular. Sin embargo, datos recientes sugieren que la rapamicina exhibe acciones inhibitorias variables sobre las funciones de señalización de la mTOR, lo que sugiere que la inhibición directa del dominio de la mTOR quinasa puede exhibir actividades anti-cáncer sustantivamente mayores que las alcanzadas con la rapamicina (Edinger *et al.*, *Cancer Research*, 2003, 63, 8451-8460). Por este motivo, los inhibidores potentes y selectivos de la actividad de la mTOR quinasa serían de utilidad para poder comprender más cabalmente la función de la mTOR quinasa y así obtener agentes terapéuticos útiles.

40 Existe ahora considerable evidencia que indica que las vías corriente arriba de mTOR, tal como la vía de la PI3K, a menudo se activan en el cáncer (Vivanco and Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2, 489-501; Bjornsti y Houghton, *Nature Reviews Cancer*, 2004, 4, 335-348; Inoki *et al.*, *Nature Genetics*, 2005, 37, 19-24). Por ejemplo, los componentes de la vía de la PI3K que mutan en distintos tumores humanos incluyen mutaciones activantes de receptores de factores de crecimiento y la amplificación y/o sobreexpresión de PI3K y Akt.

45 Además, existe evidencia de que la proliferación celular endotelial también puede depender de la señalización de la mTOR. La proliferación celular endotelial es estimulada por la activación del factor del crecimiento celular endotelial vascular (VEGF) de la vía de señalización PI3K-Akt-mTOR (Dancey, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2005, 14, 313-328). Más aun, se cree que la señalización de la mTOR quinasa controla parcialmente la síntesis del VEGF a través de efectos en la expresión del factor-1 α inducible por hipoxia (HIF-1 α) (Hudson *et al.*, *Molecular and Cellular Biology*, 2002, 22, 7004-7014). Por lo tanto, la angiogénesis tumoral puede depender de la señalización de la mTOR de dos maneras: a través de la síntesis inducida por hipoxia del VEGF por parte de células tumorales y estromales y a través de la estimulación con el VEGF de la proliferación y supervivencia endoteliales a través de la señalización PI3K-Akt-mTOR.

55 Estos hallazgos sugieren que los inhibidores farmacológicos de la mTOR quinasa deberían ser valiosos desde el punto de vista terapéutico para el tratamiento de distintas formas de cáncer que comprenden tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides. En particular, los inhibidores de la mTOR quinasa deberían ser de valor terapéutico para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer bronquioloalveolar) y de próstata y cáncer del conducto biliar, óseo, de vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal,

esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias (incluidas LLA y LMC), mieloma múltiple y linfomas.

Además de la tumorigénesis, existe evidencia de que la mTOR quinasa participa en distintos síndromes de hamartoma. Estudios recientes han demostrado que las proteínas supresoras de tumores, como TSC1, TSC2, PTEN y LKB1, controlan fuertemente la señalización de la mTOR quinasa. La pérdida de estas proteínas supresoras de tumores conduce a distintas afecciones de hamartoma como resultado de una elevada señalización de la mTOR (Tee and Blenis, *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2005, 16, 29-37). Entre los síndromes con una conexión molecular establecida con la desregulación de la mTOR quinasa se encuentran el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), la enfermedad de Cowden, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS), el síndrome de Proteus, la enfermedad de Lhermitte-Duclos y la esclerosis tuberculosa (Inoki *et al.*, *Nature Genetics*, 2005, 37, 19-24). En general, los pacientes con estos síndromes desarrollan tumores hamartomatosos benignos en múltiples órganos.

Estudios recientes han revelado que la mTOR quinasa participa en otras enfermedades (Easton & Houghton, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2004, 8, 551-564). Se ha demostrado que la rapamicina es un potente inmunosupresor, ya que inhibe la producción de anticuerpos y la proliferación de células T y células B inducidas por antígenos (Sehgal, *Transplantation Proceedings*, 2003, 35, 7S-14S) y, por lo tanto, los inhibidores de la mTOR quinasa también pueden ser inmunosupresores útiles. La inhibición de la actividad quinasa de la mTOR también puede ser útil en la prevención de la reestenosis, es decir, el control de la proliferación indeseada de células normales en la vasculatura en respuesta a la introducción de stents en el tratamiento de enfermedades de la vasculatura (Morice *et al.*, *New England Journal of Medicine*, 2002, 346, 1773-1780). Más aun, el everolimus, análogo de la rapamicina, puede reducir la gravedad e incidencia de la vasculopatía de aloinjerto cardíaco (Eisen *et al.*, *New England Journal of Medicine*, 2003, 349, 847-858). La elevada actividad de la mTOR quinasa se ha asociado con la hipertrofia cardíaca, que reviste importancia clínica como uno de los principales factores de riesgo para la insuficiencia cardíaca y es consecuencia de un aumento del tamaño celular de los cardiomiocitos (Tee & Blenis, *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2005, 16, 29-37). Por lo tanto, se espera que los inhibidores de la mTOR quinasa sean valiosos en la prevención y el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, además de cáncer.

Se cree también que varios de estos derivados de morfolino pirimidina pueden presentar actividad inhibidora contra la familia de quinastas de las fosfatidilinositol (PI) 3-quinastas.

Las fosfatidilinositol (PI) 3-quinastas (PI3Ks) son quinastas lipídicas omnipresentes que funcionan como transductores de señales corriente abajo de receptores de la superficie celular y en vías de tráfico intracelular de proteínas y membranas. Todas las PI3Ks son enzimas de especificidad dual con una actividad lípido quinasa que fosforila fosfoinositidas en la posición 3-hidroxi y una actividad proteína quinasa menos caracterizada. Los productos lípidos de las reacciones catalizadas por la PI3K que comprenden fosfatidilinositol 3,4,5-bisfosfato [PI(3,4,5)P₃], fosfatidilinositol 3,4-bisfosfato [PI(3,4)P₂] y fosfatidilinositol 3-monofosfato [PI(3)P] constituyen segundos mensajeros en una variedad de vías de transducción de señales, incluyendo aquellas que son esenciales para la proliferación, adhesión, supervivencia celular, reorganización citoesquelética y tráfico vesicular. El PI(3)P se encuentra constitutivamente presente en todas las células y sus niveles no cambian drásticamente luego de la estimulación con agonista. Por el contrario, el PI(3,4)P₂ y el PI(3,4,5)P₃ se encuentran teóricamente ausentes en la mayoría de las células pero se acumulan rápidamente con la estimulación con agonistas.

Los efectos corriente abajo de los segundos mensajeros de 3-fosfoinositida producidos por la PI3K son mediados por moléculas objetivo que contienen dominios de unión a 3-fosfoinositida, tales como el dominio de homología con pleckstrina (PH) y los recientemente identificados dominios FYVE y phox. Entre los objetivos proteicos bien descritos para la PI3K se encuentran la PDK1 y la proteína quinasa B (PKB). Además, tirosinas quinastas tales como Btk e Itk dependen de la actividad de la PI3K.

La familia de PI3K de quinastas lípidas pueden clasificarse en tres grupos, según sus especificidad de sustrato fisiológico (Vanhaesebroeck *et al.*, *Trends in Biol. Sci.*, 1997, 22, 267). La Clase III de enzimas PI3K fosforila solamente PI. Por el contrario, la Clase II de enzimas PI3K fosforila tanto PI como PI 4-fosfato [PI(4)P]. La Clase I de enzimas PI3K fosforila PI, PI(4)P y PI 4,5-bisfosfato [PI(4,5)P₂], aunque se cree que solo PI(4,5)P₂ es el sustrato celular fisiológico. La fosforilación de PI(4,5)P₂ produce el segundo mensajero lipídico PI(3,4,5)P₃. Integrantes de la superfamilia de quinastas lipídicas con una relación más lejana son las quinastas de la Clase IV, tales como la mTOR (analizada anteriormente) y la quinasa dependiente del ADN que fosforilan residuos de serina/treonina en sustratos proteicos. Las quinastas lipídicas PI3K más estudiadas y comprendidas son las enzimas PI3K de la Clase I.

Las enzimas PI3K de la Clase I son heterodímeros que consisten en una subunidad catalítica p110 y una subunidad reguladora. La familia se divide, además, en la Clase Ia y la Clase Ib según patrones reguladores y el mecanismo de regulación. La Clase Ia de enzimas consiste en tres subunidades catalíticas distintas (p110 α , p110 β y p110 δ) que dimerizan con cinco subunidades reguladoras distintas (p85 α , p55 α , p50 α , p85 β y p55 γ), siendo todas las subunidades catalíticas capaces de interactuar con todas las subunidades reguladoras para formar una variedad de heterodímeros. Las PI3Ks Clase Ia generalmente se activan en respuesta a la estimulación por parte del factor del crecimiento de receptores tirosina quinastas a través de la interacción de sus dominios de subunidad reguladora SH2 con residuos de

fosfo-tirosina específicos de proteínas receptoras o adaptadoras activadas, tales como IRS-1. Tanto la p110 α como la p110 β se expresan constitutivamente en todos los tipos de células, mientras que la expresión de la p110 δ se encuentra más restringida a las poblaciones de leucocitos y algunas células epiteliales. Por el contrario, la enzima de Clase Ib consiste en una subunidad catalítica p110 γ que interactúa con una subunidad reguladora p101. Más aun, la enzima Clase Ib se activa en respuesta a sistemas receptores acoplados a la proteína G (GPCRs) y su expresión parece limitarse a leucocitos y cardiomiocitos.

Actualmente existe considerable evidencia que indica que las enzimas PI3K Clase Ia participan en la tumorigénesis de una amplia gama de cánceres humanos, ya sea directamente o indirectamente (Vivanco and Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2, 489-501). Por ejemplo, la subunidad p110 α se amplifica en algunos tumores, como los de ovario (Shayesteh et al., *Nature Genetics*, 1999, 21, 99-102) y cuello de útero (Ma et al., *Oncogene*, 2000, 19, 2739-2744). Más recientemente se han asociado mutaciones activantes dentro del sitio catalítico de la subunidad catalítica p110 α con otros tumores, como los de la región colorrectal y los de mama y pulmón (Samuels et al., *Science*, 2004, 304, 554). También se han identificado las mutaciones relacionadas con tumores en la subunidad reguladora p85 α en cánceres tales como cáncer de ovario y colon (Philp et al., *Cancer Research*, 2001, 61, 7426-7429). Además de su participación en efectos directos, se cree que la activación de las PI3Ks Clase Ia participa en eventos tumorigénicos que se producen corriente arriba en las vías de señalización, por ejemplo mediante la activación de receptores tirosina quinasa dependientes o independientes de ligandos, sistemas GPCR o integrinas (Vara et al., *Cancer Treatment Reviews*, 2004, 30, 193-204). Ejemplos de dichas vías de señalización corriente arriba incluyen la sobreexpresión del receptor tirosina quinasa erbB2 en una variedad de tumores, lo que conduce a la activación de las vías mediadas por PI3K (Harari et al., *Oncogene*, 2000, 19, 6102-6114) y la sobreexpresión del oncogén ras (Kauffmann-Zeh et al., *Nature*, 1997, 385, 544-548). Además, las PI3Ks Clase Ia pueden contribuir indirectamente con la tumorigénesis causada por distintos eventos de señalización corriente abajo. Por ejemplo, la pérdida del efecto de la fosfatasa supresora de tumores PTEN, que cataliza la conversión de PI(3,4,5)P3 de nuevo en PI(4,5)P2, se asocia con una amplia gama de tumores a través de la desregulación de la producción de PI(3,4,5)P3 mediada por la PI3K (Simpson and Parsons, *Exp. Cell Res.*, 2001, 264, 29-41). Más aun, se cree que el aumento de los efectos de otros eventos de señalización mediados por la PI3K contribuye con una variedad de cánceres, por ejemplo, mediante la activación de Akt (Nicholson and Anderson, *Cellular Signalling*, 2002, 14, 381-395).

Además de su participación en la mediación de la señalización proliferativa y de supervivencia en células tumorales, existe evidencia que demuestra que las enzimas PI3K de Clase Ia contribuyen con la tumorigénesis en células estromales asociadas a tumores. Por ejemplo, se sabe que la señalización de la PI3K tiene un papel importante en la mediación de eventos angiogénicos en células endoteliales en respuesta a factores pro-angiogénicos tales como VEGF (Abid et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 294-300). Dado que las enzimas PI3K de Clase Ia también participan en la motilidad y la migración (Sawyer, *Expert Opinion Investig. Drugs*, 2004, 13, 1-19), los inhibidores de las enzimas PI3K deberían proporcionar beneficios terapéuticos a través de la inhibición de la invasión y metástasis de células tumorales. Además, las enzimas PI3K de Clase Ia también tienen una participación importante en la regulación de células inmunes, lo que contribuye con efectos pro-tumorigénicos de las células inflamatorias (Coussens and Werb, *Nature*, 2002, 420, 860-867).

Estos hallazgos sugieren que los inhibidores farmacológicos de las enzimas PI3K Clase Ia serán de valor terapéutico para el tratamiento de distintas enfermedades, incluidas formas de la enfermedad de cáncer que comprenden tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides. En particular, los inhibidores de las enzimas PI3K de Clase Ia deberían ser valiosos desde el punto de vista terapéutico para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer bronquioloalveolar) y de próstata y cáncer del conducto biliar, óseo, de vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias (incluidas LLA y LMC), mieloma múltiple y linfomas.

La PI3K Clase Ib PI3K γ es activada por los GPCRs, como quedó definitivamente demostrado en ratones que no tenían la enzima. Por lo tanto, los neutrófilos y macrófagos derivados de animales con deficiencia de PI3K γ no lograron producir PI(3,4,5)P3 en respuesta a la estimulación con distintas sustancias quimiotácticas (tales como IL-8, C5a, fMLP y MIP-1a), mientras que la señalización a través de receptores acoplados a la proteína tirosina quinasa hacia las PI3Ks Clase Ia se mantuvo intacta (Hirsch et al., *Science*, 2000, 287(5455), 1049-1053; Li et al., *Science*, 2002, 287(5455), 1046-1049; Sasaki et al., *Science* 2002, 287(5455), 1040-1046). Más aun, la fosforilación de PKB mediada por PI(3,4,5)P3 no fue iniciada por estos ligandos de GPCR en células nulas en PI3K γ . Todos estos resultados demuestran que, al menos en células hematopoyéticas en reposo, la PI3K γ es la única isoforma de PI3K que es activada por los GPCRs in vivo. Cuando se evaluaron neutrófilos derivados de médula ósea y macrófagos peritoneales de ratones de tipo silvestre y PI3K γ -/- in vitro, se observó un rendimiento reducido, pero no completamente suprimido, en ensayos de quimiotaxis y adherencia. Sin embargo, esto se tradujo en una drástica deficiencia en la infiltración de neutrófilos impulsada por IL-8 en tejidos (Hirsch et al., *Science*, 2000, 287(5455), 1049-1053). Datos recientes sugieren que la PI3K γ participa en el proceso de búsqueda de vías más que en la generación de fuerza mecánica para la motilidad, ya que la migración aleatoria no se vio afectada en células que carecían de PI3K γ (Hannigan et al., *Proc. Nat. Acad. of Sciences of U.S.A.*, 2002, 99(6),3603-8). Los datos que vinculan la PI3K γ con la patología de las enfermedades respiratorias demostraron que la PI3K γ desempeña un papel fundamental en la regulación de la infiltración y activación

de neutrófilos inducidas por endotoxinas que conducen a una lesión pulmonar aguda (Yum et al., J. Immunology, 2001, 167(11), 6601-8). El hecho de que, si bien la PI3Ky se expresa ampliamente en leucocitos, su pérdida no parece interferir con la hematopoyesis, y el hecho de que los ratones deficientes en PI3Ky sean viables y fértiles convierten a esta isoforma de la PI3K en un posible objetivo para los fármacos. Los trabajos con ratones K.O. también establecieron que la PI3Ky es un amplificador esencial de la activación de mastocitos (Laffargue et al., Immunity, 2002, 16(3), 441-451).

Por lo tanto, además de tumorigénesis, existe evidencia de que las enzimas PI3K de Clase I desempeñan un papel en otras enfermedades (Wymann et al., Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366-376). Tanto las enzimas PI3K de Clase Ia como la enzima de Clase Ib desempeñan importantes papeles en células del sistema inmune (Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313-319) y, por lo tanto, son objetivos terapéuticos para indicaciones inflamatorias y alérgicas. Informes recientes demuestran que los ratones con deficiencia de PI3Ky y PI3K δ son viables pero tienen respuestas inflamatorias y alérgicas atenuadas (Ali et al., Nature, 2004, 431(7011), 1007-11). La inhibición de la PI3K es útil también para tratar enfermedades cardiovasculares a través de efectos anti-inflamatorios o directamente mediante la afección de miocitos cardíacos (Prasad et al., Trends in Cardiovascular Medicine, 2003, 13, 206-212). Por lo tanto, se espera que los inhibidores de las enzimas PI3K de Clase I sean valiosos en la prevención y el tratamiento de una amplia gama de enfermedades, además de cáncer.

Se han identificado varios compuestos que inhiben las PI3Ks y las quinasas relacionadas con la fosfatidilinositol (PI) quinasa (PI3KKs), entre los que se incluyen la wortmanina y el derivado de quercetina LY294002. Estos compuestos son inhibidores razonablemente específicos de las PI3Ks y PI3KKs con respecto a otras quinasas pero carecen de potencia y exhiben poca selectividad dentro de las familias PI3K.

Por lo tanto, sería deseable proporcionar inhibidores de mTOR y/o PI3K más eficaces para su uso en el tratamiento de cáncer, enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, inmunes o cardiovasculares.

Los derivados de morfolino pirimidina y los inhibidores de PI3K son conocidos en la técnica.

La Solicitud de Patente Internacional WO 2004/048365 describe compuestos que poseen actividad inhibitoria de la enzima PI3K y son útiles en el tratamiento de cáncer. Estos compuestos son pirimidinas arilamino- y heteroarilamino-sustituidas que difieren de los compuestos de la presente invención en virtud de sus sustituyentes arilamino- y heteroarilamino. WO 2004/048365 no describe compuestos con los sustituyentes -XR1 de la presente invención. Los inhibidores de la actividad de la PI3K útiles en el tratamiento de cáncer también se describen en la Solicitud de Patente Europea 1 277 738, que menciona compuestos heteroarilo bicíclicos 4-morfolino-sustituidos tales como quinazolina y derivados de pirido[3,2-d]pirimidina y compuestos heteroarilo tricíclicos 4-morfolino-sustituidos pero no derivados de pirimidina monocíclicos.

WO2007/080382, WO2008/023180 y WO2008/023159 describen compuestos que poseen actividad inhibitoria de la enzima mTOR y/o PI3K y son útiles en el tratamiento del cáncer. WO2007/080382, WO2008/0231 y WO2008/023159 no describen compuestos que comprendan un sustituyente de tipo tiourea.

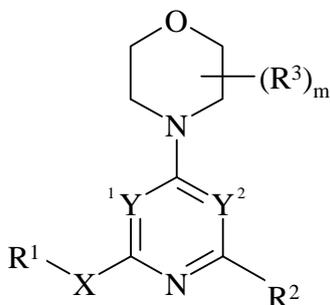
Se han registrado varios compuestos, tales como 4-morfolin-4-il-6-(fenilsulfonilmetil)-2-piridin-4-il-pirimidina y 4-{6-[(fenilsulfonil)metil]-2-piridin-2-ilpirimidin-4-il}morfolina, en la base de datos Chemical Abstracts pero no se ha indicado ninguna utilidad y no se sugiere que estos compuestos presenten actividad inhibitoria de la mTOR y/o PI3K o propiedades terapéuticas útiles.

GB2431156 describe ciertas arilaminas como inhibidores de PI3K. WO2006/005914, WO2006/005915, WO2006/005918 y WO2007/066102 describen cada una derivados de pirimidina como inhibidores de PI3K.

De manera sorprendente, hemos encontrado que ciertos derivados de morfolino pirimidina, incluidos algunos compuestos conocidos previamente, poseen propiedades terapéuticas útiles. Sin querer quedar ligados a ninguna teoría en particular, se cree que la utilidad terapéutica de los derivados deriva de su actividad inhibitoria contra la mTOR quinasa y/o una o más de las enzimas PI3K (tal como la enzima Clase Ia y/o la enzima Clase Ib). Dado que las vías de señalización mediadas por las familias PI3K/mTOR desempeñan un papel central en distintos procesos celulares, incluida la proliferación y la supervivencia, y debido a que la desregulación de estas vías es un factor causante de una amplia gama de cánceres y otras enfermedades humanas, se espera que los derivados sean terapéuticamente útiles. En particular, se espera que los derivados tengan propiedades anti-proliferativas y/o apoptóticas, lo que significa que serán útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas, tal como cáncer. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para inhibir la proliferación celular descontrolada que surge en distintas enfermedades no malignas tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades inmunológicas o enfermedades cardiovasculares.

En general, los compuestos de la presente invención poseen una potente actividad inhibitoria contra la mTOR quinasa pero el compuesto también puede poseer potente actividad inhibitoria contra una o más de las enzimas PI3K (tal como la enzima Clase Ia y/o la enzima Clase Ib).

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



5

fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

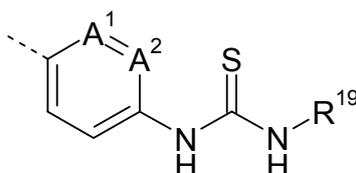
m es 0, 1, 2, 3 o 4;

Y^1 e Y^2 son independientemente N o CR^8 siempre que uno de Y^1 e Y^2 sea N y el otro sea CR^8 ;

10 X es un grupo enlazante que se selecciona de $-CR^4 = CR^5-$, $-CR^4 = CR^5CR^6R^7-$, $CR^6R^7CR^5 = CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $0 -S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

15 R^1 es un grupo que se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbocicilo, carbocicilalquilo C_{1-6} , heterocicilo y heterocicilalquilo C_{1-6} , y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R^9 , $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $-NR^9SO_2R^{10}$;

R^2 es



20 en donde A^1 y A^2 se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A^1 o A^2 sea CH **cada** R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$ y $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

25 o R^1 y R^4 junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo;

30 R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo C_{1-6} ;

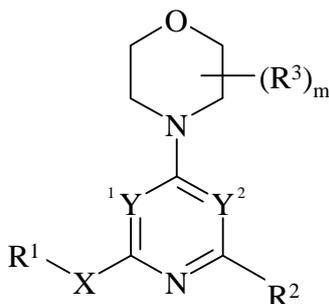
R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo C_{1-6} ;

5 R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , carbociclilo, carbociclilalquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterociclilalquilo C_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo;

10 R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{19} son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , carbociclilo, carbociclilalquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterociclilalquilo C_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo

para su uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

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

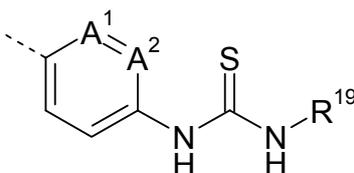
Y^1 e Y^2 son independientemente N o CR^8 siempre que uno de Y^1 e Y^2 sea N y el otro sea CR^8 ;

25 X es un grupo enlazante que se selecciona de $-CR^4 = CR^5-$, $-CR^4 = CR^5CR^6R^7-$, $R^6R^7CR^5 = CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

30 R^1 es un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo, carbociclilalquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterociclilalquilo C_{1-6} , y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R^9 , $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $-NR^9SO_2R^{10}$;

o $X-R^1$ es $-CR^6R^7OH$;

R^2 es



en donde A^1 y A^2 se seleccionan entre CH o N siempre que al menos uno de A^1 o A^2 sea CH **cada** R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$ y $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

5 R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

o R^1 y R^4 junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo;

10

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo C_{1-6} ;

15

R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo C_{1-6} ;

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , carbociclilo, carbocicli(al)alquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterocicli(al)alquilo C_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo;

20

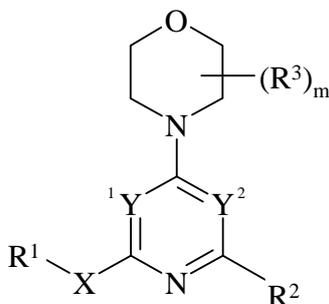
R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{19} son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , carbociclilo, carbocicli(al)alquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterocicli(al)alquilo C_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo;

25

30

para su uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

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

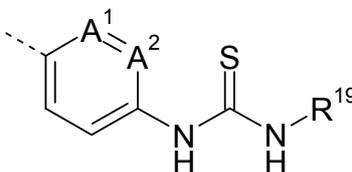
¹Y e ²Y son independientemente N o CR⁸ siempre que uno de ¹Y e ²Y sea N y el otro sea CR⁸.

X es un grupo enlazante que se selecciona de -CR⁴ = CR⁵-, -CR⁴ = CR⁵CR⁶R⁷-, R⁶R⁷CR⁵ = CR⁴-, -C≡C-, -C≡CCR⁶R⁷-, -CR⁶R⁷C≡C-, -NR⁴CR⁶R⁷-, -OCR⁶R⁷-, -SCR⁶R⁷-, -S(O)CR⁶R⁷-, -S(O)₂CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-, -S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴-, -NR⁴C(O)-, -NR⁴C(O)NR⁵-, -S(O)₂NR⁴- y -NR⁴S(O)₂-;

R¹ es un grupo que se selecciona de alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo, carbocicliclalquiloC₁₋₆, heterociclilo y heterocicliclalquiloC₁₋₆, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R⁹, -OR⁹, -SR⁹, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁹, -CO₂R⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹⁵, -NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵ y -NR⁹SO₂R¹⁰;

o X-R¹ es -CR⁶R⁷OH;

R² es



en donde A¹ y A² se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A¹ o A² sea CH;

cada R³, cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹³, -OR¹³, -SR¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CO₂R¹⁴ y -NR¹³SO₂R¹⁴;

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

o R¹ y R⁴ junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquiloC₁₋₆;

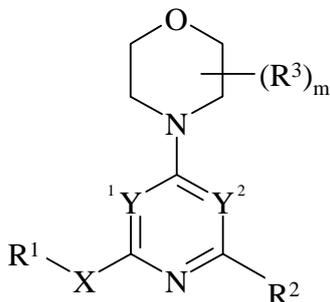
R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC₁₋₆;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC₁₋₆, carbociclilo, carbocicliclalquiloC₁₋₆, heterociclilo y heterocicliclalquiloC₁₋₆ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC₁₋₆, carbociclilo, carbocicliclalquiloC₁₋₆, heterociclilo y heterocicliclalquiloC₁₋₆ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo,

para su uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

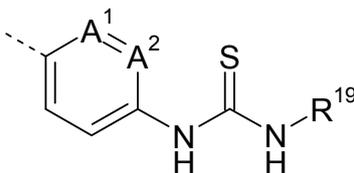
5 **m** es 0, 1, 2, 3 o 4;

Y¹ e **Y**² son independientemente N o CR⁸ siempre que uno de **Y**¹ e **Y**² sea N y el otro sea CR⁸;

X es un grupo enlazante que se selecciona de -CR⁴ = CR⁵-, -CR⁴ = CR⁵CR⁶R⁷-, -CR⁶R⁷CR⁵ = CR⁴-, -C≡C-, -C≡CCR⁶R⁷-,
 10 -CR⁶R⁷C≡C-, -NR⁴CR⁶R⁷-, -OCR⁶R⁷-, -SCR⁶R⁷-, -S(O)CR⁶R⁷-, -S(O)₂CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)CR⁶R⁷-,
 -NR⁴C(O)NR³CR⁶R⁷-, -NR⁴S(O)₂CR⁶R⁷-, -S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴-, -NR⁴C(O)-, -NR⁴C(O)NR⁵-, -S(O)₂NR⁴- y -
 NR⁴S(O)₂-;

R¹ es un grupo que se selecciona de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo, carbocicliilalquiloC₁₋₆,
 6 heterociclilo y heterocicliilalquiloC₁₋₆, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes
 que se seleccionan de halo, ciano, nitro, -R⁹-, -OR⁹-, -SR⁹-, -SOR⁹-, -SO₂R⁹-, -COR⁹-, -CO₂R⁹-, -CONR⁹R¹⁰-, -NR⁹R¹⁰-,
 -NR⁹COR¹⁰-, -NR⁹CO₂R¹⁰-, -NR⁹CONR¹⁰R¹⁵-, -NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵ y -NR⁹SO₂R¹⁰;

15 **R**² es



en donde **A**¹ y **A**² se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de **A**¹ o **A**² sea CH;

cada R³, cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹³-, -OR¹³-, -SR¹³-, -SOR¹³-,
 SO₂R¹³-, -COR¹³-, -CO₂R¹³-, -CONR¹³R¹⁴-, -NR¹³R¹⁴-, -NR¹³COR¹⁴-, -NR¹³CO₂R¹⁴ y -NR¹³SO₂R¹⁴;

20 **R**⁴ y **R**⁵ son independientemente hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

o **R**¹ y **R**⁴ junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10
 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está
 opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo,
 alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆
 25 alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)
 aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino,
 sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo,
 alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo;

R⁶ y **R**⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquiloC₁₋₆;

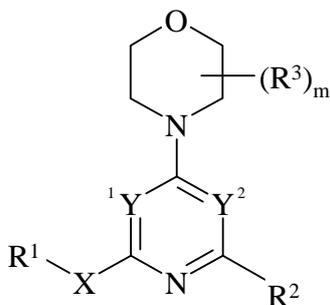
30 **R**⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC₁₋₆;

5 R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , carbociclilo, carbocicli l alquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterocicli l alquilo C_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo;

10 R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{19} son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , carbociclilo, carbocicli l alquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterocicli l alquilo C_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo,

en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I)



20 fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

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

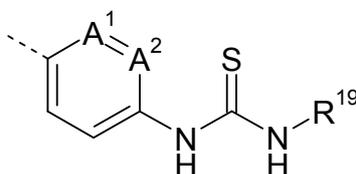
Y^1 e Y^2 son independientemente N o CR^8 siempre que uno de Y^1 e Y^2 sea N y el otro sea CR^8 ;

25 X es un grupo enlazante que se selecciona de $-CR^4 = CR^5$, $-CR^4 = CR^5CR^6R^7$, $-CR^6R^7CR^7 = CR^4$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7$, $-OCR^6R^7$, $-SCR^6R^7$, $-S(O)CR^6R^7$, $-S(O)_2CR^6R^7$, $-C(O)NR^4CR^6R^7$, $-NR^4C(O)CR^6R^7$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7$, $-C(O)NR^4$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5$, $-S(O)_2NR^4$ y $-NR^4S(O)_2$;

30 R^1 es un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo, carbocicli l alquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterocicli l alquilo C_{1-6} , y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, $-R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $-NR^9SO_2R^{10}$;

o $X-R^1$ es $-CR^6R^7OH$;

R^2 es



en donde A¹ y A² se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A¹ o A² sea CH;

cada R³, cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹³, -OR¹³, -SR¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CO₂R¹⁴ y -NR¹³SO₂R¹⁴;

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

5 o R¹ y R⁴ junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquiloC₁₋₆;

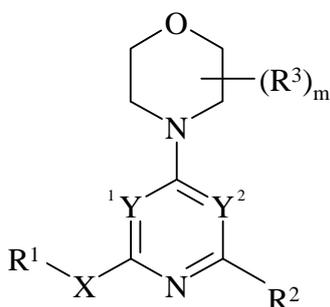
R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC₁₋₆;

15 R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC₁₋₆, carbociclilo, carbocicliilalquiloC₁₋₆, heterociclilo y heterocicliilalquiloC₁₋₆ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo;

25 R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC₁₋₆, carbociclilo, carbocicliilalquiloC₁₋₆, heterociclilo y heterocicliilalquiloC₁₋₆ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo;

en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

35 o una sal farmacéuticamente aceptable; en donde

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

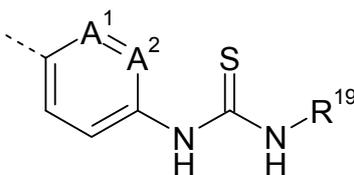
¹Y e Y² son independientemente N o CR⁸ siempre que uno de ¹Y e Y² sea N y el otro sea CR⁸;

X es un grupo enlazante que se selecciona de $-\text{CR}^4 = \text{CR}^5$ -, $-\text{CR}^4 = \text{CR}^5\text{CR}^6\text{R}^7$ -, $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{CR}^5 = \text{CR}^4$ -, $-\text{C}\equiv\text{C}$ -, $-\text{C}\equiv\text{CCR}^6\text{R}^7$ -, $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{C}\equiv\text{C}$ -, $-\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7$ -, $-\text{OCR}^6\text{R}^7$ -, $-\text{SCR}^6\text{R}^7$ -, $-\text{S}(\text{O})\text{CR}^6\text{R}^7$ -, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7$ -, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^6\text{R}^7$ -, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$ -, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})$ -, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5$ -, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4$ - y $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2$ -;

R¹ es un grupo que se selecciona de alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo, carbocicliclilalquiloC₁₋₆, heterociclilo y heterocicliclilalquiloC₁₋₆, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, $-\text{R}^9$ -, $-\text{OR}^9$ -, $-\text{SR}^9$ -, $-\text{SOR}^9$ -, $-\text{SO}_2\text{R}^9$ -, $-\text{COR}^9$ -, $-\text{CO}_2\text{R}^9$ -, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ -, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ -, $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ -, $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$ -, $-\text{NR}^9\text{CONR}^{10}\text{R}^{15}$ -, $-\text{NR}^9\text{COCONR}^{10}\text{R}^{15}$ y $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$;

o **X-R**¹ es $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{OH}$;

R² es



en donde **A**¹ y **A**² se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de **A**¹ o **A**² sea CH; **cada R**³, cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, $-\text{R}^{13}$ -, $-\text{OR}^{13}$ -, $-\text{SR}^{13}$ -, $-\text{SOR}^{13}$ -, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ -, $-\text{COR}^{13}$ -, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ -, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ -, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ -, $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ -, $-\text{R}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ y $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$;

R⁴ y **R**⁵ son independientemente hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

o **R**¹ y **R**⁴ junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo;

R⁶ y **R**⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquiloC₁₋₆;

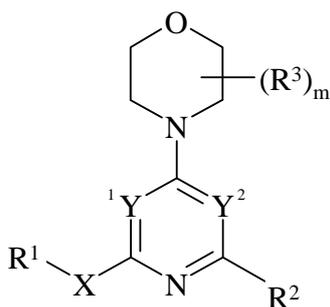
R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC₁₋₆;

R⁹ y **R**¹⁰ son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC₁₋₆, carbociclilo, carbocicliclilalquiloC₁₋₆, heterociclilo y heterocicliclilalquiloC₁₋₆ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo;

R¹³, **R**¹⁴, **R**¹⁵ y **R**¹⁹ son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC₁₋₆, carbociclilo, carbocicliclilalquiloC₁₋₆, heterociclilo y heterocicliclilalquiloC₁₋₆ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo;

en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, también se proporciona un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

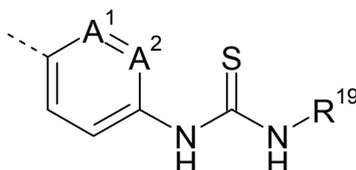
m es 0, 1, 2, 3 o 4;

5 **Y**¹ e **Y**² son independientemente N o CR⁸ siempre que uno de **Y**¹ e **Y**² sea N y el otro sea CR⁸;

X es un grupo enlazante que se selecciona de -CR⁴ = CR⁵-, -CR⁴ = CR⁵CR⁶R⁷-, -CR⁶R⁷CR⁵ = CR⁴-, -C≡C-, -C≡CCR⁶R⁷-, -CR⁶R⁷C≡C-, -NR⁴CR⁶R⁷-, -OCR⁶R⁷-, -SCR⁶R⁷-, -S(O)CR⁶R⁷-, -S(O)₂CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-, -NR⁴S(O)₂CR⁶R⁷-, -S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴-, -NR⁴C(O)-, -NR⁴C(O)NR⁵-, -S(O)₂NR⁴- y -NR⁴S(O)₂-;

10 **R**¹ es un grupo que se selecciona de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, carbociclilalquiloC₁₋₆, heterociclilo y heterociclilalquiloC₁₋₆, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, -R⁹, -OR⁹, -SR⁹, -SOR⁹, -O₂R⁹, -COR⁹, -CO₂R⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹⁵, -NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵ y NR⁹SO₂R¹⁰;

R² es



15

en donde A¹ y A² se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A¹ o A² sea CH;

cada **R**³, cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹³, -OR¹³, -R¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CON₂R¹⁴ y -NR¹³SO₂R¹⁴;

R⁴ y **R**⁵ son independientemente hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

20 o **R**¹ y **R**⁴ junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo;

25

R⁶ y **R**⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquiloC₁₋₆;

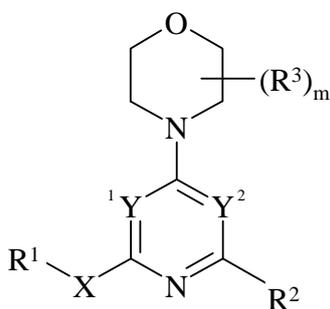
R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC₁₋₆;

30 **R**⁹ y **R**¹⁰ son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC₁₋₆, carbociclilo, carbociclilalquiloC₁₋₆, heterociclilo y heterociclilalquiloC₁₋₆ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆,

haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC₁₋₆, carbociclilo, carbocicliilalquiloC₁₋₆, heterociclilo y heterocicliilalquiloC₁₋₆ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, también se proporciona un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

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

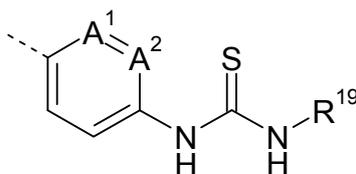
¹Y e **Y²** son independientemente N o CR⁸ siempre que uno de **¹Y** e **Y²** sea N y el otro sea CR⁸;

X es un grupo enlazante que se selecciona de -CR⁴ = CR⁵-, -CR⁴ = CR⁵CR⁶R⁷-, -CR⁶R⁷CR⁵ = CR⁴-, -C≡C-, -C≡CCR⁶R⁷-, -CR⁶R⁷C≡C-, -NR⁴CR⁶R⁷-, -OCR⁶R⁷-, -SCR⁶R⁷-, -S(O)CR⁶R⁷-, -S(O)₂CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-, -NR⁴S(O)₂CR⁶R⁷-, -S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴-, -NR⁴C(O)-, -NR⁴C(O)NR⁵-, -S(O)₂NR⁴- y -NR⁴S(O)₂-;

R¹ es un grupo que se selecciona de alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo, carbocicliilalquiloC₁₋₆, heterociclilo y heterocicliilC₁₋₆, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, -R⁹, -OR⁹, -SR⁹, -SOR⁹, -O₂R⁹, -COR⁹, -CO₂R⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹⁵, -NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵ y NR⁹SO₂R¹⁰;

o **X-R¹** es -CR⁶R⁷OH;

R² es



en donde **A¹** y **A²** se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de **A¹** o **A²** sea CH; **cada R³**, cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹³, -OR¹³, -R¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CO₂R¹⁴ y -NR¹³SO₂R¹⁴;

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

o R^1 y R^4 junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo C_{1-6} hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo;

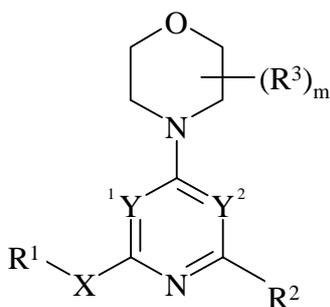
R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo C_{1-6} ;

R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo C_{1-6} ;

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , carbociclilo, carbociclilalquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterociclilalquilo C_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo;

R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{19} son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , carbociclilo, carbociclilalquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterociclilalquilo C_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, también se proporciona un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

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

Y^1 e Y^2 son independientemente N o CR^8 siempre que uno de Y^1 e Y^2 sea N y el otro sea CR^8 ;

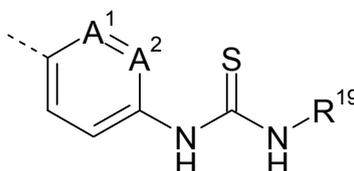
X es un grupo enlazante que se selecciona de $-CR^4 = CR^5-$, $-CR^4 = CR^5CR^6R^7-$, $-CR^6R^7CR^5 = CR^4-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv CCR^6R^7-$, $-CR^6R^7C\equiv C-$, $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4R^7-$, $-NR^4C(O)NR^6CR^6R^7-$, $-S(O)NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

R^1 es un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo, carbociclilalquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterociclilalquilo C_{1-6} , y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes

que se seleccionan de halo, ciano, nitro, $-R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-O_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $NR^9SO_2R^{10}$;

o $X-R^1$ es $-CR^6R^7OH$;

R^2 es



5

en donde A^1 y A^2 se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A^1 o A^2 sea CH;

cada R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{13}$, $-OR^{13}$, $-R^{13}$, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}COR^{14}$, $-NR^{13}CO_2R^{14}$ y $-NR^{13}SO_2R^{14}$;

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

10 o R^1 y R^4 junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminocizalquilo, cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo;

15

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo C_{1-6} ;

R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo C_{1-6} ;

20 R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , carbocicliilo, carbocicliilalquilo C_{1-6} , heterocicliilo y heterocicliilalquilo C_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo;

25

30 R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{19} son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , carbocicliilo, carbocicliilalquilo C_{1-6} , heterocicliilo y heterocicliilalquilo C_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo.

35

Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se comprenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos incluyendo racematos. Los tautómeros y mezclas de los mismos también forman un aspecto de la presente invención. Los solvatos y mezclas de los mismos también forman un aspecto de la presente invención. Por ejemplo, un solvato adecuado de un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, un hidrato tal como un hemi-hidrato, un mono-hidrato, un di-hidrato o un tri-hidrato o una cantidad alternativa de los mismos.

40

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) según se describen en la presente, así como sales de los mismos. Las sales para su uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden incluir, por ejemplo, sales de adición de

45

ácido de compuestos de fórmula (I) según se describen en la presente que son lo suficientemente básicas para formar dichas sales. Dichas sales de adición de ácido incluyen, a modo no taxativo, sales de furmarato, metanosulfonato, clorhidrato, bromhidrato, citrato y maleato y sales formadas con ácido fosfórico y sulfúrico. Además, cuando los compuestos de fórmula (I) son lo suficientemente ácidos, las sales son sales básicas y ejemplos de las mismas incluyen, a modo no taxativo, una sal de metal alcalino, por ejemplo sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo calcio o magnesio, o una sal de amina orgánica, por ejemplo trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, morfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, dibencilamina, o aminoácidos tales como lisina.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden proporcionarse como ésteres hidrolizables *in vivo*. Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o hidroxilo es, por ejemplo un éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol base. Dichos ésteres pueden identificarse mediante la administración, por ejemplo, por vía intravenosa a un animal de prueba, del compuesto en estudio y posteriormente del examen del fluido corporal del animal de prueba.

Entre los ésteres farmacéuticamente aceptables para carboxi se incluyen ésteres de alcoxiC₁₋₆metilo, por ejemplo metoximetilo, ésteres de alcanoilC₁₋₆oximetilo, por ejemplo ésteres de pivaloiloximetilo, ftalidilo, ésteres de cicloalcoxiC₃₋₈carboniloxiC₁₋₆alquilo, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo, ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo, y ésteres de alcoxiC₁₋₆carboniloxietilo, por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo; y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Entre los ésteres farmacéuticamente aceptables para hidroxilo se incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres cíclicos fosforamídicos) y ésteres de α -aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se desintegran para proporcionar el o los grupos hidroxilo base. Ejemplos de ésteres de α -aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* incluyen alcanoilC₁₋₁₀, por ejemplo formilo, acetilo, benzoilo, fenilacetilo, benzoilo sustituido y fenilacetilo; alcoxiC₁₋₁₀carbonilo (para proporcionar ésteres de alquil carbonato), por ejemplo etoxicarbonilo; di-alquilC₁₋₄carbamoilo y N-(di-alquilC₁₋₄aminoetil)-N-alquilC₁₋₄carbamoilo (para proporcionar carbamatos); di-alquilC₁₋₄aminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes del anillo en fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, alquilC₁₋₄aminometilo y di-(alquilC₁₋₄)aminometilo, y morfolino o piperazino unidos desde un átomo de nitrógeno del anillo a través de un grupo de enlace metileno a la posición 3 o 4 del anillo de benzoilo. Otros ésteres hidrolizables *in vivo* incluyen, por ejemplo, R^AC(O)OalquilC₁₋₆-CO-, en donde R^A es, por ejemplo, benciloxi-alquiloC₁₋₄, o fenilo. Sustituyentes adecuados en un grupo fenilo en dichos ésteres incluyen, por ejemplo, 4-piperazinoC₁₋₄-alquiloC₁₋₄, piperazino-alquiloC₁₋₄ y morfolino-alquiloC₁₋₄.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse en forma de un profármaco que se desintegra en el cuerpo humano o animal para proporcionar un compuesto de la fórmula (I). En la técnica se conocen distintas formas de profármacos. Se remite al lector a las siguientes publicaciones para ver más ejemplos:

- a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", de H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); y
- e) N. Kakeya, *et al.*, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

En esta memoria descriptiva, el término genérico "alquiloC_{p-q}" incluye grupos alquilo de cadena recta y de cadena ramificada. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena recta solamente (es decir, n-propilo e isopropilo) y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "terc-butilo" son específicas para la versión de cadena ramificada solamente.

El sufijo C_{p-q} en alquiloC_{p-q} y otros términos (en donde p y q son números enteros) indica el rango de átomos de carbono que se encuentran presentes en el grupo. Por ejemplo, alquilo C₁₋₄ incluye alquiloC₁ (metilo), alquiloC₂ (etilo), alquiloC₃ (propilo como n-propilo e isopropilo) y alquiloC₄ (n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo).

El término alcoxiC_{p-q} comprende grupos -O-alquiloC_{p-q}.

El término alcanoilC_{p-q} comprende grupos -C(O)alquilo.

El término halo incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Carbociclilo" es un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 14 átomos en el anillo, en donde un grupo CH₂ en el anillo puede reemplazarse por un grupo C=O. "Carbociclilo" incluye "arilo", "cicloalquiloC_{p-q}" y "cicloalqueniloC_{p-q}".

"Arilo" es un sistema anular carbociclilo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático.

5 "CicloalqueniloC_{p-q}" es un sistema anular carbociclilo monocíclico, bicíclico o tricíclico insaturado o parcialmente saturado que contiene al menos 1 enlace C=C y en donde un grupo CH₂ en el anillo puede reemplazarse por un grupo C=O.

"CicloalquiloC_{p-q}" es un sistema anular carbocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado y en donde un grupo CH₂ en el anillo puede reemplazarse por un grupo C=O.

10 "Heterociclilo" es un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 14 átomos en el anillo de los que 1, 2, 3 o 4 átomos en el anillo se seleccionan de nitrógeno, azufre u oxígeno, pudiendo estar dicho anillo unido a carbono o nitrógeno y en donde un átomo de nitrógeno o azufre del anillo puede oxidarse y en donde un grupo CH₂ en el anillo puede reemplazarse por un grupo C=O. "Heterociclilo" incluye "heteroarilo", "cicloheteroalquilo" y "cicloheteroalquenilo".

15 "Heteroarilo" es un heterociclilo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático que en particular contiene 5 a 10 átomos en el anillo, de los que 1, 2, 3 o 4 átomos en el anillo se seleccionan de nitrógeno, azufre u oxígeno, en donde un nitrógeno o azufre del anillo puede oxidarse.

20 "Cicloheteroalquenilo" es un sistema anular heterociclilo monocíclico, bicíclico o tricíclico insaturado o parcialmente saturado, que en particular contiene de 5 a 10 átomos en el anillo, de los que 1, 2, 3 o 4 átomos en el anillo se seleccionan de nitrógeno, azufre u oxígeno, pudiendo estar dicho anillo unido a carbono o nitrógeno y en donde un átomo de nitrógeno o azufre en el anillo puede oxidarse y en donde un grupo CH₂ en el anillo puede reemplazarse por un grupo C=O.

25 "Cicloheteroalquilo" es un sistema anular heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, que en particular contiene de 5 a 10 átomos en el anillo, de los que 1, 2, 3 o 4 átomos en el anillo se seleccionan de nitrógeno, azufre u oxígeno, pudiendo estar dicho anillo unido a carbono o nitrógeno y en donde un átomo de nitrógeno o azufre en el anillo puede oxidarse y en donde un grupo CH₂ en el anillo puede reemplazarse por un grupo C=O.

30 Esta memoria descriptiva puede emplear términos compuestos para describir grupos que comprenden más de una funcionalidad. A menos que se describa de otra forma, dichos términos deben interpretarse según su acepción corriente en la técnica. Por ejemplo, carbociclilalquiloC_{p-q} comprende alquiloC_{p-q} sustituido por carbociclilo, heterociclilalquiloC_{p-q} comprende alquiloC_{p-q} sustituido por heterociclilo y bis(alquiloC_{p-q})amino comprende amino sustituido por 2 grupos alquiloC_{p-q} que pueden ser iguales o diferentes.

HaloalquiloC_{p-q} es un grupo alquiloC_{p-q} que se sustituye por 1 o más sustituyentes halo y particularmente 1, 2 o 3 sustituyentes halo. De manera similar, otros términos genéricos que contienen halo, tal como haloalcoxiC_{p-q}, pueden contener 1 o más sustituyentes halo y particularmente 1, 2 o 3 sustituyentes halo.

35 HidroxialquiloC_{p-q} es un grupo alquiloC_{p-q} que se sustituye por 1 o más sustituyentes hidroxilo y particularmente por 1, 2 o 3 sustituyentes hidroxilo. De manera similar, otros términos genéricos que contienen hidroxilo, tal como hidroxialcoxiC_{p-q}, pueden contener 1 o más, y particularmente 1, 2 o 3, sustituyentes hidroxilo.

40 AlcoxiC_{p-q}alquiloC_{p-q} es un grupo alquiloC_{p-q} que se sustituye por 1 o más sustituyentes alcoxiC_{p-q} y particularmente 1, 2 o 3 sustituyentes alcoxiC_{p-q}. De manera similar, otros términos genéricos que contienen alcoxiC_{p-q}, tales como alcoxiC_{p-q}alcoxiC_{p-q}, pueden contener 1 o más sustituyentes alcoxiC_{p-q} y particularmente 1, 2 o 3 sustituyentes alcoxiC_{p-q}.

En los casos en los que los sustituyentes opcionales se seleccionan de "1 o 2", de "1, 2 o 3" o de "1, 2, 3 o 4" grupos o sustituyentes, debe entenderse que esta definición incluye a todos los sustituyentes que se seleccionan de uno de los grupos especificados, es decir, todos los sustituyentes son iguales, o los sustituyentes se seleccionan de dos o más de los grupos especificados, es decir, los sustituyentes no son iguales.

45 Los compuestos de la presente invención se nombraron con la ayuda del programa informático ACD/Name, versión 8.0.

"Enfermedad proliferativa" incluye enfermedades malignas tales como cáncer, así como también enfermedades no malignas tales como enfermedades inflamatorias, obstructivas de las vías respiratorias, inmunológicas o cardiovasculares.

Valores adecuados para cualquier grupo R o cualquier parte o sustituyente de dichos grupos incluyen:

- para alquiloC₁₋₄: metilo, etilo, propilo, butilo, 2-metilpropilo y *terc*-butilo;
- para alquiloC₁₋₆: alquiloC₁₋₄, pentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutilo y hexilo;
- para cicloalquiloC₃₋₆: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
- 5 para cicloalquilC₃₋₆alquiloC₁₋₄: ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo;
- para arilo: fenilo y naftilo;
- para arilalquiloC₁₋₄: bencilo, fenetilo, naftilmetilo y naftiletilo;
- para carbocililo: arilo, ciclohexenilo y cicloalquiloC₃₋₆;
- para halo: fluoro, cloro, bromo y yodo;
- 10 para alcoxiC₁₋₄: metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi;
- para alcoxiC₁₋₆: alcoxiC₁₋₄, pentiloxi, 1-etilpropoxi y hexiloxi;
- para alcanoiloC₁₋₆: acetilo, propanoilo y 2-metilpropanoilo;
- para heteroarilo: piridilo, imidazolilo, quinolinilo, cinnolilo, pirimidinilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, furanilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo y benzotienilo;
- 15 para heteroarilalquiloC₁₋₄: pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, furaniletilo, tienilmetilo, theiniletilo, piridilmetilo, piridiletilo, pirazinilmetilo, piraziniletilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, pirimidinilpropilo, pirimidinilbutilo, imidazolilpropilo, imidazolilbutilo, quinolinilpropilo, 1,3,4-triazolilpropilo y oxazolilmetilo;
- 20 para heterociclilo: heteroarilo, pirrolidinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, indolinilo, dihidro-2H-piranilo y tetrahidrofuranilo.

Cabe señalar que los ejemplos proporcionados para los términos utilizados en la memoria descriptiva no son taxativos.

- 25 A continuación se muestran valores particulares de m, X, ¹Y e Y², X, R¹, X-R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹. Dichos valores pueden utilizarse individualmente o combinados cuando corresponda con relación a cualquier aspecto de la invención, o parte de los mismos, y cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas en la presente.

m

- En un aspecto de la invención m es 0, 1, 2 o 3.
- 30 En otro aspecto m es 0, 1 o 2.
- En un aspecto adicional m es 0 o 1.
- En otro aspecto m es 0 de forma tal que R³ está ausente.
- En otro aspecto m es 1 y R³ es metilo.

¹Y e Y²

- 35 En un aspecto de la invención ¹Y es N e Y² es CR⁸.
- En otro aspecto ¹Y es N e Y² es CH.

En otro aspecto 1Y es CR^8 e Y^2 es N.

En un aspecto adicional 1Y es CH o CF e Y^2 es N.

En otro aspecto adicional 1Y es CH e Y^2 es N.

X

- 5 En un aspecto de la invención X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)-$, $-C(O)NR^4-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$.

En otro aspecto X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$ y $-NR^4C(O)-$.

- 10 En un aspecto adicional X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4-$ y $-NR^4C(O)-$.

En un aspecto adicional X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$ y $-S(O)_2CR^6R^7-$.

En otro aspecto X es un grupo enlazante que se selecciona de $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$ y $-S(O)_1CR^6R^7-$.

- 15 En otro aspecto X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NR^4CH_2-$, $-OCH_2-$, $-OCH(CH_3)-$, $-OC(CH_3)_2-$, $-SCH_2-$, $-SCH(CH_3)-$, $-SC(CH_3)_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)CH(CH_3)-$, $-S(O)C(CH_3)_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$, $-S(O)_2C(CH_3)_2-$, $-C(O)NR^4-$ y $-NR^4C(O)-$.

En otro aspecto X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NR^4CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-C(O)NR^4-$, y $-NR^4C(O)-$.

- 20 En otro aspecto X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NR^4CH_2-$, $-OCH_2-$, $-OCH(CH_3)-$, $-OC(CH_3)_2-$, $-SCH_2-$, $-SCH(CH_3)-$, $-SC(CH_3)_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)CH(CH_3)-$, $-S(O)C(CH_3)_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ y $-S(O)_2C(CH_3)_2-$.

En otro aspecto X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NR^4CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-S(O)CH_2-$ y $-S(O)_2CH_2-$.

- 25 En un aspecto adicional X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-OCH(CH_3)-$, $-OC(CH_3)_2-$, $-SCH_2-$, $-SCH(CH_3)-$, $-SC(CH_3)_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)CH(CH_3)-$, $-S(O)C(CH_3)_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$, $-S(O)_2C(CH_3)_2-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-NHC(O)-$ y $-N(CH_3)C(O)-$.

En un aspecto adicional X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)N(CH_3)-$, $-NHC(O)-$ y $-N(CH_3)C(O)-$.

- 30 En otro aspecto adicional X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-OCH(CH_3)-$, $-OC(CH_3)_2-$, $-SCH_2-$, $-SCH(CH_3)-$, $-SC(CH_3)_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)CH(CH_3)-$, $-S(O)C(CH_3)_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ y $-S(O)_2C(CH_3)_2-$.

En otro aspecto adicional X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$ y $-S(O)_2CH_2-$.

En otro aspecto X es $-SCH_2-$ o $-S(O)_2CH_2-$.

En otro aspecto X es $-SCH_2-$, $-SCH(CH_3)-$ o $-SC(CH_3)_2-$.

- 35 En otro aspecto X es $-S(O)CH_2-$, $-S(O)CH(CH_3)-$ o $-S(O)C(CH_3)_2-$.

En otro aspecto X es $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ o $-S(O)_2C(CH_3)_2-$.

En otro aspecto X es $-S(O)_2CH_2-$.

En otro aspecto X es $-S(O)_2C(CH_3)_2-$.

R¹

En un aspecto de la invención R^1 es un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, cicloalquil C_{3-10} alquilo C_{1-4} , arilalquilo C_{1-4} , cicloheteroalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilalquilo C_{1-4} , heteroarilalquilo C_{1-4} , y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R^9 , $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$.

5 En otro aspecto, R^1 es un grupo que se selecciona de adamantilo, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, furaniletilo, tienilmetilo, tieniletilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, pirazinilmetilo y piraziniletilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R^9 , $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$.

En un aspecto adicional, R^1 es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo y piraziniletilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos sustituyentes que se seleccionan de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NHCOCH_3$, $-CONH_2$ y $-CONHCH_3$.

15 En otro aspecto R^1 es un grupo que se selecciona de metilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, $-CH_2CH_2OH$, $-$, $-CH_2CH_2NC(O)CH_3$, $-CH_2CONH_2$, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 4-acetamidofenilo, 4-aminofenilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, 2-oxopirrolidin-3-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo y 3-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

20 En otro aspecto R^1 es un grupo seleccionado de metilo, $-CH_2CH_2OH$ y fenilo. En otro aspecto R^1 es un grupo seleccionado de metilo y fenilo.

En otro aspecto R^1 es metilo.

En otro aspecto R^1 es $-CH_2CH_2OH$.

En otro aspecto R^1 es fenilo.

$X-R^1$

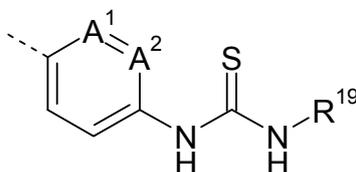
25 En una realización $X-R^1$ es $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH_2OH$.

En una realización $X-R^1$ es $-CH_2OH$.

En una realización $X-R^1$ es $-C(CH_3)_2OH$.

R^2

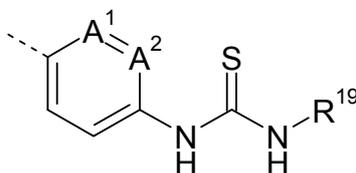
En un aspecto R^2 es



30

en donde A^1 y A^2 se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A^1 o A^2 sea CH.

En otro aspecto R^2 es



en donde A^1 y A^2 son CH.

R⁴

En un aspecto de la invención R^4 es hidrógeno o metilo.

5 En otro aspecto R^4 es hidrógeno.

R⁴ y R¹

10 En otro aspecto de la invención, cuando X es $-NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$ o $-NR^4S(O)_2-$, R^1 y R^4 junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo.

20 En otro aspecto de la invención, cuando X es $-NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$ o $-NR^4S(O)_2-$, R^1 y R^4 junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde 1 átomo de carbono del anillo opcionalmente se reemplaza con N o O y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo.

25 En otro aspecto de la invención, cuando X es $-NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)-$, $-NR^4C(O)NR^5-$ o $-NR^4S(O)_2-$, R^1 y R^4 junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en donde 1 átomo de carbono del anillo opcionalmente se reemplaza con N o O y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo.

R⁵

35 En un aspecto de la invención R^5 es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto R^5 es hidrógeno.

En otro aspecto R^5 es metilo.

R⁶

En un aspecto de la invención R^6 es hidrógeno o metilo.

40 En otro aspecto R^6 es hidrógeno.

En otro aspecto R^6 es metilo.

R⁷

En un aspecto de la invención R^7 es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto R^7 es hidrógeno.

En otro aspecto R⁷ es metilo.

R⁸

En un aspecto de la invención R⁸ es hidrógeno o halo.

En otro aspecto R⁸ es hidrógeno o fluoro.

5 En un aspecto adicional R⁸ es hidrógeno.

R⁹

En un aspecto de la invención R⁹ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxiC₁₋₄, amino, alquilC₁₋₄amino y bis(alquilC₁₋₄)amino.

En otro aspecto R⁹ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄ opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo sustituyentes.

10 En un aspecto adicional R⁹ es hidrógeno, metilo o trifluorometilo.

R¹⁰

En un aspecto de la invención R¹⁰ es hidrógeno.

R¹⁹

15 En un aspecto de la invención R¹⁹ es hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquiloC₁₋₆ y heteroarilalquiloC₁₋₆ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo.

25 En un aspecto de la invención R¹⁹ es hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, fenilo, naftilo, pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, azaindolilo, indolilo, quinolinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotienilo, fenilalquiloC₁₋₆, naftilalquiloC₁₋₆, pirrolilalquiloC₁₋₆, imidazolilalquiloC₁₋₆, isoxazolilalquiloC₁₋₆, pirazolilalquiloC₁₋₆, furanilalquiloC₁₋₆, tienilalquiloC₁₋₆, piridinilalquiloC₁₋₆, pirimidinilalquiloC₁₋₆, piridazinilalquiloC₁₋₆, azaindolilalquiloC₁₋₆, indolilalquiloC₁₋₆, quinolinilalquiloC₁₋₆, benzimidazolilalquiloC₁₋₆, benzofuranilalquiloC₁₋₆, dibenzofuranilalquiloC₁₋₆, benzotienilalquiloC₁₋₆ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo.

35 En un aspecto de la invención R¹⁹ es hidrógeno o un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, tienilo, imidazoilmetilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo y pirimidinilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo.

45 En un aspecto de la invención R¹⁹ es hidrógeno o un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂(ciclopropil), -CH₂CH₂NMe₂, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, fenilo, tien-2-ilo, -CH₂(imidazol-2-il), -CH₂(imidazol-3-il), isoxazolil-3-ilo, 6-oxo-1H-piridin-2-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, -CH₂(1-metilpirazol-4-il), 1-metilpirazol-4-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo y 1H-pirazol-3-ilo.

En un aspecto de la invención R^{19} es hidrógeno o un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2$ (ciclopropilo), $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, tien-2-ilo, $-CH_2$ (imidazol-2-ilo), $-CH_2$ (imidazol-3-ilo), isoxazolil-3-ilo, 6-oxo-1H-piridin-2-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, $-CH_2$ (1-metilpirazol-4-ilo), 1-metilpirazol-4-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo y 1H-pirazol-3-ilo.

En un aspecto de la invención R^{19} es un grupo seleccionado de metilo, etilo, ciclopropilo, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2CH_2OH$, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo y fenilo.

En un aspecto de la invención R^{19} es hidrógeno o un grupo seleccionado de etilo, ciclopropilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo y fenilo.

En un aspecto de la invención R^{19} es $-CH_2CH_2OH$.

En un aspecto de la invención se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

m es 0, 1 o 2;

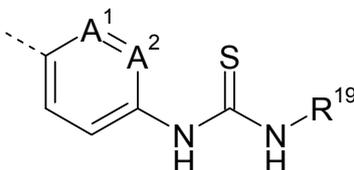
Y^1 e Y^2 son independientemente N o CR^8 siempre que uno de Y^1 e Y^2 sea N y el otro sea CR^8 ;

X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NR^4CR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, $-S(O)_2CR^6R^7-$, $-C(O)NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)-$, $-S(O)_2NR^4-$ y $-NR^4S(O)_2-$;

R^1 es un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , carbociclilo, carbociclilalquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterociclilalquilo C_{1-6} , y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R^9 , $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$;

o $X-R^1$ es $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH_2OH$;

R^2 es



en donde A^1 y A^2 se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A^1 o A^2 sea CH; cada R^3 , cuando está presente, es metilo;

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

o, cuando X es $-NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)-$ o $-NR^4S(O)_2-$, R^1 y R^4 junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde 1 átomo de carbono del anillo opcionalmente se reemplaza con N o O y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquilo C_{1-6} amino, bis(alquilo C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sulfonilamino, alquilo C_{1-6} sulfonil(alquilo C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquilo C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquilo C_{1-6})amino, carbamoilo, alquilo C_{1-6} carbamoilo y bis(alquilo C_{1-6})carbamoilo; R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo C_{1-6} ;

R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo C_{1-6} ;

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquilo C_{1-6} amino y bis(alquilo C_{1-6})amino;

y

R¹⁹ es hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquiloC₁₋₆ y heteroarilalquiloC₁₋₆ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo.

En otro aspecto de la invención se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

m es 0, 1 o 2;

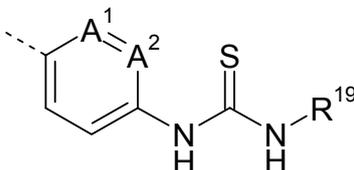
¹Y e **²Y** son independientemente N o CR⁸ siempre que uno de **¹Y** e **²Y** sea N y el otro sea CR⁸;

X es un grupo enlazante que se selecciona de -NR⁴CH₂-, -OCH₂-, -OCH(CH₃)-, -OC(CH₃)₂-, -SCH₂-, -SCH(CH₃)-, -SC(CH₃)₂-, -S(O)CH₂-, -S(O)CH(CH₃)-, -S(O)C(CH₃)₂-, -S(O)₂CH₂-, -S(O)₂CH(CH₃)-, -S(O)₂C(CH₃)₂-, -C(O)NR⁴- y -NR⁴C(O)-;

R¹ es un grupo que se selecciona de adamantilo, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, furaniletilo, tienilmetilo, tieniletilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, pirazinilmetilo y piraziniletilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R⁹, -OR⁹, -COR⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰ y -NR⁹COR¹⁰;

o **X-R¹** es -C(CH₃)₂OH o -CH₂OH;

R² es



en donde A¹ y A² se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A¹ o A² sea CH; **cada R³**, cuando está presente, es metilo;

R⁴ es hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

o, cuando **X** es -NR⁴CH₂- o -NR⁴C(O)-, **R¹** y **R⁴** junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en donde 1 átomo de carbono del anillo opcionalmente se reemplaza con N o O y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC₁₋₆;

R⁹ y **R¹⁰** son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC₁₋₆, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino y bis(alquilC₁₋₆)amino;

y

R¹⁹ es hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquiloC₁₋₆ y heteroarilalquiloC₁₋₆ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo.

En otra clase particular de compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

m es 0 o 1;

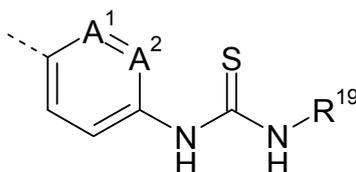
¹Y es CH e **Y²** es N;

X es un grupo enlazante que se selecciona de -S(O)₂CH₂-, -S(O)₂CH(CH₃)- y -S(O)₂C(CH₃)₂-;

R¹ es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo y piraziniletilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos sustituyentes que se seleccionan de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NHCOCH₃, -CONH₂ y -CONHCH₃;

o -YR¹ es -C(CH₃)₂OH o -CH₂OH;

R² es



en donde **A¹** y **A²** se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de **A¹** o **A²** sea CH; **R³**, cuando está presente, es metilo;

y

R¹⁹ es hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquiloC₁₋₆ y heteroarilalquiloC₁₋₆ y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo.

En una clase adicional particular de compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

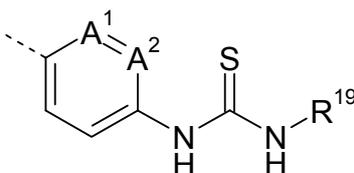
m es 1;

X es un grupo enlazante que se selecciona de -S(O)₂CH₂-, -S(O)₂CH(CH₃)- y -S(O)₂C(CH₃)₂-;

¹Y es CH e **Y²** es N.

R¹ es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo y piraziniletilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos sustituyentes que se seleccionan de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NHCOCH₃, -CONH₂ y -CONHCH₃;

R² es



en donde A^1 y A^2 se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A^1 o A^2 sea CH; R^3 es metilo; y

R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, tienilo, imidazoilmetilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo y pirimidinilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo.

En una clase adicional particular de compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

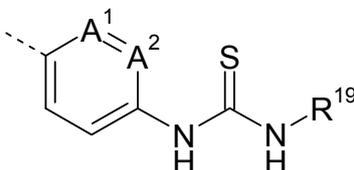
m es 1;

X es un grupo enlazante que se selecciona de $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ y $-S(O)_2C(CH_3)_2-$;

Y^1 es CH e Y^2 es N.

R^1 es un grupo que se selecciona de metilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, $-CH_2CH_2OH$, $-$, $-CH_2CH_2NC(O)CH_3$, $-CH_2CONH_2$, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 4-acetamidofenilo, 4-aminofenilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, 2-oxopirrolidin-3-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo y 3-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo;

R^2 es



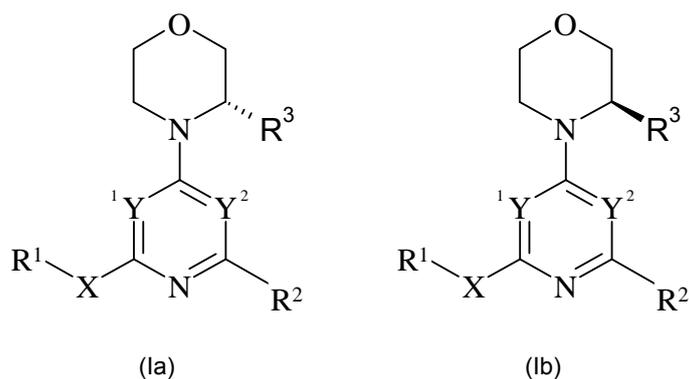
en donde

A^1 y A^2 se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A^1 o A^2 sea CH;

R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2$ (ciclopropil), $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, tien-2-ilo, $-CH_2$ (imidazol-2-il), $-CH_2$ (imidazol-3-il), isoxazolil-3-ilo, 6-oxo-1H-piridin-2-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, $-CH_2$ (1-metilpirazol-4-il), 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo y 1H-pirazol-3-ilo;

y, R^3 es metilo.

En un aspecto de la invención se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

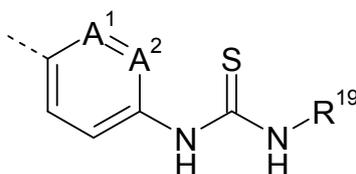
¹Y e ²Y son independientemente N o CR⁸ siempre que uno de ¹Y e ²Y sea N y el otro sea CR⁸;

5 X es un grupo enlazante que se selecciona de -NR⁴CR⁶R⁷-, -OCR⁶R⁷-, -SCR⁶R⁷-, -S(O)CR⁶R⁷-, -S(O)₂CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-, -S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)-, -S(O)₂NR⁴- y -NR⁴S(O)₂-;

R¹ es un grupo que se selecciona de alquiloC₁₋₆, carbociclilo, carbocicilalquiloC₁₋₆, heterociclilo y heterocicilalquiloC₁₋₆, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R⁹, -OR⁹, -COR⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰ y -NR⁹COR¹⁰;

10 o X-R¹ es -C(CH₃)₂OH o -CH₂OH;

R² es



en donde A¹ y A² se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A¹ o A² sea CH;

R³ es metilo;

15 R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o C₁₋₆alquilo

o, cuando X es -NR⁴CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)- o -NR⁴S(O)₂-, R¹ y R⁴ junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde 1 átomo de carbono del anillo opcionalmente se reemplaza con N o O y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquiloC₁₋₆;

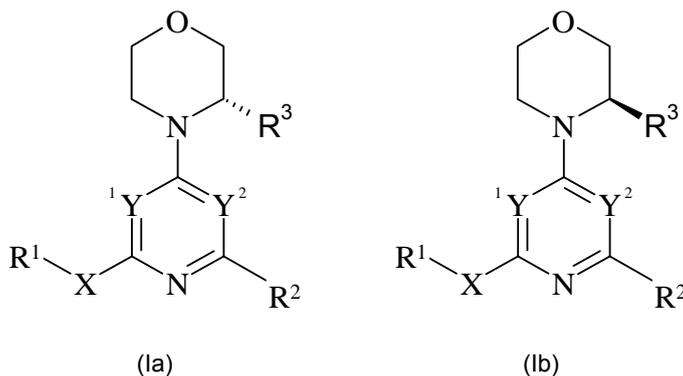
25 R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquiloC₁₋₆;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquiloC₁₋₆, carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino y bis(alquilC₁₋₆)amino;

30 y

R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo, arilalquilo C_{1-6} y heteroarilalquilo C_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo.

En otro aspecto de la invención se proporciona un subconjunto de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

1Y e Y^2 son independientemente N o CR^8 siempre que uno de 1Y e Y^2 sea N y el otro sea CR^8 ;

15

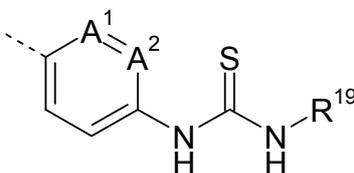
X es un grupo enlazante que se selecciona de $-NR^4CH_2-$, $-OCH_2-$, $-OCH(CH_3)-$, $-OC(CH_3)_2-$, $-SCH_2-$, $-SCH(CH_3)-$, $-SC(CH_3)_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)CH(CH_3)-$, $-S(O)C(CH_3)_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$, $-S(O)_2C(CH_3)_2-$, $-C(O)NR^4-$ y $-NR^4C(O)-$;

20

R^1 es un grupo que se selecciona de adamantilo, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, furaniletilo, tienilmetilo, tieniletilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, pirazinilmetilo y piraziniletilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R^9 , $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$;

o $X-R^1$ es $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH_2OH$;

R^2 es



25

en donde A^1 y A^2 se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A^1 o A^2 sea CH; R^3 es metilo;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

30

o, cuando X es $-NR^4CH_2-$ o $-NR^4C(O)-$, R^1 y R^4 junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en donde 1 átomo de carbono del anillo opcionalmente se reemplaza con N o O y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo;

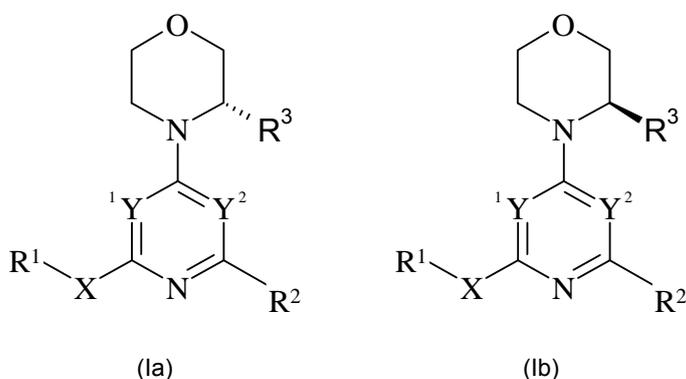
R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo C_{1-6} ;

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , carbociclilo y heterociclilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino y bis(alquil C_{1-6})amino;

y

R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo, arilalquilo C_{1-6} y heteroarilalquilo C_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo.

En otra clase particular de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib),



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

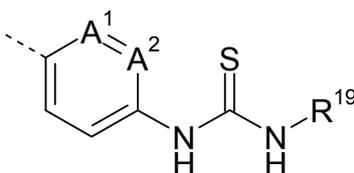
1Y es CH e Y^2 es N;

X es un grupo enlazante que se selecciona de $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ y $-S(O)_2C(CH_3)_2-$;

R^1 es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo y piraziniletilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos sustituyentes que se seleccionan de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NHCOCH_3$, $-CONH_2$ y $-CONHCH_3$;

o $-XR^1$ es $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH_2OH$;

R^2 es



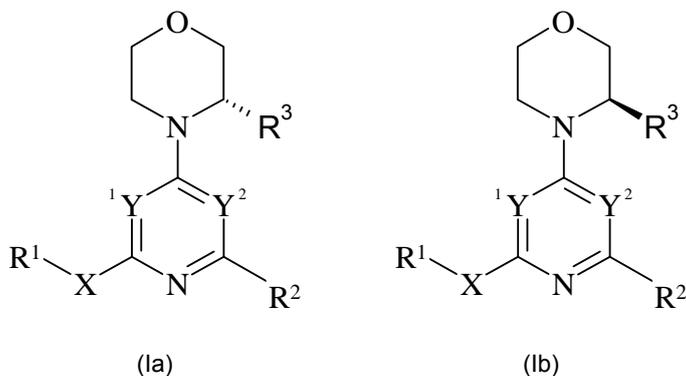
en donde A^1 y A^2 se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A^1 o A^2 sea CH; R^3 es metilo;

y

R^{19} es hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo, arilalquilo C_{1-6} y heteroarilalquilo C_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} ,

alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo.

5 En una clase adicional particular de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



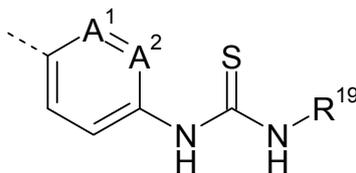
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

X es un grupo enlazante que se selecciona de -S(O)₂CH₂-, -S(O)₂CH(CH₃)- y -S(O)₂C(CH₃)₂-;

10 ¹**Y** es CH e **Y**² es N.

R¹ es un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo y piraziniletilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos sustituyentes que se seleccionan de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NHCOCH₃, -CONH₂ y -CONHCH₃;

15 **R**² es



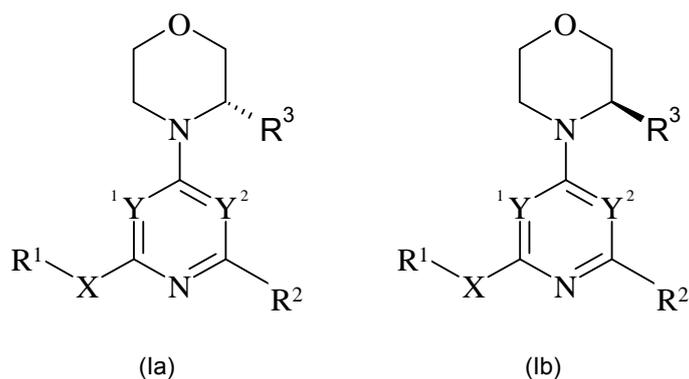
en donde **A**¹ y **A**² se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de **A**¹ o **A**² sea CH;

R³ es metilo; y

20 **R**¹⁹ es hidrógeno o un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, tienilo, imidazoilmetilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo y pirimidinilo y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo.

25

En una clase adicional particular de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

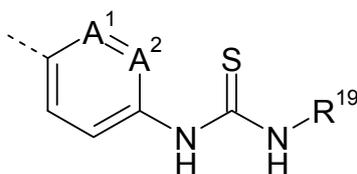
m es 1;

5 **X** es un grupo enlazante que se selecciona de $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ y $-S(O)_2C(CH_3)_2-$;

¹**Y** es CH e **Y**² es N.

R¹ es un grupo que se selecciona de metilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2NC(O)CH_3$, $-CH_2CONH_2$, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 4-acetamidofenilo, 4-aminofenilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, 2-oxopirolidin-3-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo y 3-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo;

10 **R**² es

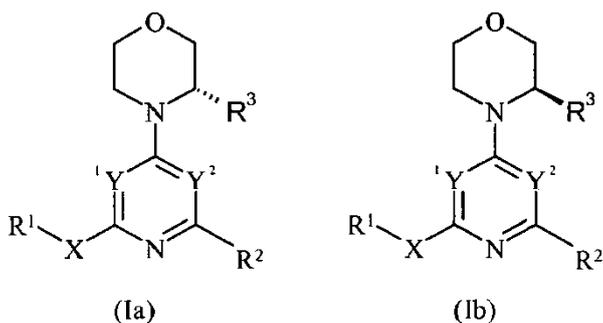


en donde

15 **A**¹ y **A**² se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de **A**¹ o **A**² sea CH; y **R**¹⁹ es hidrógeno o un grupo que se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2$ (ciclopropil), $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, tien-2-ilo, $-CH_2$ (imidazol-2-il), $-CH_2$ (imidazol-3-il), isoxazolil-3-ilo, 6-oxo-1H-piridin-2-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, $-CH_2$ (1-metilpirazol-4-il), 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo y 1H-pirazol-3-ilo;

y, **R**³ es metilo.

20 En una clase adicional particular de compuestos de fórmula (1a) o (1b)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

m es 1;

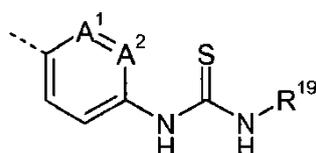
¹**Y** es CH e **Y**² es N;

X es un grupo enlazante seleccionado de -S(O)₂CH₂-, -S(O)₂CH(CH₃)- y -S(O)₂C(CH₃)₂-; y

R¹ es un grupo seleccionado de metilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂NC(O)CH₃, -CH₂CONH₂, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 4-acetamidofenilo, 4-aminofenilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, 2-oxopirrolidin-3-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo y 3-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo; o

-**XR**¹ es C(CH₃)₂OH;

R² es



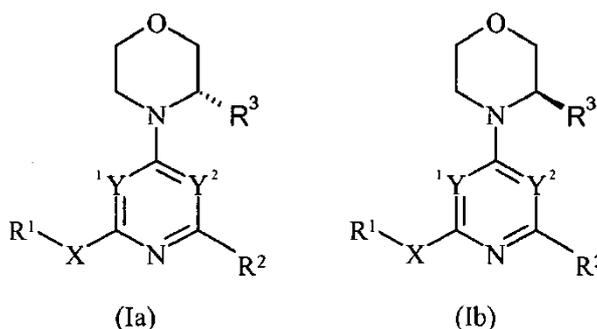
10 en donde

A¹ y A² se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de A¹ o A² sea CH; y

R¹⁹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂(ciclopropilo), -CH₂CH₂NMe₂, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, fenilo, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, tien-2-ilo, -CH₂(imidazol-2-ilo), -CH₂(imidazol-3-ilo), isoxazolil-3-ilo, 6-oxo-1H-piridin-2-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, -CH₂(1-metilpirazol-4-ilo), 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo y 1H-pirazol-3-ilo;

y, **R**³ es metilo.

En una clase adicional particular de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

m es 1;

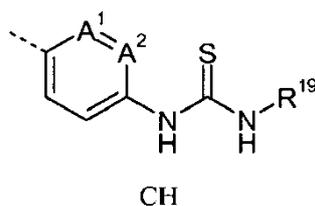
¹**Y** es CH e **Y**² es N;

X es un grupo enlazante seleccionado de -S(O)₂CH₂-, -S(O)₂CH(CH₃)- y -S(O)₂C(CH₃)₂-; y

R¹ es un grupo seleccionado de metilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂NC(O)CH₃, -CH₂CONH₂, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 4-acetamidofenilo, 4-aminofenilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, 2-oxopirrolidin-3-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo y 3-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo; o

-**XR**¹ es C(CH₃)₂OH;

R² es



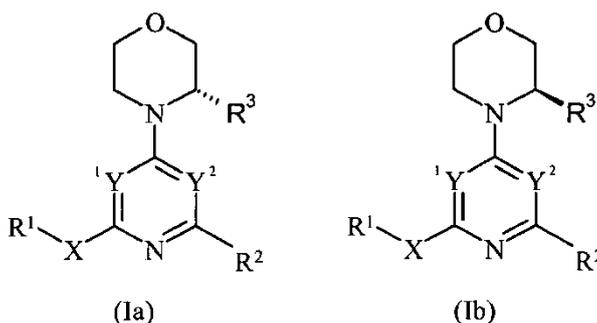
en donde

A¹ y **A²** son CH; y

- 5 **R¹⁹** es hidrógeno o un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂(ciclopropil), -CH₂CH₂NMe₂, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, fenilo, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, tien-2-ilo, -CH₂(imidazol-2-il), -CH₂(imidazol-3-il), isoxazolil-3-ilo, 6-oxo-1H-piridin-2-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, -CH₂(1-metilpirazol-4-il), 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo y 1H-pirazol-3-ilo;

y, **R³** es metilo.

- 10 En una clase adicional particular de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

m es 1;

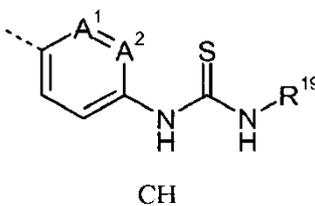
¹Y es CH e **Y²** es N;

- 15 **X** es un grupo enlazante seleccionado de -S(O)₂CH₂-, -S(O)₂CH(CH₃)- y -S(O)₂C(CH₃)₂-; y

R¹ es un grupo seleccionado de metilo, -CH₂CH₂OH y fenilo; o

-**XR¹** es C(CH₃)₂OH;

R² es



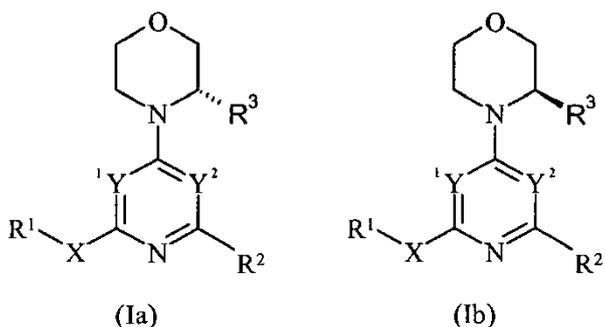
- 20 en donde

A¹ y **A²** se seleccionan de CH o N siempre que al menos uno de **A¹** o **A²** sea CH; y

R^{19} es un grupo seleccionado de metilo, etilo, ciclopropilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, fenilo, 4-fluorofenilo y 4-metoxifenilo;

y, R^3 es metilo.

En una clase adicional particular de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

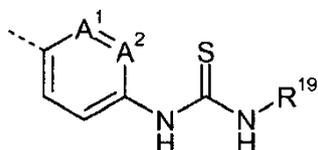
m es 1;

1Y es CH e Y^2 es N;

10 X es un grupo enlazante seleccionado de $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$; y R^1 es un grupo seleccionado de metilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y fenilo; o

$-\text{XR}^1$ es $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$;

R^2 es



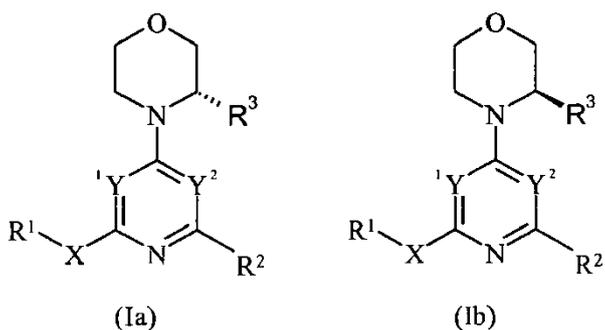
en donde

15 A^1 y A^2 son CH; y

R^{19} es un grupo seleccionado de metilo, etilo, ciclopropilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, fenilo, 4-fluorofenilo y 4-metoxifenilo;

y, R^3 es metilo.

En una clase adicional particular de compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



20

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

m es 1;

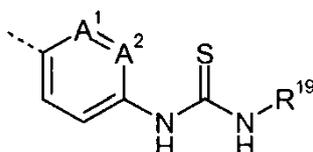
¹**Y** es CH e **Y**² es N;

X es un grupo enlazante -S(O)₂C(CH₃)₂-; y

5 **R**¹ es un grupo seleccionado de metilo y fenilo; o

-**XR**¹ es -C(CH₃)₂OH;

R² es



en donde

10 **A**¹ y **A**² son CH; y

R¹⁹ es un -CH₂CH₂OH;

y, **R**³ es metilo.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto, o una combinación de compuestos, que se selecciona de cualquiera de los Ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto o una combinación de compuestos seleccionados de

3-etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,

3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,

3-(4-fluorofenil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,

1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-tiourea,

20 3-(4-metoxifenil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,

3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,

3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,

3-etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,

3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,

25 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,

1-[4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metiltiourea,

1-[4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-ciclopropiltiourea,

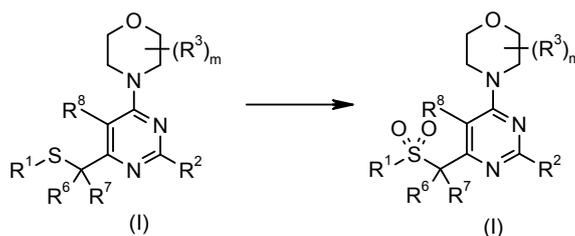
1-[4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-etiltiourea,

1-[4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-hidroxietil)tiourea,

- 3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[2-(3-hidroxiopropilsulfonyl)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
 1-[4-[4-[2-(3-hidroxiopropilsulfonyl)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metiltiourea,
 3-ciclopropil-1-[4-[4-[2-(3-hidroxiopropilsulfonyl)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
 3-etil-1-[4-[4-[2-(3-hidroxiopropilsulfonyl)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
 5 3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
 1-[4-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metiltiourea,
 3-ciclopropil-1-[4-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea, y
 3-etil-1-[4-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

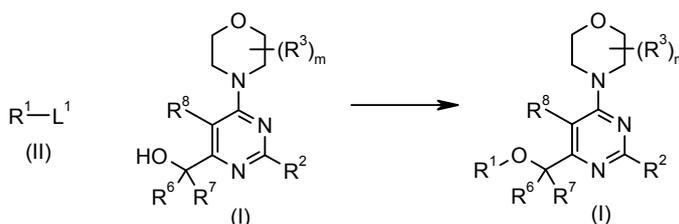
- 10 La invención también proporciona procesos para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de fórmula (I), en donde $X = -S(O)_2CR^6R^7-$, puede prepararse mediante la oxidación de un compuesto de la fórmula (I), en donde $X = SCR^6R^7-$, por ejemplo mediante la utilización de Oxone® a temperatura ambiente en un sistema de disolvente mezclados de agua y etanol



15

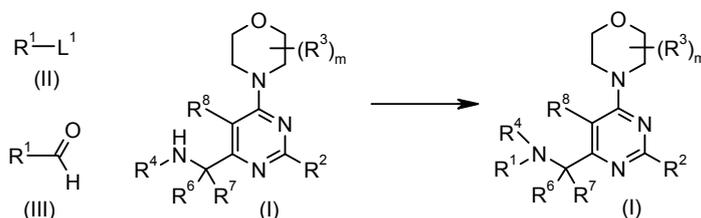
Un compuesto de fórmula (I), en donde $R^1X = R^1OCR^6R^7-$, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I), en donde $R^1X = HO CR^6R^7-$, con un compuesto de fórmula (II), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y un disolvente tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.



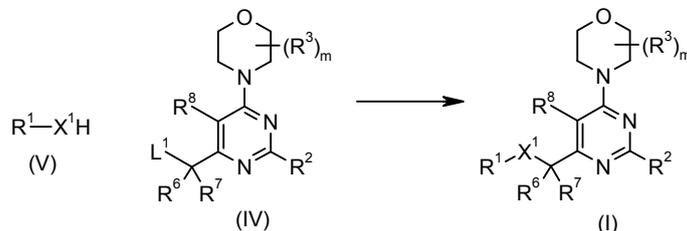
20

Un compuesto de fórmula (I), en donde $R^1X = R^1R^4NCR^6R^7-$, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I), en donde $R^1X = HR^4NCR^6R^7-$, con un compuesto de fórmula (II), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y un disolvente tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida; o mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I), en donde $R^1X = HR^4NCR^6R^7-$, con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un agente reductor adecuado tal como $NaCNBH_3$.

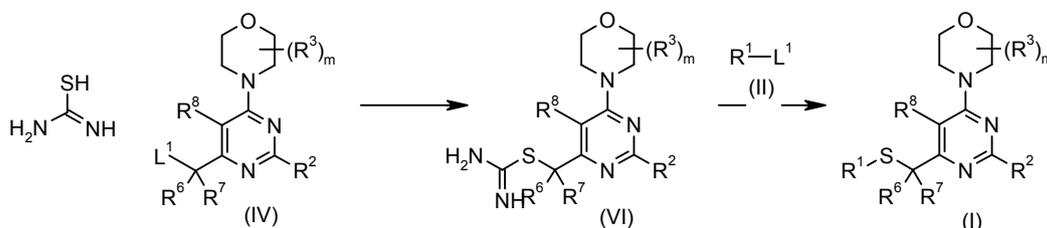
25



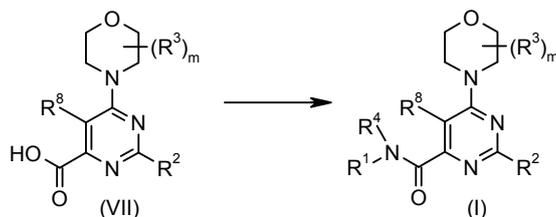
Un compuesto de fórmula (I), en donde $X^1 = -S(O)_2CR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-R^4NCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), con un compuesto de fórmula (V) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y un disolvente tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.



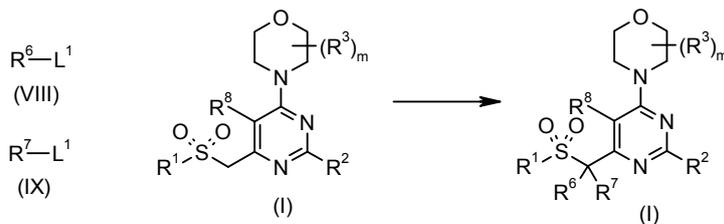
Un compuesto de fórmula (I), en donde $X = -SCR^6R^7-$, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), con tiourea en un disolvente adecuado tal como etanol para generar un compuesto de fórmula (VI) que a continuación se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II) en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de sodio y un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida.



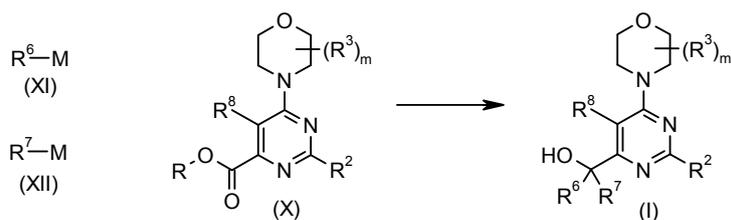
Un compuesto de fórmula (I), en donde $X = -R^4NC(O)-$, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VII) con una amina de fórmula R^1R^4NH siguiendo la activación adecuada del ácido carboxílico mediante métodos conocidos en la bibliografía tales como el uso de un agente de acoplamiento tal como HATU o la conversión en un cloruro de acilo.



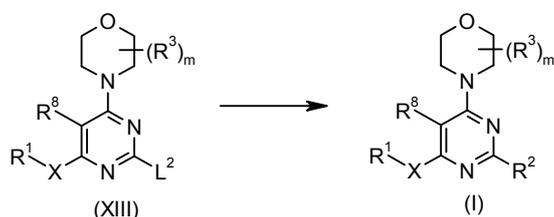
Un compuesto de fórmula (I), en donde $X = -S(O)_2CR^6R^7-$, puede prepararse mediante la reacción secuencial de un compuesto de fórmula (I), en donde $X = -S(O)_2CH_2-$, con un compuesto de fórmula (VIII) seguido por reacción con un compuesto de fórmula (IX), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.



Un compuesto de fórmula (I), en donde $R^1X = HOOCR^6R^7-$, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (X), con reactivos organometálicos adecuados de fórmula (XI) y fórmula (XII) tal como el reactivo de Grignard en un disolvente adecuado. Cuando R^6 y R^7 son diferentes es posible utilizar técnicas conocidas en la bibliografía como la conversión de un compuesto de fórmula (X) en una amida de Weinreb y reacción con un reactivo organometálico de fórmula (XI) y luego reacción con un reactivo organometálico de fórmula (XII) en una etapa subsiguiente.



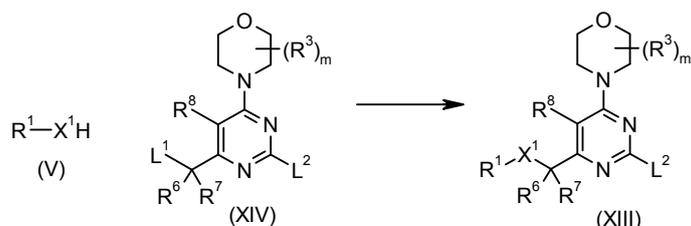
5 Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIII), en donde L² es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -S(O)₂Me etc.), con un reactivo organometálico adecuado (tal como el ácido borónico R²B(OH)₂ o el éster borónico R²B(O)₂ etc.) en presencia de un catalizador de metal adecuado (tal como paladio o cobre) en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano. De forma alternativa en donde R² se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIII), en donde L² es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -S(O)₂Me etc.), mediante reacción con la amina, alcohol o tiol requeridos en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



10

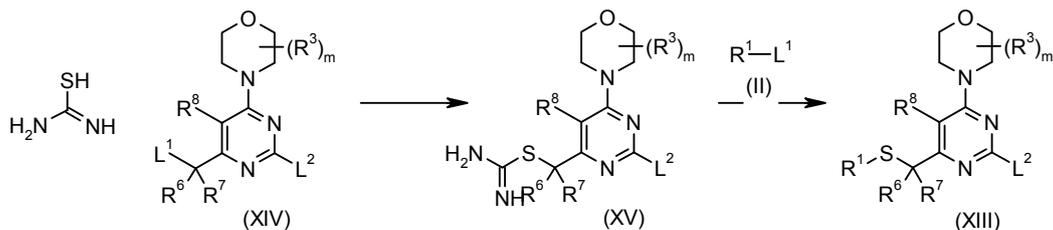
Se apreciará que un compuesto de fórmula (XIII) puede transformarse en otro compuesto de fórmula (XIII) mediante técnicas tales como oxidación, alquilación, aminación reductiva, etc., enumeradas anteriormente o conocidas en la bibliografía.

15 Un compuesto de fórmula (XIII), en donde X¹ = -S(O)₂CR⁶R⁷-, -SCR⁶R⁷-, -OCR⁶R⁷-, -R⁴NCR⁶R⁷-, -S(O)CR⁶R⁷-, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIV), en donde L¹ es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), con un compuesto de fórmula (V) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y un disolvente tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.



20

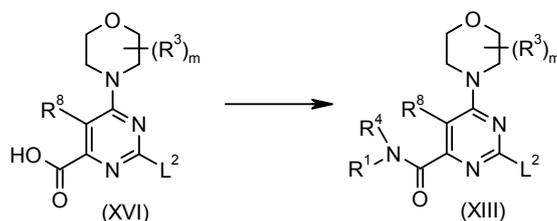
Un compuesto de fórmula (XIII), en donde X = -SCR⁶R⁷-, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIV), en donde L¹ es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), con tiourea en un disolvente adecuado tal como etanol para generar un compuesto de fórmula (XV) que a continuación se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II) en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de sodio y un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida.



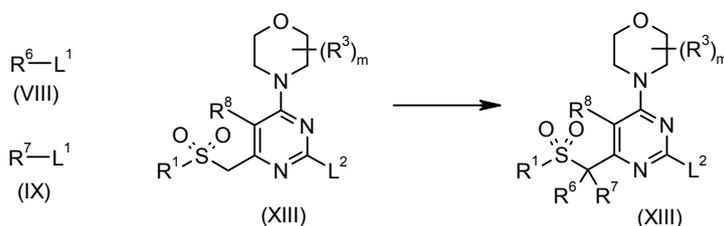
25

Un compuesto de fórmula (XIII), en donde X = -R⁴NC(O)-, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVI) con una amina de fórmula R¹R⁴NH siguiendo la activación adecuada del ácido carboxílico mediante

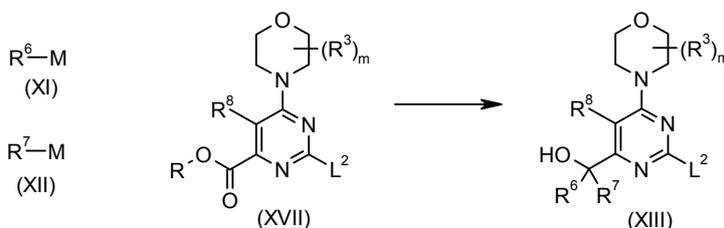
métodos conocidos en la bibliografía tales como el uso de un agente de acoplamiento tal como HATU o la conversión en un cloruro de acilo.



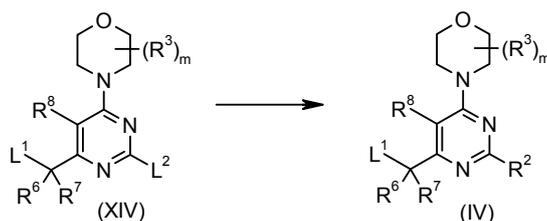
- 5 Un compuesto de fórmula (XIII), en donde $X = -\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$, puede prepararse mediante la reacción secuencial de un compuesto de fórmula (XIII), en donde $X = -\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$, con un compuesto de fórmula (VIII) seguido por reacción con un compuesto de fórmula (IX), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.



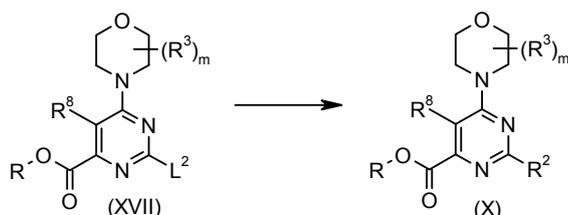
- 10 Un compuesto de fórmula (XIII), en donde $\text{R}^1\text{X} = \text{HO}\text{CR}^6\text{R}^7-$, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVII), con reactivos organometálicos adecuados de fórmula (XI) y fórmula (XII) tal como el reactivo de Grignard en un disolvente adecuado. Cuando R^6 y R^7 son diferentes es posible utilizar técnicas conocidas en la bibliografía como la conversión de un compuesto de fórmula (XVII) en una amida de Weinreb y reacción con un reactivo organometálico de fórmula (XI) y luego reacción con un reactivo organometálico de fórmula (XII) en una etapa subsiguiente.
- 15



- 20 Un compuesto de fórmula (IV) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIV), en donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, $-\text{SMe}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ etc.) y L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), con un reactivo organometálico adecuado (tal como el ácido borónico $\text{R}^2\text{B}(\text{OH})_2$ o el éster borónico $\text{R}^2\text{B}(\text{OR})_2$ etc.) en presencia de un catalizador de metal adecuado (tal como paladio o cobre) en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano. De forma alternativa en donde R^2 se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre un compuesto de fórmula (IV) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIV), en donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, $-\text{SMe}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ etc.), mediante reacción con la amina, alcohol o tiol requeridos en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.
- 25



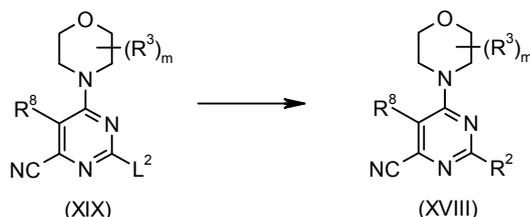
Un compuesto de fórmula (X) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XVII), en donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -S(O)₂Me etc.) y R es un hidrógeno o grupo alquilo C₁₋₄, con un reactivo organometálico adecuado (tal como el ácido borónico R²B(OH)₂ o el éster borónico R²B(OR)₂ etc.) en presencia de un catalizador de metal adecuado (tal como paladio o cobre) en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano. De forma alternativa en donde R² se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre un compuesto de fórmula (X) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XVII), en donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -S(O)₂Me etc.), mediante reacción con la amina, alcohol o tiol requeridos en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



10

Un compuesto de fórmula (XVIII) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIX), en donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -S(O)₂Me etc.), con un reactivo organometálico adecuado (tal como el ácido borónico R²B(OH)₂ o el éster borónico R²B(OR)₂ etc.) en presencia de un catalizador de metal adecuado (tal como paladio o cobre) en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano. De forma alternativa en donde R² se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre un compuesto de fórmula (XVIII) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIX), en donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -S(O)₂Me etc.), mediante reacción con la amina, alcohol o tiol requeridos en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.

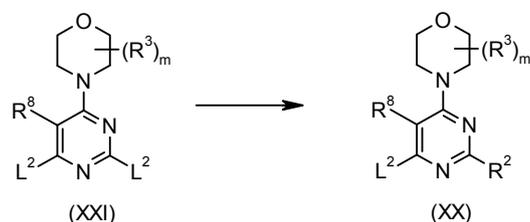
15



Un compuesto de fórmula (XX) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XXI), en donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -S(O)₂Me etc.), con un reactivo organometálico adecuado (tal como el ácido borónico R²B(OH)₂ o el éster borónico R²B(OR)₂ etc.) en presencia de un catalizador de metal adecuado (tal como paladio o cobre) en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano. De forma alternativa en donde R² se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre un compuesto de fórmula (XX) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XXI), en donde L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -S(O)₂Me etc.), mediante reacción con la amina, alcohol o tiol requeridos en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.

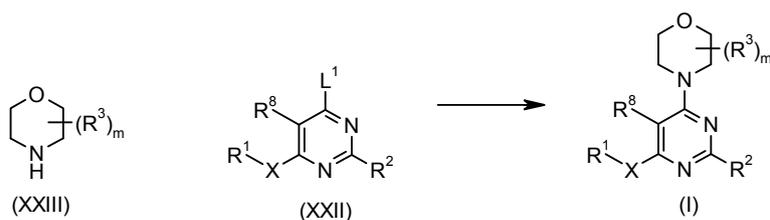
20

25



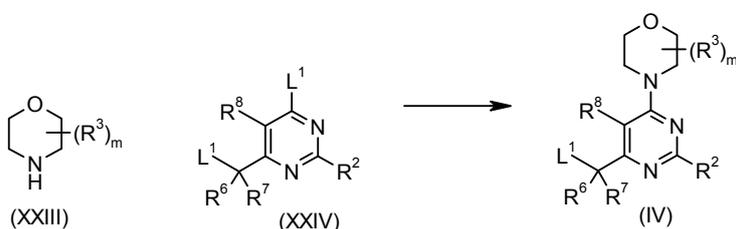
Un compuesto de fórmula (I), en donde L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXII) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.

30

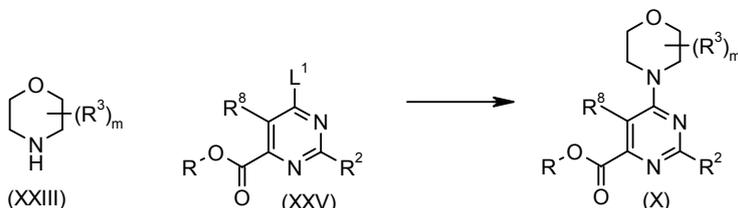


Se apreciará que un compuesto de fórmula (XXII) puede transformarse en otro compuesto de fórmula (XXII) mediante técnicas tales como oxidación, alquilación, aminación reductiva, etc., enumeradas anteriormente o conocidas en la bibliografía.

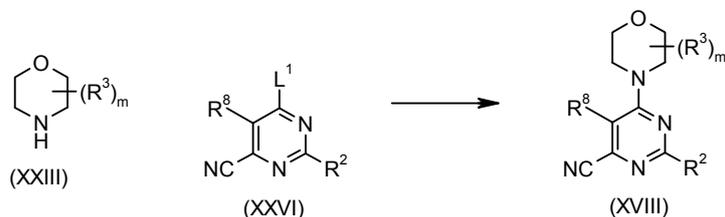
- 5 Un compuesto de fórmula (IV), en donde L¹ es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXIV) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



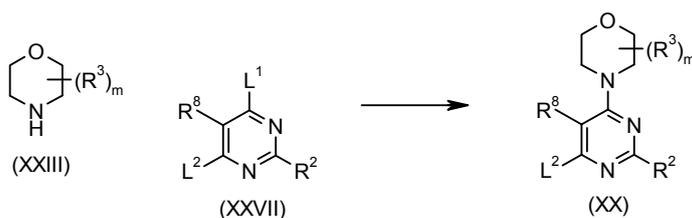
- 10 Un compuesto de fórmula (X), en donde L¹ es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) y R es un hidrógeno o a grupo alquilo C₁₋₄, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXV) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



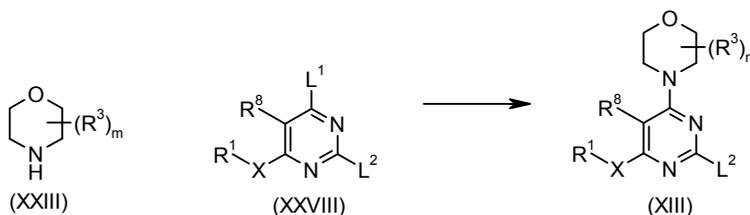
- 15 Un compuesto de fórmula (XVIII), en donde L¹ es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXVI) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



- 20 Un compuesto de fórmula (XX), en donde L¹ es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) y L² es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -S(O)₂Me etc.), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXVII) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.

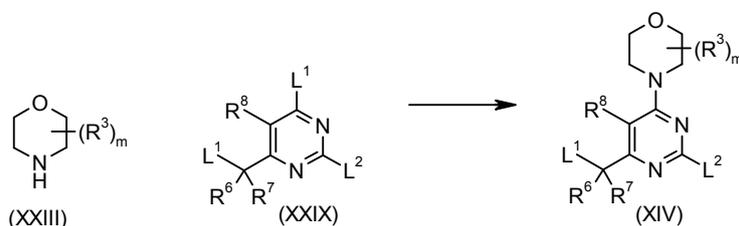


5 Un compuesto de fórmula (XIII), en donde L¹ es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) y L² es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -S(O)₂Me etc.), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXVIII) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.

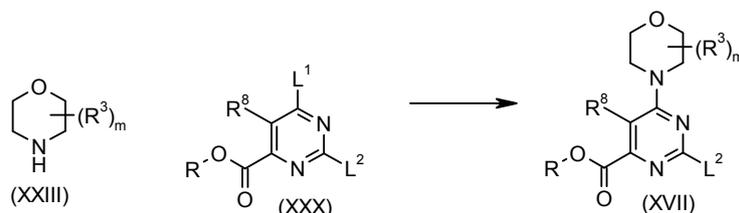


Se apreciará que un compuesto de fórmula (XIII) puede transformarse en otro compuesto de fórmula (XIII) mediante técnicas tales como oxidación, alquilación, aminación reductiva, etc., enumeradas anteriormente o conocidas en la bibliografía.

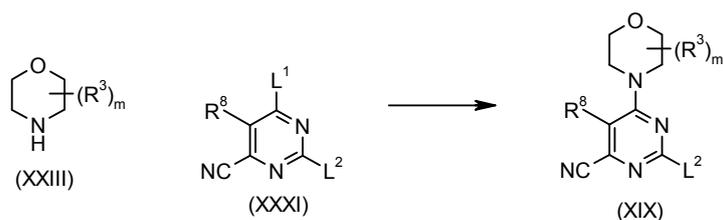
10 Un compuesto de fórmula (XIV), en donde L¹ es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) y L² es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -S(O)₂Me etc.), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXIX) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



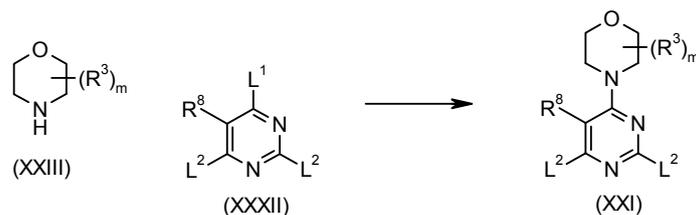
15 Un compuesto de fórmula (XVII), en donde L¹ es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) y L² es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -S(O)₂Me etc.) y R es un hidrógeno o a grupo alquilo C₁₋₄, puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXX) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



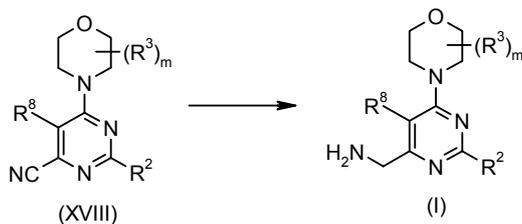
20 Un compuesto de fórmula (XIX), en donde L¹ es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) y L² es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -S(O)₂Me etc.), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXXI) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



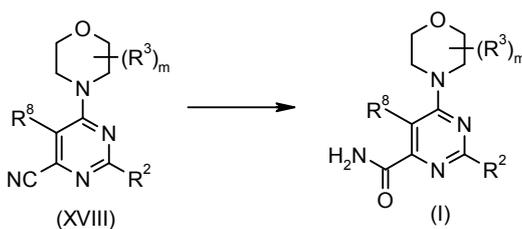
5 Un compuesto de fórmula (XXI), en donde L¹ es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo etc.) y L² es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -S(O)₂Me etc.), puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXXII) con un compuesto de fórmula (XXIII) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



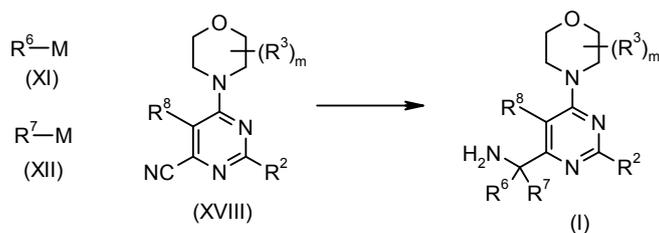
10 Un compuesto de fórmula (I), en donde R¹X = H₂NCH₂-, puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XVIII) mediante una reducción tal como hidrogenación con gas hidrógeno y un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono en un disolvente adecuado tal como etanol.



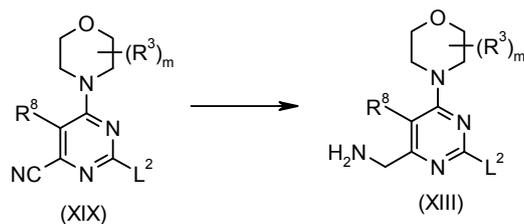
Un compuesto de fórmula (I), en donde R¹X = H₂NC(O)-, puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XVIII) mediante hidrólisis con, por ejemplo, hidróxido de sodio en un disolvente adecuado tal como una mezcla de agua etanol.



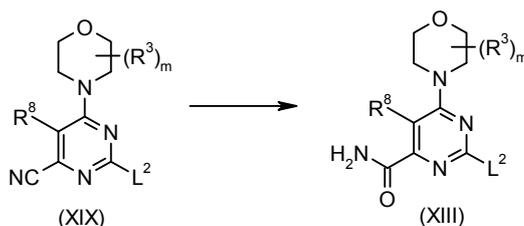
15 Un compuesto de fórmula (I), en donde R¹X = H₂NCR⁶R⁷-, puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XVIII) mediante reacción con reactivos organometálicos (XI) y (XII).



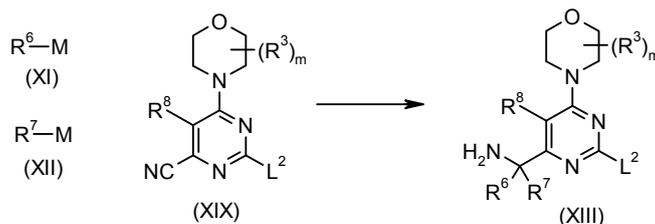
Un compuesto de fórmula (XIII), en donde R¹X = H₂NCH₂-, puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIX) mediante una reducción tal como hidrogenación con gas hidrógeno y un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono en un disolvente adecuado tal como etanol.



Un compuesto de fórmula (XIII), en donde $R^1X = H_2NC(O)-$, puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIX) mediante hidrólisis con, por ejemplo, hidróxido de sodio en un disolvente adecuado tal como una mezcla de agua etanol.



- 5 Un compuesto de fórmula (XIII), en donde $R^1X = H_2NCR^6R^7-$, puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XIX) mediante reacción con reactivos organometálicos (XI) y (XII).



10 Se apreciará que el grupo R^2 puede introducirse en cualquier etapa inicialmente como una amina carbocíclica o heterocíclica (opcionalmente con el nitrógeno protegido, incluyendo dichos grupos protectores, a modo no taxativo, nitro, carbamato de *tert*-butoxi, etc.) que puede transformarse en una etapa subsiguiente en la síntesis (después de la apropiada desprotección) en una tiourea mediante reacción directa con un isotiocianato (o de otra forma grupo activado) o mediante activación de la amina (tal como con tiofosgeno o 1,1'-tiocarbonildiimidazol) y reacción subsiguiente con una amina apropiada, u otros métodos de formación de una tiourea conocidos en la bibliografía.

15 Se apreciará que algunos de los distintos sustituyentes anulares en los compuestos de la presente invención pueden introducirse mediante reacciones de sustitución aromáticas convencionales o generarse mediante modificaciones de grupos funcionales antes o inmediatamente después de los procesos mencionados anteriormente y, como tales, se incluyen en el aspecto de proceso de la invención. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I) mediante reacciones de sustitución aromáticas convencionales o mediante modificaciones de grupos funcionales convencionales. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente mediante una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para estos procedimientos son bien conocidos en la técnica química. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro utilizando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo utilizando, por ejemplo, un haluro de acilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo utilizando un haluro de alquilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; la oxidación de alquiltio en alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

30 También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas en la presente puede ser necesario/deseable proteger los grupos sensibles en los compuestos. Las instancias en donde la protección es necesaria o deseable y los métodos adecuados para la protección son conocidos por los expertos en la técnica. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (por más detalles ver T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). De esta manera, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en alguna de las reacciones mencionadas en la presente.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *terc*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con el grupo protector elegido. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o litio. De manera alternativa, un grupo acilo tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con el grupo protector elegido. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo acilo como un alcanilo o un grupo aroilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o litio. De manera alternativa, un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificador, por ejemplo un grupo metilo o etilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *terc*-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier etapa conveniente de la síntesis utilizando técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Muchos de los intermedios descritos en la presente son nuevos y, por lo tanto, se proporcionan como una característica adicional de la invención.

30 Ensayos biológicos

Pueden usarse los siguientes ensayos para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la mTOR quinasa, como inhibidores de la PI3 quinasa, como inhibidores *in vitro* de la activación de las vías de señalización de la PI3 quinasa y como inhibidores *in vitro* de la proliferación de células de adenocarcinoma de mama humanas MDA-MB-468.

35

(a)(i) Ensayo de mTOR quinasa *in vitro*

En este ensayo se utilizó la tecnología AlphaScreen (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) para determinar la capacidad de los compuestos de prueba de inhibir la fosforilación por parte de la mTOR recombinante.

Se expresó establemente un truncamiento C terminal de mTOR que abarcaba los residuos aminoácidos 1362 a 2549 de mTOR (No. de acceso EMBL L34075) como una fusión etiquetada con FLAG en células HEK293 como lo describen Vilella-Bach *et al.*, Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266-4272. La línea celular estable de mTOR (1362-2549) etiquetada con FLAG de HEK293 se mantuvo a 37°C con CO₂ al 5% hasta una confluencia de 70-90% en medio de crecimiento de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, Reino Unido, No. de catálogo 41966-029) que contenía suero de bovino fetal inactivado con calor al 10% (FCS; Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, No. de catálogo F0392), 1% L-glutamina (Gibco, No. de catálogo 25030-024) y 2 mg/ml geneticina (sulfato G418; Invitrogen Limited, Reino Unido No. de catálogo 10131-027). Luego de la expresión en la línea celular de HEK293 de mamífero, la proteína expresada se purificó utilizando la etiqueta del epítipo FLAG utilizando técnicas de purificación convencionales.

Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones concentradas 10 mM en DMSO y se diluyeron en agua según fue necesario para proporcionar un rango de concentraciones de ensayo finales. Se colocaron alícuotas (2 µl) de cada dilución de compuesto en un pocillo de una placa Greiner de poliestireno blanco de bajo volumen de 384 pocillos (Greiner Bio-one). Una mezcla de 30 µl de enzima de mTOR purificada recombinante, sustrato de péptido biotinilado 1 µM (Biotin-Ahx-Lys-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH₂;

Bachem UK Ltd), ATP (20 μ M) y solución tampón [que contenía Tris-HCl pH7,4 tampón (50 mM), EGTA (0,1 mM), albúmina de suero bovino (0,5 mg/ml), DTT (1,25 mM) y cloruro de manganeso (10 mM)] se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos.

5 Los pocillos testigo que produjeron una señal máxima correspondiente a la actividad enzimática máxima se crearon utilizando DMSO al 5% en lugar de compuesto de prueba. Los pocillos testigo que produjeron una señal mínima correspondiente a la enzima totalmente inhibida fueron creados mediante la adición de EDTA (83 mM) en lugar de compuesto de prueba. Estas soluciones de ensayo se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente.

10 Cada reacción se detuvo mediante la adición de 10 μ l de una mezcla de EDTA (50 mM), albúmina de suero bovino (BSA; 0,5 mg/ml) y tampón de Tris-HCl pH7,4 (50 mM) que contenía Anticuerpo Monoclonal 1A5 de p70 S6 Quinasa (T389) (Cell Signalling Technology, No. de catálogo 9206B) y perlas donantes de Estreptavidina AlphaScreen y aceptoras de Proteína A (200 ng; Perkin Elmer, No. de catálogo 6760002B y 6760137R respectivamente) y las placas de ensayo se dejaron durante aproximadamente 20 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Las señales resultantes de la excitación de la luz láser a 680 nm se leyeron utilizando un instrumento Packard Envision.

15 El péptido biotinilado fosforilado se forma *in situ* como resultado de la fosforilación mediada por mTOR. El péptido biotinilado fosforilado que está asociado a las perlas donantes de Estreptavidina AlphaScreen forma un complejo con el Anticuerpo Monoclonal 1A5 de la p70 S6 Quinasa (T389) asociado a las perlas aceptoras de Proteína A Alphascreen. Inmediatamente luego de la excitación de la luz láser a 680 nm, el complejo perla donante : perla aceptora produce una señal que puede medirse. Por consiguiente, la presencia de la actividad mTOR quinasa resulta en una señal de ensayo. En presencia de un inhibidor de la mTOR quinasa, la fuerza de la señal disminuye.

20 La inhibición de la enzima de mTOR para un compuesto de prueba determinado se expresó como un valor de CI_{50} .

(a)(ii) Ensayo de mTOR quinasa *in vitro* (ECHO)

En este ensayo se utilizó la tecnología AlphaScreen (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) para determinar la capacidad de los compuestos de prueba de inhibir la fosforilación por parte de la mTOR recombinante.

25 Se expresó establemente un truncamiento C terminal de mTOR que abarcaba los residuos aminoácidos 1362 a 2549 de mTOR (No. de acceso de EMBL L34075) como una fusión etiquetada con FLAG en células HEK293 como lo describen Vilella-Bach *et al.*, Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266-4272. La línea celular estable de mTOR (1362-2549) etiquetada con FLAG de HEK293 se mantuvo a 37°C con CO₂ al 5% hasta una confluencia de 70-90% en medio de crecimiento de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, Reino Unido, No. de catálogo 41966-029) que contenía suero de bovino fetal inactivado con calor al 10% (FCS; Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, No. de catálogo F0392), 1% L-glutamina (Gibco, No. de catálogo 25030-024) y 2 mg/ml geneticina (sulfato G418; Invitrogen Limited, Reino Unido No. de catálogo 10131-027). Luego de la expresión en la línea celular de HEK293 de mamífero, la proteína expresada se purificó utilizando la etiqueta del epítipo FLAG utilizando técnicas de purificación convencionales.

35 Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones concentradas 10 mM en DMSO y se diluyeron en aguaDMSO según fue necesario para proporcionar un rango de concentraciones de ensayo finales. Se dispensaron acústicamente y colocaron alícuotas (120nl/2 μ l) de cada dilución de compuesto en un pocillo de una placa Greiner de poliestireno blanco de bajo volumen de 384 pocillos (Greiner Bio-one) utilizando un Labcyte Echo 550. Una mezcla de 1230 μ l de enzima de mTOR purificada recombinante, sustrato de péptido biotinilado 1 μ M (Biotin-Ahx-Lys-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH₂; Bachem UK Ltd), ATP (20 μ M) y solución tampón [que contenía Tris-HCl pH7,4 tampón (50 mM), EGTA (0,1 mM), albúmina de suero bovino (0,5 mg/ml), DTT (1,25 mM) y cloruro de manganeso (10 mM)] se incubó a temperatura ambiente durante 12090 minutos.

40 Los pocillos testigo que produjeron una señal máxima correspondiente a la actividad enzimática máxima se crearon utilizando DMSO al 1005% en lugar de compuesto de prueba. Los pocillos testigo que produjeron una señal mínima correspondiente a la enzima totalmente inhibida fueron creados mediante la adición del compuesto LY294002EDTA (100 μ M 83 mM). Estas soluciones de ensayo se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente.

50 Cada reacción se detuvo mediante la adición de 510 μ l de una mezcla de EDTA (50 mM), albúmina de suero bovino (BSA; 0,5 mg/ml) y tampón de Tris-HCl pH7,4 (50 mM) que contenía Anticuerpo Monoclonal 1 A5 de p70 S6 Quinasa (T389) (Cell Signalling Technology, No. de catálogo 9206B) y perlas donantes de Estreptavidina AlphaScreen y aceptoras de Proteína A (200 ng; Perkin Elmer, No. de catálogo 6760002B y 6760137R respectivamente) y las placas de ensayo se dejaron durante la noche a temperatura ambiente en la oscuridad. Las señales resultantes de la excitación de la luz láser a 680 nm se leyeron utilizando un instrumento Packard Envision.

El péptido biotinilado fosforilado se forma *in situ* como resultado de la fosforilación mediada por mTOR. El péptido biotinilado fosforilado que está asociado a las perlas donantes de Estreptavidina AlphaScreen forma un complejo con el

Anticuerpo Monoclonal 1A5 de la p70 S6 Quinasa (T389) asociado a las perlasceptoras de Proteína A Alphascreen. Inmediatamente luego de la excitación de la luz láser a 680 nm, el complejo perla donante : perla aceptora produce una señal que puede medirse. Por consiguiente, la presencia de la actividad mTOR quinasa resulta en una señal de ensayo. En presencia de un inhibidor de la mTOR quinasa, la fuerza de la señal disminuye. La inhibición de la enzima de mTOR para un compuesto de prueba determinado se expresó como un valor de CI_{50} .

(b)(i) Ensayo de enzima PI3K *in vitro*

En este ensayo se utilizó la tecnología AlphaScreen (Gray *et al.*, *Analytical Biochemistry*, 2003, 313: 234-245) para determinar la capacidad de los compuestos de prueba de inhibir la fosforilación por parte de las enzimas PI3K Tipo I del lípido PI(4,5)P2.

Se aislaron fragmentos de ADN que codificaban subunidades catalíticas y reguladores de PI3K a partir de bibliotecas de ADNc utilizando técnicas de biología molecular y clonación por PCR convencionales. Los fragmentos de ADN seleccionados se usaron para generar vectores de expresión de baculovirus. En particular, se subclonó ADN total de cada una de las isoformas p110 de PI3K humana Tipo I p110 α , p110 β y p110 δ (Nos. de acceso de EMBL HSU79143, S67334, Y10055 para p110 α , p110 β y p110 δ , respectivamente) en un vector pDEST10 (Invitrogen Limited, Fountain Drive, Paisley, Reino Unido). El vector es una versión de Fastbacl adaptada con Gateway que contiene una etiqueta de epítipo 6-His. También se subclonaron una forma truncada de la isoforma p110 γ de la PI3K humana Tipo Ib correspondiente a los residuos de 144-1102 (No. de acceso EMBL X8336A) y la subunidad reguladora p85 α humana (No. de acceso EMBL HSP13KIN) en el vector pFastBacl que contiene una etiqueta de epítipo 6-His. Los constructos de p110 de Tipo Ia se co-expresaron con la subunidad reguladora p85 α . Luego de la expresión en el sistema de baculovirus utilizando técnicas convencionales de expresión con baculovirus, las proteínas expresadas se purificaron utilizando la etiqueta de epítipo His mediante técnicas de purificación convencionales.

Se aisló ADN correspondiente a los aminoácidos 263 a 380 para el dominio PH de receptor general humano para fosfoinositidas (Grp 1) a partir de una biblioteca de ADNc utilizando técnicas de biología molecular y clonación por PCR convencionales. El fragmento de ADN resultante se subclonó en un vector de expresión de *E. coli* pGEX 4T1 que contenía una etiqueta de epítipo GST (Amersham Pharmacia Biotech, Rainham, Essex, Reino Unido) como describe Gray *et al.*, *Analytical Biochemistry*, 2003, 313: 234-245). El dominio PH de Grp1 etiquetado con GST se expresó y purificó utilizando técnicas convencionales.

Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones concentradas 10 mM en DMSO y se diluyeron en agua según fue necesario para proporcionar un rango de concentraciones de ensayo finales. Se colocaron alícuotas (2 μ l) de cada dilución de compuesto en un pocillo de una placa Greiner de poliestireno blanca de bajo volumen de 384 pocillos (Greiner Bio-one, Brunel Way, Stonehouse, Gloucestershire, Reino Unido, No. de catálogo 784075). Se agitó una mezcla de cada enzima PI3K purificada recombinante (15 ng), sustrato de DiC8-PI(4,5)P2 (40 μ M; Cell Signals Inc., Kinnear Road, Columbus, EEUU, No. de catálogo 901), adenosina trifosfato (ATP; 4 μ M) y una solución tampón [que contenía tampón de Tris-HCl pH7,6 (40 mM, 10 μ l), 3-[[3-colamidopropil]dimetilamonio]-1-propanesulfonato (CHAPS; 0,04%), ditiotreitól (DTT; 2 mM) y cloruro de magnesio (10 mM)] a temperatura ambiente durante 20 minutos.

Se crearon los pocillos testigo que produjeron una mínima señal correspondiente a la máxima actividad enzimática utilizando 5% DMSO en lugar de compuesto de prueba. Se crearon los pocillos testigo que produjeron una señal máxima correspondiente a la enzima totalmente inhibida mediante la adición de wortmanina (6 μ M; Calbiochem / Merck Bioscience, Padge Road, Beeston, Nottingham, Reino Unido, No. de catálogo 681675) en lugar de compuesto prueba. Estas soluciones de ensayo también se agitaron durante 20 minutos a temperatura ambiente.

Cada una de las reacciones se detuvo mediante la adición de 10 μ l de una mezcla de EDTA (100 mM), albúmina de suero bovino (BSA, 0,045 %) y tampón de Tris-HCl pH 7,6 (40 mM).

Se agregaron DiC8-PI(3,4,5)P3 biotinilado (50 nM; Cell Signals Inc., No. de catálogo 107), proteína PH GST-GrpI recombinante purificada (2,5 nM) y perlas donantes yceptoras Anti-GST AlphaScreen (100 ng; Packard Bioscience Limited, Station Road, Pangbourne, Berkshire, Reino Unido, No. de catálogo 6760603M) y las placas de ensayo se dejaron durante aproximadamente 5 a 20 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Las señales resultantes que surgieron de la excitación de la luz láser a 680 nm se leyeron utilizando un instrumento Packard AlphaQuest.

Se formó PI(3,4,5)P3 *in situ* como resultado de la fosforilación mediada por la PI3K de PI(4,5)P2. La proteína del dominio PH GST-GrpI que se asocia con las perlas donantes Anti-GST AlphaScreen forma un complejo con el PI(3,4,5)P3 biotinilado que se asocia con las perlasceptoras de estreptavidina Alphascreen. El PI(3,4,5)P3 producido enzimáticamente compete con el PI(3,4,5)P3 biotinilado para unirse a la proteína del dominio PH. Inmediatamente luego de la excitación de la luz láser a 680 nm, el complejo perla donante : perla aceptora produce una señal que puede medirse. Por lo tanto, la actividad de la enzima PI3K para formar el PI(3,4,5)P3 y la posterior competencia con el PI(3,4,5)P3 biotinilado resulta en una señal reducida. La fuerza de la señal se recupera en presencia de un inhibidor de la enzima PI3K.

La inhibición de la enzima PI3K para un determinado compuesto de prueba se expresó como un valor de CI_{50} .

(b)(ii) Ensayo de enzima PI3K *in vitro* (Echo)

En este ensayo se utilizó la tecnología AlphaScreen (Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) para determinar la capacidad de los compuestos de prueba de inhibir la fosforilación por parte de las enzimas PI3K Tipo I del lípido PI(4,5)P₂.

Se aislaron fragmentos de ADN que codificaban subunidades catalíticas y reguladores de PI3K humana a partir de bibliotecas de ADNc utilizando técnicas de biología molecular y clonación por PCR convencionales. Los fragmentos de ADN seleccionados se usaron para generar vectores de expresión de baculovirus. En particular, se subclonó ADN total de cada una de las isoformas p110 de PI3K humana Tipo la p110 α , p110 β y p110 δ (Nos. de acceso de EMBL HSU79143, S67334, Y10055 para p110 α , p110 β y p110 δ , respectivamente) en un vector pDEST10 (Invitrogen Limited, Fountain Drive, Paisley, Reino Unido). El vector es una versión de Fastbac1 adaptada con Gateway que contiene una etiqueta de epítipo 6-His. También se subclonaron una forma truncada de la isoforma p110 γ de la PI3K humana Tipo Ib correspondiente a los residuos aminoacídicos de 144-1102 (No. de acceso EMBL X8336A) y la subunidad reguladora p85 α humana total (No. de acceso de EMBL HSP13KIN) en el vector pFastBacl que contiene una etiqueta de epítipo 6-His. Los constructos de p110 de Tipo Ia se co-expresaron con la subunidad reguladora p85 α . Luego de la expresión en el sistema de baculovirus utilizando técnicas convencionales de expresión con baculovirus, las proteínas expresadas se purificaron utilizando la etiqueta de epítipo His mediante técnicas de purificación convencionales.

Se aisló ADN correspondiente a los aminoácidos 263 a 380 para el dominio PH de receptor general humano para fosfoinositidas (Grp 1) a partir de una biblioteca de ADNc utilizando técnicas de biología molecular y clonación por PCR convencionales. El fragmento de ADN resultante se subclonó en un vector de expresión de *E. coli* pGEX 4T1 que contenía una etiqueta de epítipo GST (Amersham Pharmacia Biotech, Rainham, Essex, Reino Unido) como describe Gray *et al.*, Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245). El dominio PH de Grp1 etiquetado con GST se expresó y purificó utilizando técnicas convencionales.

Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones concentradas 10 mM en DMSO y se diluyeron en DMSO a agua según fue necesario para proporcionar un rango de concentraciones de ensayo finales. Se dispensaron acústicamente y colocaron alícuotas (120n2 μ l) de cada dilución de compuesto en un pocillo de una placa Greiner de poliestireno blanca de bajo volumen de 384 pocillos (Greiner Bio-one, Brunel Way, Stonehouse, Gloucestershire, Reino Unido, No. de catálogo 784075) utilizando un Labcyte Echo 550. Se agitóincubó una mezcla de cada enzima PI3K seleccionada purificada recombinante (15 ng), sustrato de DiC8-PI(4,5)P₂ (40 μ M; Cell Signals Inc., Kinnear Road, Columbus, EEUU, No. de catálogo 901), adenosina trifosfato (ATP; 4 μ M) y una solución tampón [que contenía tampón de Tris-HCl pH7,6 (40 mM, 10 μ l), 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanesulfonato (CHAPS; 0,04%), ditiotreitól (DTT; 2 mM) y cloruro de magnesio (10 mM)] a temperatura ambiente durante 20 minutos.

Se crearon los pocillos testigo que produjeron una mínima señal correspondiente a la máxima actividad enzimática utilizando 100% DMSO en lugar de compuesto de prueba. Se crearon los pocillos testigo que produjeron una señal máxima correspondiente a la enzima totalmente inhibida mediante la adición de wortmanina (6 μ M; Calbiochem / Merck Bioscience, Padge Road, Beeston, Nottingham, Reino Unido, No. de catálogo 681675) en lugar de compuesto prueba. Estas soluciones de ensayo también se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente.

Cada una de las reacciones se detuvo mediante la adición de 10 μ l de una mezcla de EDTA (100 mM), albúmina de suero bovino (BSA, 0,045 %) y tampón de Tris-HCl pH 7,6 (40 mM).

Se agregaron DiC8-PI(3,4,5)P₃ biotinilado (50 nM; Cell Signals Inc., No. de catálogo 107), proteína PH GST-Grp1 recombinante purificada (2,5 nM) y perlas donantes yceptoras Anti-GST AlphaScreen (100 ng; Packard Bioscience Limited, Station Road, Pangbourne, Berkshire, Reino Unido, No. de catálogo 6760603M) y las placas de ensayo se dejaron durante aproximadamente 5 a durante toda la noche 20 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Las señales resultantes que surgieron de la excitación de la luz láser a 680 nm se leyeron utilizando un instrumento Packard AlphaQuest.

Se formó PI(3,4,5)P₃ *in situ* como resultado de la fosforilación mediada por la PI3K de PI(4,5)P₂. La proteína del dominio PH GST-Grp1 que se asocia con las perlas donantes Anti-GST AlphaScreen forma un complejo con el PI(3,4,5)P₃ biotinilado que se asocia con las perlasceptoras de estreptavidina Alphascreen. El PI(3,4,5)P₃ producido enzimáticamente compete con el PI(3,4,5)P₃ biotinilado para unirse a la proteína del dominio PH. Inmediatamente luego de la excitación de la luz láser a 680 nm, el complejo perla donante : perla aceptora produce una señal que puede medirse. Por lo tanto, la actividad de la enzima PI3K para formar el PI(3,4,5)P₃ y la posterior competencia con el PI(3,4,5)P₃ biotinilado resulta en una señal reducida. La fuerza de la señal se recupera en presencia de un inhibidor de la enzima PI3K.

La inhibición de la enzima PI3K para un determinado compuesto de prueba se expresó como un valor de CI_{50} .

(c) Ensayo de fosfo-Ser473 Akt *in vitro*

Este ensayo determina la capacidad de los compuestos de prueba de inhibir la fosforilación de la Serina 473 en Akt según evaluación con la tecnología Acumen Explorer (Acumen Bioscience Limited), un lector de placas que puede usarse para cuantificar rápidamente las características de las imágenes generadas por escaneo con láser.

Se mantuvo de manera rutinaria una línea celular de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-468 (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, Reino Unido, No. de catálogo HTB-132) a 37°C con CO₂ al 5% hasta una confluencia de 70-90% en DMEM que contenía FCS inactivado con calor al 10% y L-glutamina al 1%.

Para este ensayo se despegaron las células del matraz de cultivo 'Accutase' (Innovative Cell Technologies Inc., San Diego, CA, EEUU; No. de catálogo AT 104) utilizando métodos de cultivo tisular convencionales y se resuspendieron en medio para proporcionar 1,7x10⁵ células por ml. Se sembraron alícuotas (90 µl) en cada uno de los 60 pocillos internos de una placa de 96 pocillos negra Packard 96 (PerkinElmer, Boston, MA, EEUU; No. de catálogo 6005182) para proporcionar una densidad de ~15000 células por pocillo. Las alícuotas (90 µl) del medio de cultivo se colocaron en los pocillos externos para evitar efectos borde. Las células se incubaron durante toda la noche a 37°C con 5% CO₂ para permitir su adhesión.

En el día 2 las células se trataron con compuestos de prueba y se incubaron durante 2 horas a 37°C con 5% CO₂. Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones concentradas 10 mM en DMSO y se diluyeron en series según fue necesario con medio de crecimiento para proporcionar un rango de concentraciones 10 veces mayor que las concentraciones de prueba finales requeridas. Las alícuotas (10 µl) de cada dilución de compuesto se colocaron en un pocillo (por triplicado) para proporcionar las concentraciones finales requeridas. A modo de testigo de respuesta mínima, cada placa contuvo pocillos con una concentración final de 100 µM LY294002 (Calbiochem, Beeston, Reino Unido, No. de catálogo 440202). A modo de testigo de respuesta máxima, los pocillos contuvieron DMSO al 1% en lugar de compuesto de prueba. Luego de la incubación, el contenido de las placas se fijó mediante tratamiento con una solución acuosa de formaldehído al 1,6% (Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, No. de catálogo F 1635) a temperatura ambiente durante 1 hora.

Todas las etapas subsiguientes de aspiración y lavado se llevaron a cabo utilizando un lavadora de placas de 96 pocillos Tecan (velocidad de aspiración 10 mm/seg). La solución de fijación se retiró y el contenido de las placas se lavó con solución salina tamponada con fosfato (PBS; 50 µl; Gibco, No. de catálogo 10010015). El contenido de las placas se trató durante 10 minutos a temperatura ambiente con una alícuota (50 µl) de una solución tampón de permeabilización celular que consistía en mezcla de PBS y Tween-20 al 0,5%. La solución tampón de 'permeabilización' se retiró y los sitios de unión no específica se bloquearon mediante tratamiento durante 1 hora a temperatura ambiente de una alícuota (50 µl) de una solución tampón de bloqueo que consistía en leche descremada deshidratada al 5% ['Marvel' (marca registrada); Premier Beverages, Stafford, Reino Unido] en una mezcla de PBS y Tween-20 al 0,05%. La solución tampón de 'bloqueo' se retiró y las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con solución de anticuerpo anti fosfo-Akt (Ser473) de conejo (50 µl por pocillo; Cell Signalling, Hitchin, Herts, Reino Unido., No. de catálogo 9277) que se había diluido 1:500 en tampón de 'bloqueo'. Las células se lavaron tres veces en una mezcla de PBS y Tween-20 al 0,05%. Posteriormente las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con IgG anti-conejo de cabra marcado con Alexafluor488 (50 µl por pocillo; Molecular Probes, Invitrogen Limited, Paisley, Reino Unido, No. de catálogo A11008) que se había diluido 1:500 en tampón de 'bloqueo'. Las células se lavaron 3 veces con una mezcla de PBS y Tween-20 al 0,05%. Se agregó una alícuota de PBS (50 µl) a cada pocillo y las placas se sellaron con selladores para placas de color negro y la señal de la fluorescencia se detectó y analizó.

Se analizaron los datos de respuesta de las dosis a la fluorescencia obtenidos para cada compuesto y se expresó el grado de inhibición de la Serina 473 en Akt como un valor de CI₅₀.

45 (d) Ensayo de proliferación de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-468 *in vitro*

Este ensayo determina la capacidad de los compuestos de prueba de inhibir la proliferación celular según se evaluó utilizando la tecnología Cellomics Arrayscan. Se mantuvo rutinariamente una línea celular de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-468 (LGC Promochem, No. de catálogo HTB-132) como se describe en el ensayo biológico (b) precedente.

Para el ensayo de proliferación se desprendieron las células del matraz de cultivo utilizando Accutase y se sembraron en los 60 pocillos interiores de una placa negra de 96 pocillos Packard a una densidad de 8000 células por pocillo en 100 µl de medio de crecimiento completo. Los pocillos exteriores contenían 100 µl de PBS estéril. Las células se incubaron durante toda la noche a 37°C con 5% CO₂ para permitir su adhesión.

5 En el día 2 las células se trataron con compuestos de prueba y se incubaron durante 48 horas a 37°C con 5% CO₂. Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones concentradas 10 mM en DMSO y se diluyeron serialmente según fuera necesario con medio de crecimiento para proporcionar una gama de concentraciones de prueba. Se colocaron alícuotas (50 µl) de cada dilución de compuesto en un pocillo y las células se incubaron durante 2 días a 37°C con 5% CO₂. Cada placa contenía pocillos testigo sin compuesto de prueba.

10 En el día 4 se agregó reactivo de marcaje BrdU (Sigma, No. de catálogo B9285) a una dilución final de 1:1000 y las células se incubaron durante 2 horas a 37°C. El medio se retiró y las células de cada pocillo se fijaron mediante tratamiento con 100 µl de una mezcla de etanol y ácido acético glacial (90% etanol, 5% ácido acético glacial y 5% agua) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las células de cada pocillo se lavaron dos veces con PBS (100 µl). Se agregó ácido clorhídrico acuoso (2M, 100 µl) a cada pocillo. Después de 20 minutos a temperatura ambiente, las células se lavaron dos veces con PBS. Se agregó peróxido de hidrógeno (3%, 50 µl; Sigma, No. de catálogo H1009) a cada pocillo. Después de 10 minutos a temperatura ambiente, los pocillos se lavaron nuevamente con PBS.

15 La incorporación de BrdU se detectó mediante incubación durante 1 hora a temperatura ambiente con anticuerpo anti-BrdU de ratón (50 µl; Caltag, Burlingame, CA, EEUU; No. de catálogo MD5200) que se diluyó 1:40 en PBS que contenía 1% BSA y 0,05% Tween-20. El anticuerpo sin unir se retiró con dos lavados de PBS. Para la visualización del BrdU incorporado se trataron las células durante 1 hora a temperatura ambiente con PBS (50 µl) y 0,05% tampón Tween-20 que contenía una dilución 1:1000 de IgG anti-ratón de cabra etiquetado con Alexa Fluor 488. Para la visualización del núcleo celular se agregó una dilución 1:1000 de tinción de Hoechst (Molecular Probes, No. de catálogo H3570). Cada una de las placas se lavó con PBS. Posteriormente se agregó PBS (100 µl) a cada pocillo y las placas se analizaron utilizando la tecnología Cellomics Arrayscan para evaluar el número total de células y de células BrdU positivas.

20 Se analizaron los datos de respuesta a la dosis de fluorescencia obtenidos con cada compuesto y se expresó el grado de inhibición del crecimiento celular de MDA-MB-468 como un valor de CI₅₀.

25 Si bien las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmula (I) varían, como se esperaba, con el cambio estructural, en general se cree que la actividad que poseen los compuestos de fórmula (I) puede demostrarse en las siguientes concentraciones o dosis en uno o más de las pruebas (a) a (d) precedentes:-

Prueba (a)(i): CI₅₀ versus mTOR quinasa a menos de 10 µM, en particular 0,001 - 0,5 µM para muchos compuestos; se midió la CI₅₀ para el ejemplo 1b y los valores fueron de 0,55µM.

30 Prueba (b)(i): CI₅₀ versus PI3K humana Tipo Ib p110γ a menos de 10 µM, en particular 0,001 - 0,5 µM para muchos compuestos; y CI₅₀ versus PI3K humana Tipo Ia p110α a menos de 10 µM, en particular 0,001 - 0,5 µM para muchos compuestos; para el ejemplo 1b, la CI₅₀ se midió en tres ocasiones y los valores fueron de 39,75, 11,74 y 3,20µM

Prueba (c): CI₅₀ versus Serina 473 en Akt a menos de 10 µM, en particular 0,1 - 20 µM para muchos compuestos; para el ejemplo 1b, la CI₅₀ se midió en dos ocasiones y los valores fueron de 1,93 y 1,74µM;

Prueba (d): CI₅₀ a menos de 20 µM;

35 Los siguientes ejemplos se estudiaron en la Prueba de ensayo enzimático (a)(ii):

Ej. No.	Prueba (a)(ii)	Ej. No.	Prueba (a)(ii)	Ej. No.	Prueba (a)(ii)
	CI ₅₀ (µM)		CI ₅₀ (µM)		CI ₅₀ (µM)
1a	0,0177	2c	0,000828	4b	0,154
1	0,0197	2d	0,305	4	0,161
1d	0,0215	3	0,011	4c	0,0585
1b	0,0816	3a	0,00717	5	0,0079
1c	0,0688	3b	0,0124	5a	0,0367
2	0,00477	3c	0,00308	5b	0,0384
2a	0,0051	4a	0,0155	5c	0,0374
2b	0,0068				

Los compuestos de la presente invención son ventajosos, ya que poseen actividad farmacológica. En particular, los compuestos de la presente invención modulan (en particular, inhiben) la mTOR quinasa y/o las enzimas fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), tales las enzimas PI3K Clase Ia (por ejemplo PI3Kalfa, PI3Kbeta y PI3Kdelta) y la enzima PI3K Clase Ib (PI3Kgamma). Más particularmente, los compuestos de la presente invención modulan (en particular, inhiben) la mTOR quinasa. Más particularmente, los compuestos de la presente invención modulan (en particular, inhiben) una o más enzimas PI3K. Las propiedades inhibitorias de los compuestos de fórmula (I) pueden demostrarse utilizando los procedimientos de prueba establecidos en esta sección y en la sección experimental. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de afecciones/enfermedades en animales humanos y no humanos que son mediadas por la mTOR quinasa y/o una o más enzimas PI3K, y en particular mediadas por la mTOR quinasa.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden presentarse en formas adecuadas para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, grageas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, gránulos o polvos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración mediante inhalación (por ejemplo, como un polvo dividido finamente o un aerosol líquido), para administración mediante insuflación (por ejemplo, como un polvo dividido finamente) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución oleosa u acuosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales, utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, ampliamente conocidos en la técnica. Es así que las composiciones para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única variará necesariamente según el huésped tratado y la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación para la administración oral en humanos contendrá generalmente, por ejemplo, entre 1 mg a 1 g de agente activo (más adecuadamente de 1 a 250 mg, por ejemplo de 1 a 100 mg) combinado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes, la cual puede variar de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total.

El tamaño de la dosis con fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de Fórmula I naturalmente variará de acuerdo con la naturaleza y gravedad de los síntomas o condiciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración de acuerdo con principios bien conocidos en la medicina.

Cuando se utiliza un compuesto de la fórmula (I) con fines terapéuticos o profilácticos generalmente se administrará en una dosis diaria entre, por ejemplo, 1 mg/kg a 100 mg/kg por kilo de peso corporal, el cual podrá administrarse en dosis divididas si es necesario. En general se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una vía parenteral. Así, por ejemplo, para la administración intravenosa se utilizará generalmente una dosis entre por ejemplo, 1 mg/kg a 25 mg/kg por kilo de peso corporal. En forma similar, para la administración por inhalación, se utilizará una dosis entre, por ejemplo, 1 mg/kg a 25 mg/kg por kilo de peso corporal. Típicamente, las formas de dosificación unitarias contendrán aproximadamente 10 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

Tal como se indica en la presente, se sabe que la mTOR quinasa y las enzimas PI3K desempeñan un papel en la tumorigénesis, así como en numerosas enfermedades. Hemos encontrado que los compuestos de fórmula (I) presentan una potente actividad anti-tumoral que se cree se obtiene mediante la inhibición de la mTOR quinasa y/o una o más de las enzimas PI3K.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son de valor como agentes antitumorales. Particularmente, los compuestos de la presente invención son de valor como agentes anti-proliferativos, apoptóticos y/o anti-invasivos en la contención y/o el tratamiento de enfermedades de tumor sólido y/o líquido. Particularmente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de los tumores sensibles a la inhibición de mTOR y/o una o más de las enzimas PI3K, tales como las enzimas PI3K de la Clase Ia y/o las enzimas PI3K de la Clase Ib. Adicionalmente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de los tumores que son mediados exclusivamente o en parte por la mTOR y/o una o más de las enzimas PI3K, tales como las enzimas PI3K de a Clase Ia y/o las enzimas PI3K de la Clase Ib. Los compuestos, por lo tanto, pueden utilizarse para producir un efecto inhibitorio de la enzima mTOR en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento. Ciertos compuestos pueden utilizarse para producir un efecto inhibitorio de la enzima PI3K en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento.

- 5 Tal como se indica en la presente, los inhibidores de la mTOR quinasa y/o una o más enzimas PI3K pueden tener valor terapéutico para el tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer y en particular tumores sólidos tales como carcinoma y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides y en particular para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer bronquioloalveolar) y de próstata y cáncer del conducto biliar, óseo, de vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias [incluyendo leucemia linfocítica aguda (LLA) y leucemia mielógena crónica (LMC)], mieloma múltiple y linfomas.
- 10 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso como un medicamento en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
- De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
- 15 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en la producción de un efecto apoptótico en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
- De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en un animal de sangre caliente tal como el hombre como un agente anti-invasivo en la contención y/o el tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer.
- 20 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
- 25 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
- 30 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para la producción de un efecto apoptótico en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
- De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto apoptótico en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
- 35 De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en un animal de sangre caliente tal como el hombre como un agente anti-invasivo en la contención y/o el tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer.
- 40 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
- 45 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en la prevención o tratamiento de los tumores sensibles a la inhibición de la mTOR quinasa y/o una o más enzimas PI3K (tal como la enzima PI3K de la Clase Ia y/o la enzima PI3K de la Clase Ib) que participan en las etapas de la transducción de señales que conducen a la proliferación, supervivencia, invasividad y capacidad migratoria de células tumorales.
- 50 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención o tratamiento de los tumores sensibles a la inhibición de la mTOR quinasa y/o una o más enzimas PI3K (tal como la enzima PI3K de la Clase Ia y/o la enzima PI3K de la Clase Ib) que participan

en las etapas de la transducción de señales que conducen a la proliferación, supervivencia, invasividad y capacidad migratoria de células tumorales.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso para proporcionar un efecto inhibitorio de la mTOR quinasa y/o un efecto inhibitorio de la enzima PI3K (tal como un efecto inhibitorio de la enzima PI3K de la Clase Ia y/o la enzima PI3K de la Clase Ib).

10 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso para proporcionar un efecto inhibitorio de la mTOR quinasa y/o un efecto inhibitorio de la enzima PI3K (tal como un efecto inhibitorio de la enzima PI3K de la Clase Ia y/o la enzima PI3K de la Clase Ib).

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en el tratamiento de cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades inmunológicas o enfermedades cardiovasculares.

15 De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en el tratamiento de tumores sólidos tales como carcinoma y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides.

20 De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en el tratamiento de cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer bronquioloalveolar) y de próstata.

25 De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente para su uso en el tratamiento de cáncer del conducto biliar, óseo, de vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias (incluidas LLA y LMC), mieloma múltiple y linfomas.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cáncer, enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, inmunes o cardiovasculares.

30 De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides.

35 De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer bronquioloalveolar) y de próstata.

40 De acuerdo con una característica adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cáncer del conducto biliar, óseo, de vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículo, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias (incluidas LLA y LMC), mieloma múltiple y linfomas.

45 Como se señala en la presente, los efectos *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) pueden ser ejercidos, en parte, por uno o más metabolitos que se forman en el cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de fórmula (I).

La invención adicionalmente se refiere a terapias de combinación en donde un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de fórmula (I), se administra concurrentemente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro tratamiento utilizado en el control de una enfermedad oncológica.

50 El tratamiento anticáncer definido anteriormente en la presente puede aplicarse como terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Por lo tanto, los

compuestos de la invención también pueden utilizarse en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de cáncer.

Los agentes adecuados a ser utilizados en combinación incluyen:

- 5 (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tal como se emplean en la oncología médica, como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platina, carboplatina, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos como fluoropirimidinas tal como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo: antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como paclitaxel y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etoposida y teniposida, amsacrina, topotecán y camptotecinas);
- 10 (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores hacia abajo del receptor de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa como finasterida;
- 15 (iii) agentes anti-invasión (por ejemplo inhibidores de la familia de las c-Src quinasas como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahitogairan-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341) y *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 6658-6661) e inhibidores de metaloproteinasas tales como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno de uroquinasa);
- 20 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, dichos inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti erbB1 cetuximab [C225]; dichos inhibidores también incluyen, por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la familia de la tirosina quinasa EGFR como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033) e inhibidores de tirosina quinasa de erbB2 tales como lapatinib), inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas tales como imatinib, inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo inhibidores de la señalización de Ras/Raf tales como inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización celular a través MEK y/o AKT quinasas;
- 25 (v) agentes antiangiogénicos como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular [por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento endotelial anti-vascular bevacizumab (Avastin™) e inhibidores de tirosina quinasa del receptor VEGF tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; WO 01/60814) y los compuestos que operan mediante otros mecanismos (por ejemplo: linomida, inhibidores de la función integrina $\alpha\beta 3$ y angiotatina];
- 30 (vi) agentes que producen daños vasculares como combretastatina A4 y los compuestos revelados en las Solicitudes de Patente Internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- 35 (vii) terapias anti-sentido, por ejemplo, aquellas dirigidas a los objetivos mencionados anteriormente, como ISIS 2503, un anti-sentido anti-ras;
- 40 (viii) abordajes de terapia genética, incluyendo por ejemplo, el reemplazo de genes aberrantes como el aberrante p53 o los aberrantes BRCA1 o BRCA2, los abordajes de la GDEPT (terapia de profármaco de enzimas dirigidas por genes) como los que emplean citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y abordajes para incrementar la tolerancia de los pacientes a la quimioterapia o la radioterapia, como la terapia genética de resistencia a múltiples fármacos; y
- 45 (ix) abordajes de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, abordajes *ex vivo* e *in vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales de los pacientes, como en la transfección con citoquinas como interleuquina 2, interleuquina 4 o el factor de estimulación de la colonia de granulocitos-macrófagos, abordajes para disminuir la anergia de las células T, abordajes que utilizan células inmunes transfectadas como células dendríticas transfectadas con citoquina, abordajes que emplean líneas de células tumorales transfectadas con citoquinas y abordajes que emplean anticuerpos anti-idiotípicos.
- 50

La presente invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

A menos que se indique de otra forma, los materiales de partida se encontraban comercialmente disponibles. Todos los disolventes y reactivos comerciales eran de grado laboratorio y se usaron tal cual se recibieron.

5 En los ejemplos, los espectros de ^1H NMR se registraron en un instrumento Bruker DPX 300 (300 MHz), un instrumento Bruker DRX 400 (400 MHz) o un instrumento Bruker DRX 500 (500 MHz). Los picos centrales de cloroformo-d (δ_{H} 7,27 ppm), dimetilsulfóxido- d_6 (δ_{H} 2,50 ppm) o acetona- d_6 (δ_{H} 2,05 ppm) se utilizaron como referencias internas. Se utilizaron las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br, ancho.

10 La cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice (0,04-0,063 mm, Merck). En general, se utilizó una columna Kromasil KR-100-5-C₁₈ de fase inversa (250 x 20 mm, Akzo Nobel) para la HPLC preparativa con mezclas de acetonitrilo y agua [conteniendo 0,1% ácido trifluoroacético (TFA)] utilizado como el eluyente a una tasa de flujo de 10 mL/min.

Se utilizaron los siguientes métodos para el análisis de cromatografía líquida (LC) / espectro de masas (MS):

HPLC: Agilent 1100 o Waters Alliance HT (2790 y 2795)

Espectrómetro de Masas: Waters ZQ ESCi

15 **Columna de HPLC**

La columna de HPLC convencional utilizada fue Phenomenex Gemini C₁₈ 5 μm , 50 x 2 mm.

Métodos de HPLC ácidos

Las fases móviles utilizadas son: Fase Móvil A: Agua

Fase Móvil B: Acetonitrilo

20 Fase Móvil C: 1% Ácido fórmico en 50:50 Agua:MeCN (v/v)

A cada método siguió un rápido equilibrio utilizando una tasa de flujo de 5 mL durante 0,45 min.

Se encuentran disponibles cuatro métodos de HPLC genéricos:

Método ácido monitor de 5 minutos

Tiempo/ min	Fase Móvil A:	Fase Móvil B:	Fase Móvil C:	Curva	Tasa de Flujo/mL/ min
0,00	95	0	5	1	1,1
4	0	95	5	6	1,1
4,5	0	95	5	6	1,1

25 **Método ácido temprano para compuestos que eluyen primero**

Tiempo/ min	Fase Móvil A:	Fase Móvil B:	Fase Móvil C:	Curva	Tasa de Flujo/mL/ min
0,00	95	0	5	1	1,1
4	57,5	37,5	5	6	1,1
4,5	57,5	37,5	5	6	1,1

Método ácido medio para compuestos que eluyen en el medio

Tiempo/ min	Fase Móvil A:	Fase Móvil B:	Fase Móvil C:	Curva	Tasa de Flujo/mL/ min
0,00	95	0	5	1	1,1
0,01	67,5	27,5	5	6	1,1
4,5	27,5	67,5	5	6	1,1

Método ácido tardío para compuestos que eluyen más tarde

Tiempo/ min	Fase Móvil A:	Fase Móvil B:	Fase Móvil C:	Curva	Tasa de Flujo/mL/ min
0,00	95	0	5	1	1,1
0,01	27,5	67,5	5	6	1,1
4,5	5	95	5	6	1,1

5 **Métodos de HPLC básicos**

En algunas instancias, los métodos ácidos convencionales pueden no ser adecuados para la ionización del compuesto o la separación cromatográfica necesarias. Para estos casos se encuentran disponibles cuatro métodos de HPLC básicos.

Las fases móviles utilizadas son: Fase Móvil A: Agua

Fase Móvil B: Acetonitrilo

10 Fase Móvil D: 0,1% Amoníaco 880 en acetonitrilo

A cada método siguió un rápido equilibrio utilizando una tasa de flujo de 5 mL durante 0,45 min.

Método básico monitor de minutos

Tiempo/ min	Fase Móvil A:	Fase Móvil B:	Fase Móvil D:	Curva	Tasa de Flujo/mL/ min
0,00	95	0	5	1	1,1
4	0	95	5	6	1,1
4,5	0	95	5	6	1,1

Método básico temprano para compuestos que eluyen primero

Tiempo/ min	Fase Móvil A:	Fase Móvil B:	Fase Móvil D:	Curva	Tasa de Flujo/mL/ min
0.00	95	0	5	1	1,1
4	57,5	37,5	5	6	1,1
4,5	57,5	37,5	5	6	1,1

15

Método básico medio para compuestos que eluyen en el medio

Tiempo/ min	Fase Móvil A:	Fase Móvil B:	Fase Móvil D:	Curva	Tasa de Flujo/mL/ min
0,00	95	0	5	1	1,1
0,01	67,5	27,5	5	6	1,1
4,5	27,5	67,5	5	6	1,1

Método básico tardío para compuestos que eluyen más tarde

Tiempo/min	Fase Móvil A:	Fase Móvil B:	Fase Móvil D:	Curva	Tasa de Flujo/mL/min
0,00	95	0	5	1	1,1
0,01	27,5	67,5	5	6	1,1
4,5	5	95	5	6	1,1

5 El siguiente método se utilizó para el análisis de cromatografía líquida (LC) / espectro de masas (MS): Instrumento: Agilent 1100; Columna: Waters "Symmetry" 2,1 x 30 mm; Análisis de espectros de masa utilizando ionización química (APCI); Tasa de Flujo: 0,7 mL/min; Longitud de Onda de Absorción: 254 nm; Disolvente A: agua + 0,1% TFA; Disolvente B: acetonitrilo + 0,1% TFA ; Gradiente de Disolvente: 15-95% Disolvente B durante 2,7 minutos y luego 95% Disolvente B durante 0,3 minutos.

Se utilizaron los siguientes métodos para el análisis de LC:

10 Método A:- Instrumento: Agilent 1100; Columna: Kromasil C₁₈ de fase inversa en sílice, 100 x 3 mm, tamaño de partícula 5µm; Disolvente A: 0,1% TFA/agua, el disolvente B: 0,08% TFA/acetonitrilo; Tasa de flujo: 1 mL/min; Gradiente de Disolvente: 10-100% Disolvente B durante 20 minutos y luego 100% Disolvente B durante 1 minuto; Longitudes de Onda de Absorción: 220, 254 y 280 nm. En general, se registró el tiempo de retención del producto.

15 Método B :- Instrumento: Agilent 1100; Columna: Waters "Xterra" C8 de fase inversa en sílice, 100 x 3 mm, tamaño de partícula 5µm; Disolvente A: amoníaco 0,015M en agua, el disolvente B: acetonitrilo; Tasa de flujo: 1 ml/min, el Gradiente de Disolvente: 10-100% Disolvente B durante 20 minutos y luego 100% Disolvente B durante 1 minute; Longitud de Onda de Absorción: 220, 254 y 280 nm. En general, se registró el tiempo de retención del producto.

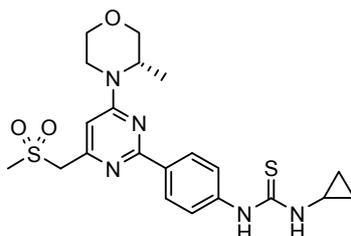
Las siguientes abreviaturas se usan en esta sección o en los siguientes ejemplos ilustrativos:

HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento;
HBTU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio;
20 HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio;
HOBT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol;
HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol;
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidin-2-ona;
DMSO	dimetilsulfóxido;
25 DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida;
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida;
THF	tetrahidrofurano;
DME	1,2-dimetoxietano;
DCCI	diciclohexilcarbodiimida;
30 MeOH	metanol;
MeCN	acetonitrilo;
DCM	diclorometano;
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina;
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno;

TA temperatura ambiente (aproximadamente 17 a 25°C);
 tR tiempo de retención;
 m/z relación masa/carga.

Los nombres químicos se generaron con el software que utiliza el Lexichem Toolkit (v. 1.60) de OpenEye Scientific Software (www.eyesopen.com) para generar nombres de acuerdo con la IUPAC.

Ejemplo 1: 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea



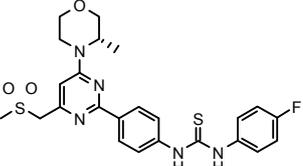
Se disolvió diimidazol-1-ilmetanotona (55 mg, 0,28 mmol) en DCM (1 mL) y la solución se agregó a una solución agitada de 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]anilina (100 mg, 0,28 mmol) en DCM (1,5 mL) a TA. Después de agitar durante 90 minutos se agregaron trietilamina (0,039 mL, 0,28 mmol) y ciclopropilamina (0,096 mL, 1,38 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. La reacción se evaporó hasta secarse y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílice, eluyendo con 0-4% de metanol en DCM. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC prep para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (60 mg).

Espectro de NMR: ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,58 - 0,62 (2H, m), 0,74 - 0,79 (2H, m), 1,25 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,23-3,28 (1H, m), 3,48 - 3,54 (1H, m), 3,64 - 3,68 (1H, m), 3,78 (2H, d), 3,97 - 4,01 (2H, m), 4,18 (1H, d), 4,51 (2H, s), 6,83 (1H, s), 7,62 - 7,65 (2H, m), 8,25 - 8,29 (2H, m), 9,52 (1H, s)

Espectro de LCMS: MH+ 462, Tiempo de retención 1,65min, Método Monitor Ácido

Los siguientes compuestos se elaboraron en forma análoga a partir de 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]anilina y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min)
1a*		3-etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea	450	1,70
1b		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-tiourea	498	2,07
1c		3-(4-metoxifenil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea	528	2,01

1d		3-(4-fluorofenil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea	516	2,09
----	---	--	-----	------

* No purificado mediante HPLC prep

Ejemplo 1a: $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (3H, t), 1,25 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,23 - 3,27 (1H, m), 3,48 - 3,53 (2H, m), 3,50 - 3,54 (1H, m), 3,64 - 3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97 - 4,01 (1H, m), 4,15 - 4,19 (1H, m), 4,50 (3H, s), 6,82 (1H, s), 7,56 - 7,59 (2H, m), 7,89 (1H, s), 8,25 - 8,29 (2H, m), 9,63 (1H, s)

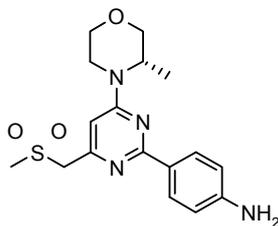
5 **Ejemplo 1b:** $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,24 (1H, m), 3,48 - 3,54 (1H, m), 3,64 - 3,68 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97 - 4,01 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,50 (2H, s), 4,51 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,12 - 7,17 (1H, m), 7,32 - 7,37 (2H, m), 7,51 (2H, s), 7,66 (2H, s), 8,27 - 8,30 (2H, m), 9,89 (1H, s), 9,98 (1H, s)

10 **Ejemplo 1c:** $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,24 (1H, m), 3,48 - 3,54 (1H, m), 3,64 - 3,68 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,78 (1H, d), 3,97 - 4,01 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,50 (2H, s), 4,51 (1H, s), 6,82 (1H, s), 6,90 - 6,94 (2H, m), 7,36 (2H, d), 7,65 (2H, d), 8,28 (2H, d), 9,71 (1H, s), 9,83 (1H, s)

Ejemplo 1d: $^1\text{H NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,24 (1H, d), 3,48 - 3,54 (1H, m), 3,64 - 3,68 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,97 - 4,01 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,51 (2H, s), 4,51 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,15 - 7,21 (2H, m), 7,46 - 7,52 (2H, m), 7,63 - 7,69 (2H, m), 8,28 - 8,32 (2H, m), 9,85 (1H, s), 9,99 (1H, s)

La preparación de 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]anilina se describe a continuación.

15 4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]anilina

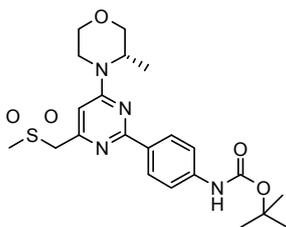


20 Se disolvió *terc*-butil *N*-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato (1,09 g, 2,35 mmol) en metanol (5 mL) y se agregó cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego la mezcla se evaporó hasta proporcionar un aceite marrón oscuro y se disolvió en acetato de etilo (10 mL). Se agregó agua (5 mL) seguido por la adición de solución de bicarbonato de sodio hasta que se alcanzó un pH neutro (~2 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta proporcionar una espuma clara amarilla (805 mg).

Espectro de NMR: $^1\text{H NMR}$ (399,9 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (3H, d), 3,31 (3H, s), 3,5 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,78 (1H, m), 4,13 (1H, m), 4,49 (2H, m), 5,57 (2H, s), 6,61 (2H, d), 6,68 (1H, s), 8,08 (1H, d)

25 Espectro de LCMS: MH+ 363, tiempo de retención 1,02 min, Método Ácido de 5 Min

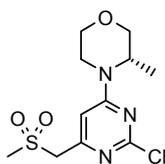
terc-Butil *N*-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato



Se disolvió 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (1,0 g, 3,27 mmol) en una solución de 18% DMF en una mezcla de DME:agua:etanol 7:3:2 (7 mL). Luego se agregaron ácido [4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]fenil]borónico (1,165 g, 4,91 mmol), solución de carbonato de sodio 2M (4 mL) y catalizador de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (115 mg, 0,16 mmol) a la solución y se sometió a reflujo a 90°C durante 5 horas bajo nitrógeno atmósfera. La reacción se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente luego se dividió entre acetato de etilo y agua. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta secarse. El aceite bruto se disolvió en diclorometano y se filtró para eliminar material insoluble. Un sólido beige se precipitó de los filtrados y los filtrados se filtraron nuevamente. El sólido se analizó y se encontró que era el exceso de ácido borónico y los filtrados contenían el producto y algunas impurezas. Los filtrados se purificaron mediante cromatografía con sílice, eluyendo con 0-40% de acetato de etilo en isohexano, para proporcionar el compuesto deseado como un aceite naranja (530 mg).

Espectro de LCMS: MH+ 463, tiempo de retención 2,23 min, Método Ácido de 5 Min

2-Cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina

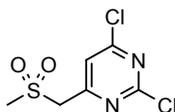


Se disolvió 2,4-dicloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (30 g, 0,13 mol) en diclorometano y se agitó (bajo nitrógeno) a -5°C. Se agregó trietilamina (17,4 mL, 0,13 mol) para proporcionar una solución marrón clara. Se disolvió (3S)-3-metilmorfolina en diclorometano y se agregó gota a gota manteniendo la reacción por debajo de -5°C. El baño de enfriamiento luego se eliminó y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, luego la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó luego se evaporó. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el material deseado como un sólido (19,3 g).

Espectro de NMR: ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ1,21 - 1,23 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,19 - 3,26 (m, 1H), 3,42 - 3,49 (m, 1H), 3,58 - 3,62 (1H, m), 3,73 (d, 1H), 3,92 - 3,96 (m, 2H), 4,27 - 4,31 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 6,92 (s, 1H)

Espectro de LCMS: MH+ 306, tiempo de retención 1,42 min, Método Ácido de 5 Min

2,4-Dicloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina

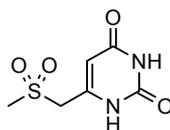


Se agregó 6-(metilsulfonilmetil)-1H-pirimidina-2,4-diona (132 g, 0,65 mol) a oxiclورو de fósforo (1,2 L) y la mezcla se calentó hasta alcanzar reflujo durante 16 horas, luego se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. El exceso de oxiclورو de fósforo se retiró al vacío, el residuo se sometió a azeotropía con tolueno (2 x 500 mL) y se disolvió en diclorometano. Esta mezcla luego se vertió lentamente en hielo (4 L) y se agitó durante 20 minutos, luego se extrajo con diclorometano (3 x 1 L) (el material insoluble negro se retiró mediante filtración y se descartó) y acetato de etilo (2 x 1 L). Los extractos se combinaron, se secaron, luego se evaporaron para proporcionar el material deseado como un sólido marrón (51 g). El material se utilizó sin purificación adicional.

Espectro de NMR: ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ3,13 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 7,87 (s, 1H)

Espectro de LCMS: MH+ 239, tiempo de retención 1,21 min, Método Ácido de 5 Min

6-(Metilsulfonilmetil)-1H-pirimidina-2,4-diona

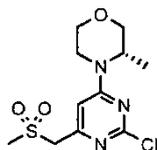


Se disolvió 6-(clorometil)-1*H*-pirimidina-2,4-diona (175 g, 1,09 mol) en DMF (2 L) y se agregó sal de sodio de ácido metanosulfínico (133,5 g, 1,31 mol). La reacción se calentó hasta alcanzar 125°C durante 2 horas luego se dejó enfriar y la suspensión se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido amarillo. El material bruto se lavó con agua, se filtró, luego se trituroó con tolueno. El sólido se filtró luego se trituroó con isohexano para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo (250 g). El material se utilizó sin purificación adicional.

6-(Clorometil)-1*H*-pirimidina-2,4-diona es un material comercialmente disponible.

2-Cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina también se puede preparar mediante el método que se describe más abajo.

2-Cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina

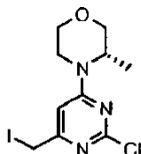


10

15

Se agregó la sal de sodio de ácido metanosulfínico (11.75 g, 115.11 mmol) en una porción a 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (37 g, 104.64 mmol), en acetonitrilo (900 mL) y la solución resultante se agitó a 85°C durante 24 horas. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (3 x 100 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó por evaporación para proporcionar el producto bruto como un aceite marrón oscuro, que solidificó (36 g). El sólido bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílice, gradiente de elución de 0 a 30% de acetato de etilo en DCM, para proporcionar el material deseado (22 g) como un sólido crema que fue idéntico a muestras previas.

2-Cloro-4-(yodometil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina



20

25

Se agregó cloruro de metanosulfonilo (0.245 mL, 3.14 mmol) gota a gota en un periodo de 5 minutos a una solución de trietilamina (0.875 mL, 6.28 mmol) y [2-cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol (510 mg, 2.09 mmol) en DCM (30 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a TA durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se filtró. Se agregó yoduro de sodio (1569 mg, 10.46 mmol) y la reacción se calentó hasta 50°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró y evaporó para obtener el material deseado (761 mg).

Espectro de NMR: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.19 - 1.25 (3H, m), 3.18 - 3.22 (1H, m), 3.40 - 3.47 (1H, m), 3.57 - 3.60 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.90 - 3.94 (1H, m), 3.96 - 3.98 (1H, m), 4.28 - 4.32 (3H, m), 6.94 (1H, s).

Espectro de LCMS: m/z (ESI+) (M+H)⁺ = 354; tR de HPLC = 2.10 min.

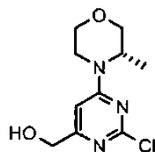
30

35

2-Cloro-4-(yodometil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina también se puede preparar agregando gota a gota cloruro de metanosulfonilo (91 mL, 1169.52 mmol) a [2-cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol (190 g, 779.68 mmol) y trietilamina (163 mL, 1169.52 mmol) en DCM (2293 mL) a 0°C bajo aire. La solución resultante se dejó calentar lentamente hasta TA durante un periodo de 4 horas. La mezcla de reacción se desactivó con agua, se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para obtener metanosulfonato de [2-cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilo como una goma amarilla (251 g). Se agregó yoduro de sodio (234 g, 1560.07 mmol) a este material en acetona (3679 mL) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se redisolvió en DCM y se lavó tres veces con agua seguida de una solución saturada acuosa de tiosulfato de sodio. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un producto deseado bruto (270 g). Este se purificó mediante cromatografía para proporcionar un sólido blanco que se trituroó además con éter para obtener el material deseado que fue idéntico a muestras previas.

40

[2-Cloro-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol



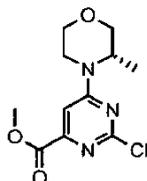
5 Se disolvió 2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxilato de metilo (3.15 g) en THF seco (20 mL) y se enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno. Se agregó una solución de borohidruro de litio (2.0M en THF, 6.09mL) gota a gota y la solución se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 1 hora. La reacción se desactivó con agua (20 mL), después se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en acetato de etilo (150 mL) y se lavó con agua (150 mL) seguida de salmuera (50 mL). Las capas orgánicas se evaporaron a sequedad para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (2.44 g).

Espectro de NMR: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.20 - 1.21 (3H, m), 3.18 - 3.22 (1H, m), 3.40 - 3.47 (1H, m), 3.56 - 3.60 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.91 - 3.94 (1H, m), 3.98 (1H, d), 4.35 (3H, d), 5.51 (1H, t), 6.74 (1H, s).

10 Espectro de masas: M+H⁺ 244.

15 [2-Cloro-6-[(3,S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol también se puede preparar agregando borohidruro de litio gota a gota (2M en THF) (454 mL, 908.17 mmol) en un periodo de 15 minutos a una solución de 2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxilato de metilo (235 g, 864.92 mmol) en el THF (4701 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 2 horas y después se agregó agua (1500 mL) lentamente. Se formó un sólido blanco que se decantó y el THF se eliminó al vacío. Al residuo se agregó más agua (500 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 700 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener un sólido blanco que fue idéntico a muestras previas.

2-Cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxilato de metilo



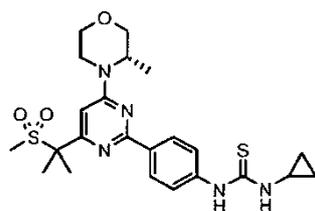
20 Se disolvió 2,6-dichloropirimidin-4-carboxilato de metilo (5 g) en DCM (120 mL). Se agregó (3S)-3-metilmorfolina (2.49 g) disuelta en trietilamina (3.70 mL) y DCM (10 mL) gota a gota a una solución en 10 minutos. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego la reacción se evaporó a sequedad y se disolvió en DCM (300 mL). Las capas orgánicas se lavaron una vez con agua (150 mL) y se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El material bruto se cromatografió sobre sílice, eluyendo con 2.5% de metanol en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (3.15 g).

Espectro de NMR: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.22 - 1.24 (3H, m), 3.25 (1H, d), 3.41 - 3.48 (1H, m), 3.57 - 3.61 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.87 (3H, s), 3.91 - 3.95 (1H, m), 4.25 (1H, s), 4.45 (1H, s), 7.29 (1H, s).

Espectro de masas: M+H⁺ 272.

30 2-Cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxilato de metilo también se puede preparar agregando 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (250 g, 1207.65 mmol) al DCM (2500 mL). Se agregó trietilamina (185 mL, 1328.41 mmol) y la reacción se enfrió hasta 0°C. (3S)-3-Metilmorfolina (128 g, 1268.03 mmol) disuelta en DCM (300 mL), se agregó gota a gota en 30 minutos y la mezcla se agitó a 5° durante la noche. Se agregó agua (800 mL), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener un sólido crema. El sólido bruto se disolvió en acetato de etilo caliente (3 volúmenes) seguido de isohexano (5 volúmenes) agregado a la mezcla y se dejó enfriar con agitación durante el fin de semana para proporcionar el material deseado como un sólido que fue idéntico a muestras previas.

Ejemplo 2: 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)]pirimidin-2-il]fenil]tiourea



5 A una solución de 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]anilina (100 mg, 0.26 mmol) en DCM (2 mL) se agregó una solución de di(imidazol-1-il)metanotiona (50.2 mg, 0.28 mmol) en DCM (1 mL) y la solución se agitó a TA durante 2 horas. Se agregó ciclopropilamina (0.089 mL, 1.28 mmol) seguida de trietilamina (0.036 mL, 0.26 mmol) y la solución se agitó durante la noche a TA. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa, utilizando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía un 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes, para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (64.0 mg, 51.0 %).

10 Espectro de NMR: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.59 - 0.62 (2H, m), 0.74 - 0.79 (2H, m), 1.24 (3H, d), 1.78 (6H, s), 2.90 - 2.95 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.19 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.22 - 4.26 (1H, m), 4.59 - 4.66 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.62 (2H, d), 8.14 (1H, s), 8.29 (2H, d), 9.51 (1H, s)

Espectro de LCMS: m/z (ESI+)(M+H)⁺ = 490; tR de HPLC= 2.08 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo a partir de 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]anilina utilizando la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min)
2a		3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea	464	1.96
2b		3-etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea	478	2.14
2c		3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea	494	1.78
2d		3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea	521	2.08

Ejemplo 2a: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24 (3H, d), 1.78 (6H, s), 2.95 (3H, d), 3.04 (3H, s), 3.17 - 3.25 (1H, m), 3.48 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 3.99 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.60 - 4.65 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.55 (2H, d), 7.85 (1H, s), 8.30 (2H, d), 9.73 (1H, s)

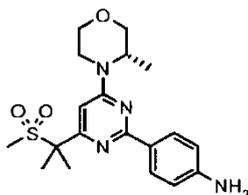
5 **Ejemplo 2b:** ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.14 (3H, t), 1.24 (3H, d), 1.77 (3H, s), 1.78 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.18 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.52 (3H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.22 - 4.25 (1H, m), 4.59 - 4.65 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.88 (1H, s), 8.30 (2H, d), 9.63 (1H, s)

Ejemplo 2c: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24 (3H, d), 1.78 (6H, s), 3.04 (3H, s), 3.17 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.57 (4H, s), 3.63 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.59 - 4.65 (1H, m), 4.81 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.63 (2H, d), 7.87 (1H, s), 8.30 (2H, d), 9.81 (1H, s)

10 **Ejemplo 2d:** ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24 (3H, d), 1.78 (6H, s), 2.21 (6H, s), 2.45 (2H, t), 3.04 (3H, s), 3.18 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.57 (3H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.22 - 4.25 (1H, m), 4.59 - 4.65 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.65 (2H, d), 7.77 (1H, s), 8.30 (2H, d), 9.90 (1H, s)

La preparación de 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]anilina se describe a continuación:

15 **4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]anilina**

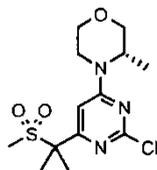


20 Se agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.287 g, 0.41 mmol) a 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina (2.73 g, 8.18 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2.329 g, 10.63 mmol) y carbonato de sodio acuoso 2M (15 mL, 29.44 mmol) en DMF (15 mL), DME (15 mL), etanol (15 mL) y agua (37.5 mL) a TA bajo nitrógeno. La reacción se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se lavó secuencialmente dos veces con agua (150 mL) y salmuera saturada (150 mL). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para obtener el producto bruto como una goma de color marrón oscuro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílice, eluyendo con de 0 a 20% de acetato de etilo en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (2.16 g).

25 **Espectro de NMR:** ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (3H, d), 1.87 (6H, s), 2.93 (3H, s), 3.28 - 3.35 (1H, m), 3.56 - 3.63 (1H, m), 3.72 - 3.76 (1H, m), 3.82 (1H, d), 3.90 (2H, s), 4.01 - 4.05 (1H, m), 4.11 - 4.15 (1H, m), 4.46 - 4.53 (1H, m), 6.55 (1H, s), 6.71 (2H, d), 8.21 (2H, d)

Espectro de LCMS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 391; tR de HPLC= 2.05 min.

30 **2-Cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina**



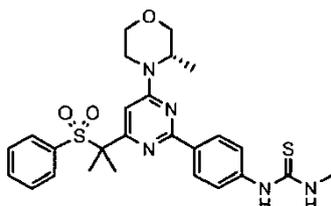
35 Se agregó terc-butóxido de sodio (278 mg, 2.89 mmol) a 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (883 mg, 2.89 mmol) en DMF (25 mL) a 0°C bajo nitrógeno. Se agregó yodometano (0.180 mL, 2.89 mmol) y la solución resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se agregó más terc-butóxido de sodio (278 mg, 2.89 mmol) seguido de yodometano (0.180 mL, 2.89 mmol) y la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se diluyó con DCM (100 mL), y se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó hasta obtener una goma que cristalizó lentamente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílice, eluyendo con de 0 a 5% de metanol en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (691 mg).

Espectro de NMR: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26 (3H, d), 1.72 (6H, s), 2.87 (3H, s), 3.19 - 3.27 (1H, m), 3.44 - 3.51 (1H, m), 3.60 - 3.63 (1H, m), 3.72 (1H, d), 3.92 - 3.96 (2H, m), 4.23 - 4.32 (1H, m), 6.53 (1H, s)

Espectro de LCMS: m/z (ESI+) (M+H) $^+$ = 334; tR de HPLC= 1.95 min.

La preparación de 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina se describió anteriormente.

5 **Ejemplo 3: 1-[4-[4-[2-(Bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metiltiourea**



10 Una solución de 4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina (0.091 g, 0.2 mmol) en THF (1.0 mL) se agregó a una solución de di(imidazol-1-il)metanotioina (0.050 g, 0.28 mmol) en DCM (1.0 mL) y la solución resultante se agitó a 40°C durante 30 minutos. Se agregó una solución de metilamina (2.0M en THF, 0.5 mL, 1.0 mmol) y la reacción se agitó a 40°C durante 30 minutos y el disolvente se evaporó. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el material deseado como un sólido (63 mg).

Espectro de NMR: ^1H NMR (300.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20 (3H, d), 1.77 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.93 (3H, d), 3.11 - 3.20 (1H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.61 - 3.66 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.94 - 3.98 (1H, m), 4.14 (1H, d), 4.50 - 4.59 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.40 (2H, d), 7.46 - 7.53 (4H, m), 7.61 - 7.68 (1H, m), 7.78 - 7.88 (3H, m), 9.73 (1H, s)

15 **Espectro de LCMS:** m/z (ESI+)(M+H) $^+$ 526, tR de HPLC= 2.41 min

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo utilizando la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min)
3a		1-[4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-ciclopropiltiourea	526	2.55
3b		1-[4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-etiltiourea	540	2.57
3c		1-[4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-hidroxietil)tiourea	556	2.16

Ejemplo 3a: ^1H NMR (300.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.56 - 0.62 (2H, m), 0.72 - 0.78 (2H, m), 1.21 (3H, d), 1.77 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.81 - 2.99 (1H, m), 3.11 - 3.22 (1H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.61 - 3.66 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.94 - 3.99 (1H,

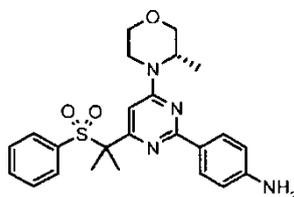
m), 4.13 - 4.17 (1H, m), 4.51 4.59 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.40 - 7.53 (6H, m), 7.62 - 7.68 (1H, m), 7.84 (2H, d), 8.14 (1H, s), 9.48 (1H, s)

Ejemplo 3b: ^1H NMR (300.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13 (3H, t), 1.20 (3H, d), 1.77 (3H, s), 1.78 (3H, s), 3.11, 3.22 (1H, m), 3.43 - 3.51 (3H, m), 3.61 - 3.66 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.94 - 3.99 (1H, m), 4.11 - 4.16 (1H, m), 4.51 4.58 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.41 (2H, d), 7.46 - 7.53 (4H, m), 7.62 - 7.68 (1H, m), 7.85 (3H, d), 9.62 (1H, s)

Ejemplo 3c: ^1H NMR (300.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20 (3H, d), 1.77 (3H, s), 1.78 (3H, s), 3.11 - 3.21 (1H, m), 3.44 - 3.50 (1H, m), 3.52 - 3.58 (4H, m), 3.60 - 3.67 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.94 - 3.98 (1H, m), 4.08 - 4.16 (1H, m), 4.50 - 4.59 (1H, m), 4.84 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.46 - 7.52 (6H, m), 7.62 - 7.68 (1H, m), 7.83 - 7.87 (3H, m), 9.79 (1H, s)

La preparación de 4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina se describe a continuación:

4-[4-[2-(Bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina

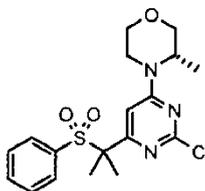


Se agregó carbonato de sodio (solución acuosa 2M) (3.21 mL, 6.43 mmol) a 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (391 mg, 1.79 mmol) y 4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (707 mg, 1.79 mmol) en una mezcla de DMÉ (8.0 mL), etanol (4.0 mL), DMF (4.0 mL) y agua (4.0 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se desgasificó y purgó con nitrógeno tres veces. Se agregó cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (63 mg, 0.09 mmol) y la mezcla se desgasificó y purgó con nitrógeno tres veces más. La suspensión resultante se agitó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y diluyó con acetato de etilo (50 mL), y se lavó secuencialmente con agua (2x 25 mL) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílice, gradiente de elución de 0 a 2% de metanol en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido beis (578 mg).

Espectro de NMR: ^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (3H, d), 1.85 (3H, s), 1.85 (3H, s), 3.25 - 3.35 (1H, m), 3.58 - 3.67 (1H, m), 3.74 - 3.85 (4H, m), 4.02 - 4.07 (1H, m), 4.10 - 4.15 (1H, m), 4.47 - 4.50 (1H, m), 6.55 - 6.59 (2H, m), 6.63 (1H, s), 7.30 - 7.36 (2H, m), 7.45 - 7.51 (1H, m), 7.53 - 7.57 (2H, m), 7.74 - 7.78 (2H, m)

Espectro de LCMS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 453; tR de HPLC= 2.22 min

4-[2-(Bencenosulfonil)propan-2-il]-2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina

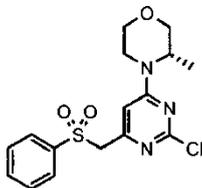


Se añadieron yodometano (0.156 mL, 2.50 mmol) a 4-(bencenosulfonilmetil)-2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (0.920 g, 2.5 mmol) y terc-butoxidóxido de sodio (0.240 g, 2.50 mmol) en DMF (14 mL) enfriado hasta 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, después se agregó un segundo equivalente de terc-butóxido de sodio (0.240 g, 2.50 mmol) y yodometano (0.156 mL, 2.50 mmol). La reacción se dejó calentar hasta TA y después se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y DCM (50 mL). La capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente con agua (2 x 50mL) y salmuera (2 x 50mL). A continuación, la capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílice, gradiente de elución de 0 a 2% de metanol en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (0.742 g).

Espectro de NMR: ^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (3H, d), 1.75 (3H, s), 1.75 (3H, s), 3.26 - 3.35 (1H, m), 3.53 - 3.62 (1H, m), 3.69 - 3.74 (1H, m), 3.79 - 3.83 (1H, m), 4.00 - 4.05 (2H, m), 4.34 (1H, d), 6.76 (1H, s), 7.45 - 7.50 (2H, m), 7.56 - 7.65 (3H, m)

Espectro de LCMS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 396; tR de HPLC = 2.46 min

4-(Bencenosulfonilmetil)-2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina



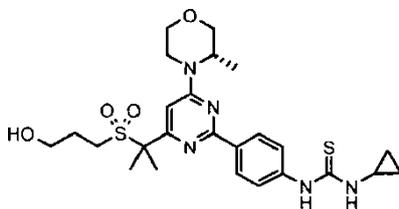
5 Se agregó la sal de sodio de ácido bencenosulfínico (4.22 g, 25.74 mmol) a 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (7.0 g, 19.80 mmol) en acetonitrilo (200 mL) y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 20 horas. La reacción se enfrió y el disolvente se eliminó. Se agregó DCM y la solución se lavó con agua. El DCM se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se eliminó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílice, gradiente de elución de 0 a 30% de acetato de etilo en DCM, para obtener el material deseado como un sólido crema (6.21 g).

10 Espectro de NMR: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15-1.16 (3H, d), 3.11-3.18 (1H, td), 3.38-3.45 (1H, td), 3.55-3.58 (1H, dd), 3.70-3.73 (1H, d), 3.85-3.94 (2H, m), 4.15 (1H, bs), 4.64 (2H, s), 6.67 (1H, s), 7.63-7.66 (2H, m), 7.74-7.80 (3H, m).

Espectro de LCMS: m/z (ES+) (M+H)+=368; tR de HPLC=2.05 min.

La preparación de 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina se describió anteriormente.

15 **Ejemplo 4: 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[2-(3-hidroxiopropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea**



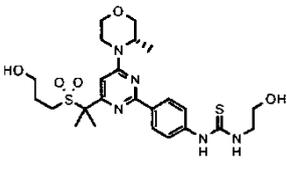
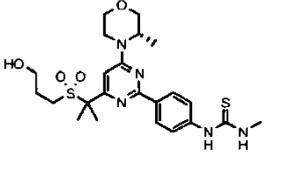
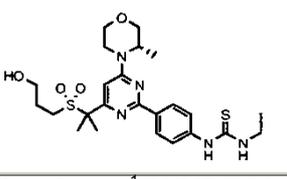
20 Se agregó di(imidazol-1-il)metanotona (46 mg, 0.20 mmol) a 3-[2-[2-(4-aminofenil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ilsulfonil]propan-1-ol (100 mg, 0.17 mmol) en DCM (2 mL) y THF (1 mL), y la reacción se agitó a TA durante 3 horas. Se añadió ciclopropilamina (1.20 mmol) seguida de trietilamina (0.043 mL, 0.17 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el material deseado como un sólido (97 mg).

25 Espectro de NMR: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) δ 0.57 - 0.65 (2H, m), 0.72 - 0.82 (2H, m), 1.24 (3H, d), 1.72 - 1.85 (8H, m), 3.21 - 3.35 (4H, m), 3.41 - 3.54 (3H, m), 3.65 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.98 (1H, d), 4.24 (1H, d), 4.56 - 4.66 (2H, m), 6.79 (1H, s), 7.62 (2H, d), 8.16 (1H, s), 8.29 (2H, d), 9.51 (1H, s).

Espectro de LCMS: m/z (ES+) (M+H)+=534; tR de HPLC =1.94 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo a partir de 3-[2-[2-(4-aminofenil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ilsulfonil]propan-1-ol y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min)
4a		3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[2-(3-hidroxiopropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea	538	1.68

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min)
				
4b		1-[4-[4-[2-(3-hidroxiopropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metiltiourea	508	1.82
4c		3-etil-1-[4-[4-[2-(3-hidroxiopropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea	522	1.97

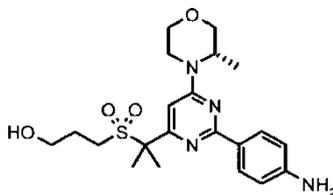
Ejemplo 4a: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24 (3H, d), 1.70 - 1.81 (8H, m), 3.17 - 3.34 (6H, m), 3.41 - 3.46 (2H, m), 3.47 - 3.55 (1H, m), 3.65 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.98 (1H, d), 4.24 (1H, d), 4.56 - 4.63 (2H, m), 4.81 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.63 (2H, d), 7.87 (1H, s), 8.30 (2H, d), 9.81 (1H, s)

5 **Ejemplo 4b:** $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24 (3H, d), 1.71 - 1.82 (8H, m), 2.96 (3H, s), 3.16 - 3.34 (3H, m), 3.42 - 3.55 (3H, m), 3.65 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.98 (1H, d), 4.23 (1H, d), 4.56 - 4.64 (2H, m), 6.79 (1H, s), 7.55 (2H, d), 7.85 (1H, s), 8.30 (2H, d), 9.73 (1H, s)

Ejemplo 4c: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO- d_6) δ 1.14 (3H, t), 1.24 (3H, d), 1.74 - 1.82 (8H, m), 3.19 - 3.34 (5H, m), 3.39 - 3.57 (3H, m), 3.65 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.98 (1H, d), 4.22 (1H, d), 4.57 - 4.64 (2H, m), 6.79 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.89 (1H, s), 8.30 (2H, d)

10 La preparación de 3-[2-[2-(4-aminofenil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ilsulfonil]propan-1-ol se describe a continuación.

3-[2-[2-(4-Aminofenil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ilsulfonil]propan-1-ol



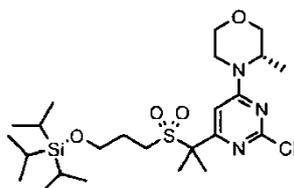
15 Se agregó cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.176 g, 0.25 mmol) a 3-[2-[2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ilsulfonil]propoxi-tri(propan-2-il)silano (2 g, 3.74 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1.107 g, 5.05 mmol) y solución 2M de carbonato de sodio (3 mL, 6.00 mmol) en una mezcla de disolventes compuesta por DMF (5 mL), DME (8 mL), agua (2 mL) y etanol (1.5 mL), y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 5 horas, bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (2 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo que se disolvió en DCM (100 mL), y se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (18.72 mL, 18.72 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL), y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y agua (2 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílice, gradiente de elución de 20 a 100% de acetato de etilo en isohexano seguido de 4% de metanol en acetato de

etilo, para proporcionar un material que se purificó además mediante cromatografía de intercambio iónico utilizando una columna SCX, eluyendo con amoníaco 7N en metanol, para proporcionar el material deseado como un sólido beis (1.0 g).

5 Espectro de NMR: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) δ 1.21 (3H, d), 1.72 - 1.81 (8H, m), 3.14 - 3.22 (1H, m), 3.26 - 3.35 (3H, m), 3.41 - 3.52 (3H, m), 3.64 (1H, d), 3.76 (1H, d), 3.97 (1H, d), 4.19 (1H, d), 4.50 - 4.60 (2H, m), 5.54 (2H, d), 6.58 - 6.69 (3H, m), 8.06 (2H, d)

Espectro de LCMS: ninguno.

3-[2-[2-Cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ilsulfoni]propoxi-tri(propan-2-il)silano

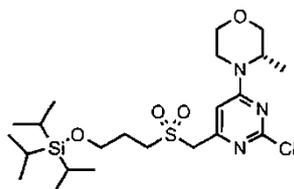


10 Se agregó *tert*-butóxido de sodio (5.93 mmol) a una solución de 3-[[2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilsulfoni]propoxi-tri(propan-2-il)silano (3 g, 5.93 mmol) en DMF (10 mL) a -5°C , seguido de la adición gota a gota de yodometano (0.33 mL) a -5°C . La adición de *tert*-butóxido de sodio y yodometano se repitió y la reacción se agitó a -5°C durante 1 hora, después a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 mL) y se lavó con agua (2 x 150 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar el producto
15 bruto que se trituró con una mezcla de éter dietílico e isohexano para obtener el material deseado como un sólido crema (2.0 g).

Espectro de NMR: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) δ 0.96 - 1.04 (21H, m), 1.20 (3H, d), 1.79 - 1.89 (2H, m), 3.12 - 3.22 (3H, m), 3.39 - 3.48 (1H, m), 3.58 (1H, d), 3.69 - 3.78 (3H, m), 3.94 (1H, d), 4.08 (1H, s), 6.88 (1H, s)

Espectro de LCMS: m/z (ES+) (M+H)+=534; tR de HPLC =3.98 min.

20 **3-[2-[2-Cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilsulfoni]propoxi-tri(propan-2-il)silano**

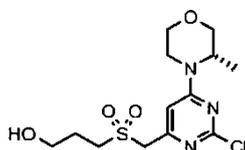


25 Se agregó 3-[[2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilsulfoni]propan-1-ol (5.04 g, 14.41 mmol) en DMF (25 mL) a clorotrisopropilsilano (3.70 mL, 17.29 mmol) e imidazol (2.354 g, 34.58 mmol) en DMF (25 mL) a TA durante un periodo de 5 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se redisolvió en DCM (200 mL), a continuación se lavó secuencialmente con agua (100 mL) y salmuera saturada (100 mL). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado como un aceite (7.29 g).

30 Espectro de NMR: ^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) δ 0.99 - 1.07 (21H, m), 1.33 (3H, d), 2.06 - 2.13 (2H, m), 3.20 - 3.24 (2H, m), 3.26 - 3.34 (1H, m), 3.50 - 3.57 (1H, m), 3.66 - 3.70 (1H, m), 3.77 - 3.83 (3H, m), 3.99 - 4.03 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.25 - 4.37 (1H, m), 6.54 (1H, s)

Espectro de LCMS: m/z (ESI+)(M+H)+ = 506; tR de HPLC = 3.42min.

3-[2-[2-Cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilsulfoni]propan-1-ol

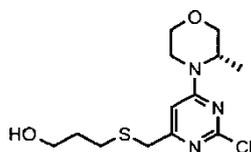


Se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (4.00 g, 23.16 mmol) a 3-[[2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilsulfanil]propan-1-ol (3.68 g, 11.58 mmol) en DCM (100 mL) a TA durante un periodo de 5 minutos. La solución resultante se agitó a TA durante 3 horas. Se agregó otra porción de ácido 3-clorobenzoperoxoico (2.00 g, 11.58 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 1 hora más. La mezcla de reacción se lavó secuencialmente con solución acuosa de metabisulfito de sodio al 10% (2 x 100 mL), una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 mL) y salmuera saturada (100 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado como una goma (4.05 g).

Espectro de NMR: ¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, d), 2.12 - 2.18 (2H, m), 3.27 (2H, t), 3.31 - 3.35 (1H, m), 3.51 - 3.57 (1H, m), 3.67 - 3.70 (1H, m), 3.77 - 3.82 (3H, m), 3.99 - 4.03 (1H, m), 4.18 (2H, s), 4.26 - 4.37 (1H, m), 6.51 (1H, s)

Espectro de LCMS: m/z (ESI+)(M+H)⁺ = 350; tR de HPLC = 1.30min.

3-[[2-Cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilsulfanil]propan-1-ol



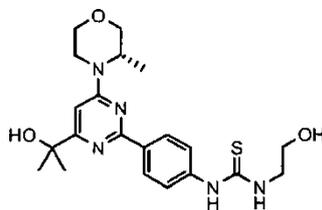
Se agregó una solución de 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (12.4 g, 35.07 mmol) en DCM (50 mL) a una solución agitada de 3-mercapto-1-propanol (3.64 mL, 42.08 mmol) y DIPEA (9.77 mL, 56.11 mmol) en DCM (100 mL) a TA, durante un periodo de 40 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (2 x 50 mL) y salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para obtener el producto bruto como un aceite marrón oscuro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílice, eluyendo con entre 0 y 75% de acetato de etilo en DCM, para proporcionar el material deseado como una goma amarilla (5.86 g).

Espectro de NMR: ¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (3H, d), 1.84 - 1.90 (2H, m), 1.94 (1H, s), 2.69 (2H, t), 3.24 - 3.32 (1H, m), 3.51 - 3.58 (1H, m), 3.61 (2H, s), 3.67 - 3.71 (1H, m), 3.73 - 3.80 (3H, m), 3.98 - 4.04 (2H, m), 4.28 - 4.34 (1H, m), 6.45 (1H, s)

Espectro de LCMS: m/z (ESI+)(M+H)⁺ = 318; tR de HPLC = 1.55min.

La preparación de 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina se describió anteriormente.

Ejemplo 5: 3-(2-Hidroxietil)-1-[4-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea

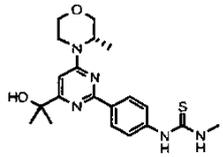
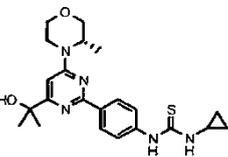
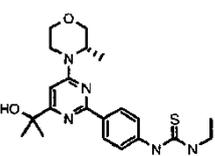


Se agregó una solución de di(imidazol-1-il)metanotona (84 mg, 0.46 mmol) en DCM (2 mL) a una solución agitada de 2-[2-(4-aminofenil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ol (100 mg, 0.3 mmol) en DCM (2 mL) y THF (1 mL) durante un periodo de 2 minutos bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a TA durante 2 horas. Se agregaron etanolamina (91.5 mg, 0.46 mmol) y trietilamina (0.1 mL) a la mezcla de reacción. La solución resultante se agitó a TA durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se redisolvió en DMF. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el material deseado como un sólido blanco (5 mg).

Espectro de NMR: ¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.23 (3H, d), 1.46 (6H, s), 3.20 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.57 (4H, m), 3.64 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.98 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.54 (1H, m), 4.84 (1H, m), 5.24 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.85 (1H, s), 8.29 (2H, d), 9.81 (1H, s)

Espectro de LCMS: m/z (ESI+)(M+H)⁺ = 432; tR de HPLC = 1.76 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo a partir de 2-[2-(4-aminofenil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ol utilizando la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min)
5a		1-[4-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metiltiourea	402	1.97
5b		3-ciclopropil-1-[4-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea	428	2.12
5c		3-etil-1-[4-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea	416	2.17

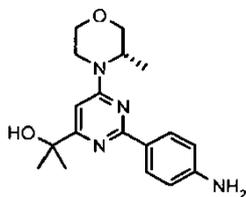
5 **Ejemplo 5a:** ¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.29 (3H, d), 1.52 (6H, s), 3.00 (3H, d), 3.28 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.22 (1H, m), 4.59 (1H, m), 5.30 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.87 (1H, s), 8.35 (2H, d), 9.83 (1H, s)

Ejemplo 5b: ¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 0.60 (2H, m), 0.76 (2H, m), 1.24 (3H, d), 1.46 (6H, s), 2.93 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.98 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.54 (1H, m), 5.24 (1H, s), 6.85 (1H, s), 7.57 (2H, d), 8.10 (1H, s), 8.29 (2H, d), 9.52 (1H, s)

10 **Ejemplo 5c:** ¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.14 (3H, t), 1.24 (3H, d), 1.46 (6H, s), 3.21 (1H, m), 3.50 (3H, m), 3.65 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.98 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.54 (1H, m), 5.24 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.52 (2H, d), 7.88 (1H, s), 8.30 (2H, d), 9.65 (1H, s)

La preparación de 2-[2-(4-aminofenil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ol se describe a continuación:

2-[2-(4-Aminofenil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ol



15

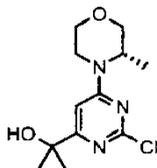
20

Se agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.492 g, 0.70 mmol) a 2-[2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ol (3.81 g, 14.02 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3.38 g, 15.42 mmol) y carbonato de sodio (4.46 g, 42.06 mmol) en DME (80 mL) y agua (20.00 mL) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 mL), y se lavó con agua (400 mL) dos veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílice, gradiente de elución de 20 a 60% de acetato de etilo en isohexano, para proporcionar un material que se purificó posteriormente mediante cromatografía de intercambio iónico utilizando una columna SCX, eluyendo con amoníaco 2M en metanol, para proporcionar el material deseado como una goma rosa (2.78 g).

Espectro de NMR: ^1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.21 (3H, d), 1.43 (6H, s), 3.17 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.48 (1H, m), 5.18 (1H, s), 5.50 (2H, m), 6.59 (2H, d), 6.71 (1H, s), 8.07 (2H, d)

Espectro de LCMS: m/z (ESI+)(M+H)⁺ = 329; tR de HPLC = 1.95 min.

2-[2-Cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ol



5

Se disolvió 2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxilato de metilo (300 mg) en THF seco y se enfrió hasta -78°C. Se agregó bromuro de metilmagnesio (3.0M en éter dietílico, 0.74 mL) gota a gota en 2 min y después la reacción se dejó agitar a -78°C durante 20 min antes de dejar calentar hasta TA. La reacción se agitó durante 20 min más y después se desactivó con agua (2 mL). La reacción se redujo a sequedad y se repartió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL), y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se sometió al vacío hasta sequedad para obtener el material deseado como un sólido blanco (291 mg).

10

Espectro de NMR: (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16 - 1.23 (3H, m), 1.36 (6H, s), 3.15 - 3.23 (1H, m), 3.40 - 3.47 (1H, m), 3.56 - 3.60 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.91 - 3.94 (2H, m), 4.34 (1H, s), 5.28 (1H, s), 6.87 (1H, s).

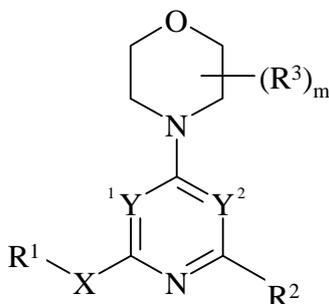
Espectro de masas: M+H⁺ 272.

15

La preparación de 2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxilato de metilo se describió anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde

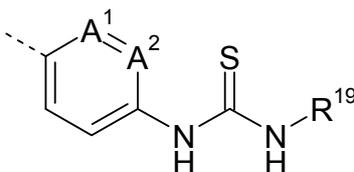
m es 0, 1, 2, 3 o 4;

Y¹ e **Y**² son independientemente N o CR⁸ siempre que uno de **Y**¹ e **Y**² sea N y el otro sea CR⁸;

X es un grupo enlazante que se selecciona de -CR⁴ = CR⁵-, -CR⁴ = CR⁵CR⁶R⁷-, -CR⁶R⁷CR⁵ = CR⁴-, -C≡C-, -C≡CCR⁶R⁷-, -CR⁶R⁷C≡C-, -NR⁴CR⁶R⁷-, -OCR⁶R⁷-, -SCR⁶R⁷-, -S(O)CR⁶R⁷-, -S(O)₂CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-, -NR⁴S(O)₂CR⁶R⁷-, -S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴-, -NR⁴C(O)-, -NR⁴C(O)NR⁵-, -S(O)₂NR⁴- y -NR⁴S(O)₂-;

R¹ es un grupo que se selecciona de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo, carbociclilalquiloC₁₋₆, heterociclilo y heterociclilalquiloC₁₋₆, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, R⁹, -OR⁹, -SR⁹, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁹, -CO₂R⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹⁵, -NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵ y -NR⁹SO₂R¹⁰;

R² es



en donde A¹ y A² se seleccionan entre CH o N siempre que al menos uno de A¹ o A² sea CH;

cada R³, cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹³, -OR¹³, -SR¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CO₂R¹⁴ y -NR¹³SO₂R¹⁴;

R⁴ y **R**⁵ son independientemente hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

o **R**¹ y **R**⁴ junto con el átomo o átomos al que están unidos forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4 a 10 miembros en donde 1, 2 o 3 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo;

R⁶ y **R**⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquiloC₁₋₆;

R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo C_{1-6} ;

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , carbociclilo, carbocicilialquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterocicilialquilo C_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo;

R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{19} son independientemente hidrógeno o un grupo que se selecciona de alquilo C_{1-6} , carbociclilo, carbocicilialquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterocicilialquilo C_{1-6} y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo;

o R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en donde 1 o 2 átomos de carbono del anillo opcionalmente se reemplazan con N, O o S y dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino, bis(alquil C_{1-6})amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfonilamino, alquil C_{1-6} sulfonil(alquil C_{1-6})amino, sulfamoilo, alquil C_{1-6} sulfamoilo, bis(alquil C_{1-6})sulfamoilo, alcanoil C_{1-6} amino, alcanoil C_{1-6} (alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} carbamoilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoilo.

2. Un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Y^1 es CH e Y^2 es N.

3. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en donde

o bien

$-X-R^1$ es $-C(CH_3)_2OH$,

o

X es $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ o $-S(O)_2C(CH_3)_2-$; y

R^1 es un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazolioetilo, furanilometilo, tienilometilo, tiazolilometilo, tiadiazolilometilo y pirazinilometilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos sustituyentes seleccionados de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NHCOCH_3$, $-CONH_2$ y $-CONHCH_3$.

4. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 3 en donde

o bien

$-X-R^1$ es $C(CH_3)_2OH$,

o

X es $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$ o $-S(O)_2C(CH_3)_2-$; y

R^1 es un grupo seleccionado de metilo, $-CH_2CH_2OH$ y fenilo.

5. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde A^1 y A^2 son CH.

6. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R¹⁹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, tienilo, imidazoilmetilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo y pirimidinilo, y dicho grupo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, hidroxialcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆alcoxiC₁₋₆, amino, alquilC₁₋₆amino, bis(alquilC₁₋₆)amino, aminoalquiloC₁₋₆, (alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, bis(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, cianoalquiloC₁₋₆, alquilsulfoniloC₁₋₆, alquilC₁₋₆sulfonilamino, alquilC₁₋₆sulfonil(alquilC₁₋₆)amino, sulfamoilo, alquilC₁₋₆sulfamoilo, bis(alquilC₁₋₆)sulfamoilo, alcanoilC₁₋₆amino, alcanoilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)amino, carbamoilo, alquilC₁₋₆carbamoilo y bis(alquilC₁₋₆)carbamoilo.
7. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 6 en donde R⁹ es un grupo seleccionado de metilo, etilo, ciclopropilo, -CH₂CH₂NMe₂, -CH₂CH₂OH, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo y fenilo.
8. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de cualquiera de
- 3-etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
 3-(4-fluorofenil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-tiourea,
 3-(4-metoxifenil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
- 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
 3-etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
 3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[(3 S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
- 1-[4-[4-[2-(Bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metiltiourea,
 1-[4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-ciclopropiltiourea,
 1-[4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-etiltiourea,
 1-[4-[4-[2-(bencenosulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-hidroxietil)tiourea,
 3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
- 1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metiltiourea,
 3-ciclopropil-1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
 3-etil-1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropilsulfonil)propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
 3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
 1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metiltiourea,
- 3-ciclopropil-1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea y
 3-etil-1-[4-[4-[2-(3-hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8 donde el compuesto es 3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]tiourea.
10. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.
- 5 11. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.
- 10 12. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 14. Un compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.