

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 393 215**

(51) Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 413/04** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07789273 .5**

(96) Fecha de presentación: **21.08.2007**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2057140**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **13.05.2009**

(54) Título: **Derivados de morfolino pirimidina útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos**

(30) Prioridad:

24.08.2006 GB 0616747
09.07.2007 US 948544 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:

19.12.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:

19.12.2012

(73) Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

(72) Inventor/es:

FINLAY, MAURICE RAYMOND VERSCHOYLE;
MORRIS, JEFFREY y
PIKE, KURT GORDON

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 393 215 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 útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos

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

Ahora se sabe con certeza que la desregulación de oncogenes y genes supresores de tumores contribuye a la 10 formación de tumores malignos, por ejemplo por medio de una proliferación celular incrementada o supervivencia celular incrementada. También se sabe que las rutas de señalización mediadas por las familias PI3K/mTOR tienen un papel central en un número de procesos celulares, incluyendo la proliferación y la supervivencia, y la desregulación de estas rutas es un factor etiológico de un amplio espectro de cánceres humanos y otras enfermedades.

La diana de mamífero del antibiótico macrólido Rapamicina (sirolimus) es la enzima mTOR. Esta enzima pertenece a 15 la familia de proteínas cinasas de cinasas relacionadas con la fosfatidilinositol (PI) cinasa (PIKK), que también incluye ATM, ATR, DNA-PK y hSMG-1. La mTOR, como otros miembros de la familia PIKK, no posee actividad detectable de cinasa en lípidos, sino que funciona como una serina/treonina cinasa. Gran parte del conocimiento de la señalización de mTOR está basado en el uso de Rapamicina. La Rapamicina se une primero a la proteína de unión a la inmunofilina FK506 (FKBP12) de 12 kDa, y este complejo inhibe la señalización de mTOR (Tee y Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29–37). La proteína mTOR consiste en un dominio catalítico 20 de cinasa, un dominio de unión de FKBP12-Rapamicina (FRB), un dominio represor putativo próximo al término C y hasta 20 motivos HEAT repetidos en tandem en el término N, así como el dominio del término C de FAT y FRAP-ATM-TRRAP (FAT) (Huang y Houghton, Current Opinion in Pharmacology, 2003, 3, 371–377).

La mTOR cinasa es un regulador clave del crecimiento celular y se ha demostrado que regula una gran variedad de 25 funciones celulares, incluyendo traducción, transcripción, recambio del ARNm, estabilidad de la proteína, reorganización citoesquelética de la actina y autofagia (Jacinto y Hall, Nature Reviews Molecular and Cell Biology, 2005, 4, 117–126). La mTOR cinasa integra las señales de los factores de crecimiento (tales como el factor de crecimiento de tipo insulina o insulina) y nutrientes (tales como aminoácidos y glucosa) para regular el crecimiento 30 celular. La mTOR cinasa es activada por factores de crecimiento a través de la ruta PI3K-Akt. La función mejor caracterizada de la mTOR cinasa en células de mamíferos es la regulación de la traducción a través de dos rutas, a saber, la activación de S6K1 ribosomal para mejorar la traducción de los ARNm que poseen un tracto de oligopirimidina 5' terminal (TOP) y la supresión de 4E-BP1 para permitir la traducción del ARNm dependiente de CAP.

Generalmente, los investigadores han explorado los papeles fisiológico y patológico de mTOR usando la inhibición 35 con Rapamicina y análogos de Rapamicina relacionados basados en su especificidad para mTOR como una diana intracelular. Sin embargo, datos recientes sugieren que la Rapamicina exhibe acciones inhibidoras variables en las funciones de señalización de la mTOR, y sugieren que la inhibición directa del dominio de mTOR cinasa puede presentar actividades anticancerígenas sustancialmente más amplias que aquellas alcanzadas por la Rapamicina (Edinger et al., Cancer Research, 2003, 63, 8451–8460). Por esta razón, inhibidores potentes y selectivos de la actividad de mTOR cinasa serían útiles para permitir una comprensión más completa de la función de la mTOR 40 cinasa y proporcionar agentes terapéuticos útiles.

Existen ahora considerables pruebas que indican que las rutas aguas arriba de mTOR, tales como la ruta de PI3K, son frecuentemente activadas en el cáncer (Vivanco y Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489–501; Bjomsti y Houghton, Nature Reviews Cancer, 2004, 4, 335–348; Inoki et al., Nature Genetics, 2005, 37, 19–24). Por ejemplo, los componentes de la ruta de PI3K, que están mutados en los diferentes tumores humanos, incluyen mutaciones 45 activantes de los receptores de factores de crecimiento, y la amplificación y/o sobreexpresión de PI3K y Akt.

Además, existen pruebas de que la proliferación de células endoteliales puede también ser dependiente de la señalización de mTOR. La proliferación de células endoteliales es estimulada por la activación del factor de crecimiento celular endotelial vascular (VEGF) de la ruta de señalización de PI3K-Akt-mTOR (Dancey, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2005, 14, 313–328). Además, se cree que la señalización de mTOR cinasa controla parcialmente la síntesis de VEGF a través de efectos sobre la expresión del factor 1 α inducible por hipoxia 50 (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 mTOR cinasa de dos formas: a través de la síntesis de VEGF inducida por hipoxia por células estrómicas y tumorales, y a través de la estimulación mediante VEGF de la proliferación y supervivencia endotelial a través de la señalización de PI3K-Akt-mTOR.

55 Estos descubrimientos sugieren que los inhibidores farmacológicos de mTOR cinasa deberían ser de valor terapéutico para el tratamiento de las diversas formas de cáncer, que comprenden tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas, y las leucemias y neoplasias linfoides. En particular, los inhibidores de mTOR cinasa deberían ser de valor terapéutico para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer de mama, colorrectal, pulmón

(incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer broncoalveolar) y próstata, y de cáncer del conducto biliar, hueso, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cérvix y vulva, y de leucemias (incluyendo ALL y CML), mieloma múltiple y linfoma.

5 Además de la tumorigénesis, existen pruebas de que mTOR cinasa desempeña un papel en una serie de síndromes de hamartoma. Estudios recientes han mostrado que las proteínas supresoras de tumores, tales como TSC1, TSC2, PTEN y LKB1, controlan estrechamente la señalización de mTOR cinasa. La pérdida de estas proteínas supresoras de tumores conduce a una serie de hamartomas como resultado de la elevada señalización de mTOR cinasa (Tee y Blenis, *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2005, 16, 29–37). Los síndromes con una relación molecular establecida para la desregulación de mTOR cinasa incluyen el síndrome de Peutz–Jeghers (PJS), enfermedad de Cowden, síndrome de Bannayan–Riley–Ruvalcaba (BRRS), síndrome de Proteus, enfermedad de Lhermitte–Duclos y esclerosis tuberosa (TSC) (Inoki et al., *Nature Genetics*, 2005, 37, 19–24). Los pacientes con estos síndromes habitualmente desarrollan tumores hamartomatosos benignos en múltiples órganos.

10 15 Estudios recientes han revelado un papel de mTOR cinasa en otras enfermedades (Easton y Houghton, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2004, 8, 551–564). La Rapamicina ha demostrado ser un potente inmunosupresor al inhibir la proliferación inducida por antígenos de células T, células B y la producción de anticuerpos (Sehgal, *Transplantation Proceedings*, 2003, 35, 7S–14S), y de esta forma los inhibidores de mTOR cinasa pueden ser también inmunosupresores útiles. La inhibición de la actividad de cinasa de mTOR también puede ser útil en la prevención de la restenosis, es decir, el control de la proliferación indeseada de células normales en la vasculatura en respuesta a la introducción de endoprótesis vasculares en el tratamiento de enfermedad de la vasculatura (Morice et al., *New England Journal of Medicine*, 2002, 346, 1773–1780). Además, el análogo de la Rapamicina, everolimus, puede reducir la gravedad e incidencia de la vasculopatía del aloinjerto cardíaco (Eisen et al., *New England Journal of Medicine*, 2003, 349, 847–858). La elevada actividad de mTOR cinasa se ha asociado con la hipertrofia cardiaca, la cual es de importancia clínica como un factor de riesgo importante para la insuficiencia cardiaca y es una consecuencia del tamaño celular incrementado de los cardiomiositos (Tee y Blenis, *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2005, 16, 29–37). De esta forma, se espera que los inhibidores de mTOR cinasa sean útiles en la prevención y tratamiento de una gran variedad de enfermedades, además del cáncer.

20 25 30 También se cree que un número de estos derivados de morfolino pirimidina pueden tener actividad inhibidora contra la familia de cinasas de fosfatidilinositol (PI) 3-cinasas.

35 40 Las fosfatidilinositol (PI) 3-cinasas (PI3K) son cinasas lipídicas ubicuas que funcionan tanto como transductores de la señal aguas abajo de los receptores de la superficie celular como en las rutas del tráfico de proteínas y la membrana intracelular constitutiva. Todas las PI3K son enzimas con especificidad dual, con una actividad de cinasa lipídica que fosforila las fosfoinositidas en la posición 3-hidroxi, y una actividad de proteína cinasa no tan bien caracterizada. Los productos lipídicos de las reacciones catalizadas por PI3K que comprenden 3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositol [PI(3,4,5)P₃], 3,4-bifosfato de fosfatidilinositol [PI(3,4)P₂] y 3-monofosfato de fosfatidilinositol [PI(3)P] constituyen los segundos mensajeros en una variedad de rutas de transducción de señales, incluyendo aquellas esenciales para la proliferación celular, adhesión, supervivencia, reorganización citoesquelética y tráfico vesicular. La PI(3)P está presente constitutivamente en todas las células, y sus niveles no cambian drásticamente tras la estimulación con agonista. Por el contrario, PI(3,4)P₂ y PI(3,4,5)P₃ están nominalmente ausentes en la mayoría de las células pero se acumulan rápidamente en la estimulación con agonista.

45 Los efectos aguas abajo de los segundos mensajeros de la 3-fosfoinositida producida por la PI3K están mediados por moléculas diana que contienen dominios de unión de 3-fosfoinositida tales como el dominio de homología de pleckstrina (PH) y los dominios recientemente identificados FYVE y fox. Las dianas proteicas bien caracterizadas para PI3K incluyen PDK1 y la proteína cinasa B (PKB). Además, las tirosina cinasas como Btk y Itk dependen de la actividad de la PI3K.

50 55 60 La familia de la PI3K de las cinasas lipídicas se puede clasificar en tres grupos de acuerdo a su especificidad por el substrato fisiológico (Vanhaesebroeck et al., *Trends in Biol. Sci.*, 1997, 22, 267). Las enzimas PI3K de la Clase III fosforilan la PI sola. Por el contrario, las enzimas PI3K de la Clase II fosforilan tanto la PI como la PI 4-fosfato [PI(4)P]. Las enzimas PI3K de la Clase I fosforilan la PI, PI(4)P y PI 4,5-bifosfato [PI(4,5)P₂], aunque se cree que solamente la PI(4,5)P₂ es el sustrato celular fisiológico. La fosforilación de la PI(4,5)P₂ produce el segundo mensajero lipídico PI(3,4,5)P₃. Miembros relacionados más distantes de la superfamilia de cinasas lipídicas son las cinasas de la Clase IV tales como mTOR (discutida anteriormente) y la cinasa dependiente del ADN que fosforila los restos de serina/treonina dentro de los sustratos de proteína. Las más estudiadas y comprendidas de las cinasas lipídicas PI3K son las enzimas PI3K de la Clase I.

55 60 Las PI3K de la Clase I son heterodímeros que consisten en una subunidad catalítica p110 y una subunidad reguladora. La familia está dividida adicionalmente en enzimas de la Clase Ia y la Clase Ib sobre la base de los socios regulatorios y el mecanismo de regulación. Las enzimas de la Clase Ia consisten en tres subunidades catalíticas distintas (p110α, p110β y p110δ) que se dimerizan con cinco subunidades reguladoras distintas (p85α, p55α, p50α, p85β y p55γ), siendo capaces todas las subunidades catalíticas de interactuar con todas las subunidades reguladoras para formar una variedad de heterodímeros. Las PI3K de la Clase Ia son generalmente

activadas en respuesta a la estimulación del factor de crecimiento del tirosina cinasas receptoras a través de la interacción de sus dominios de subunidad reguladora SH2 con restos de fosfo-tirosina específicos de proteínas receptoras o adaptadoras activadas, tales como IRS-1. Tanto p110 α como p110 β se expresan constitutivamente en todos los tipos de células, mientras que la expresión de p110 δ está más restringida a las poblaciones de leucocitos y algunas células epiteliales. En contraste, la única enzima de la Clase Ib consiste en una subunidad catalítica p110 γ que interactúa con una subunidad reguladora p101. Además, la enzima de la Clase Ib es activada en respuesta a sistemas de receptores acoplados a proteína G (GPCR), y su expresión parece estar limitada a los leucocitos y cardiomioцитos.

Existen ahora considerables pruebas que indican que las enzimas PI3K de la Clase I contribuyen a la tumorigénesis en una gran variedad de cánceres humanos, ya sea directa o indirectamente (Vivanco y Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2, 489–501). Por ejemplo, la subunidad p110 α es amplificada en algunos tumores tales como los de ovario (Shayesteh et al., *Nature Genetics*, 1999, 21, 99–102) y cuello uterino (Ma et al., *Oncogene*, 2000, 19, 2739–2744). Más recientemente, mutaciones activantes dentro del sitio catalítico de la subunidad catalítica p110 α se han asociado con otros diversos tumores tales como los de la región colorrectal y de mama y pulmón (Samuels et al., *Science*, 2004, 304, 554). Las mutaciones relacionadas con tumores en la subunidad reguladora p85 α también se han identificado en cánceres tales como los de ovario y colon (Philp et al., *Cancer Research*, 2001, 61, 7426–7429). Además de los efectos directos, se cree que la activación de las PI3K de la Clase I contribuye a los eventos tumorigénicos que ocurren aguas arriba en las rutas de señalización, por ejemplo por medio de la activación dependiente del ligando o independiente del ligando de tirosina cinasas receptoras, sistemas de GPCR o integrinas (Vara et al., *Cancer Treatment Reviews*, 2004, 30, 193–204). Ejemplos de tales rutas de señalización aguas arriba incluyen la sobreexpresión de la tirosina cinasa receptor erbB2 en una variedad de tumores que conducen a la activación de las rutas mediadas por la PI3K (Harari et al., *Oncogene*, 2000, 19, 6102–6114) y sobreexpresión del oncogén ras (Kauffmann-Zeh et al., *Nature*, 1997, 385, 544–548). Además, las PI3K de la Clase I pueden contribuir indirectamente a la tumorigénesis causada por varios eventos de señalización aguas abajo. Por ejemplo, la pérdida del efecto de la fosfatasa supresora de tumores PTEN que cataliza la conversión de PI(3,4,5)P₃ nuevamente en PI(4,5)P₂ está asociada con una gran variedad de tumores a través de la desregulación de la producción de PI(3,4,5)P₃ mediada por PI3K (Simpson y Parsons, *Exp. Cell Res.*, 2001, 264, 29–41). Además, se cree que el aumento de los efectos de otros eventos de señalización mediados por la PI3K contribuye a una variedad de cánceres, por ejemplo por activación de Akt (Nicholson y Anderson, *Cellular Signalling*, 2002, 14, 381–395).

Además de su papel en la mediación de la señalización proliferativa y la supervivencia en células tumorales, existen pruebas de que las enzimas PI3K de la Clase I contribuyen a la tumorigénesis en células estrómicas asociadas a tumores. Por ejemplo, se sabe que la señalización de la PI3K desempeña un papel importante en la mediación de eventos angiogénicos en células endoteliales en respuesta a factores proangiogénicos tales como VEGF (Abid et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 294–300). Ya que las enzimas PI3K de la Clase I están también involucradas en la motilidad y migración (Sawyer, *Expert Opinion Investig. Drugs*, 2004, 13, 1–19), los inhibidores de la enzima PI3K deberían proporcionar beneficio terapéutico a través de la inhibición de la invasión de células tumorales y metástasis. Además, las enzimas PI3K de la Clase I desempeñan un papel importante en la regulación de células inmunes que contribuyen a los efectos protumorigénicos de las células inflamatorias (Coussens y Werb, *Nature*, 2002, 420, 860–867).

Estos hallazgos sugieren que los inhibidores farmacológicos de las enzimas PI3K de la Clase I serán de valor terapéutico para el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo diferentes formas de la enfermedad de cáncer que comprenden tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas y las leucemias y neoplasias linfoides. En particular, los inhibidores de las enzimas PI3K de la Clase I deberían ser de valor terapéutico para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer de mama, colorrectal, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer broncoalveolar) y próstata, y de cáncer del conducto biliar, hueso, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cérvix y vulva, y de leucemias (incluyendo ALL y CML), mieloma múltiple y linfoma.

La PI3K γ , la PI3K de la Clase Ib, es activada por los GPCR, como se demostró finalmente en ratones carentes de la enzima. De este modo, los neutrófilos y macrófagos derivados de los animales deficientes en PI3K γ no produjeron PI(3,4,5)P₃ en respuesta a la estimulación con diversas sustancias quimiotácticas (tales como IL-8, C5a, fMLP y MIP-1 α), mientras que la señalización a través de los receptores acoplados a proteína tirosina cinasas para las PI3K de la Clase I 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). Además, la fosforilación de PKB mediada por la PI(3,4,5)P₃ no fue iniciada por estos ligandos de GPCR en células sin PI3K γ . Tomados juntos, los resultados demostraron que, al menos en las células hematopoyéticas en reposo, la PI3K γ es la única isoforma de PI3K que es activada por los GPCR *in vivo*. Cuando se ensayaron *in vitro* neutrófilos derivados de la médula ósea murina y macrófagos peritoneales procedentes de ratones PI3K $\gamma^{-/-}$ y de tipo salvaje, se observó un comportamiento reducido, pero no completamente suprimido, en ensayos de quimiotaxis y adherencia. Sin embargo, esto se tradujo en un deterioro drástico de la infiltración de neutrófilos conducida por IL-8 en los tejidos (Hirsch et al., *Science*, 2000, 287(5455), 1049–1053). Datos recientes sugieren que la PI3K γ está involucrada en el proceso de encontrar la ruta en lugar de en la generación de la 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 a la PI3K γ con la patología de la enfermedad respiratoria surgieron de la demostración que la PI3K γ tiene un papel central en la regulación de la activación e infiltración pulmonar de neutrófilos inducida por endotoxinas que conducen a la lesión aguda del pulmón (Yum et al., J. Immunology, 2001, 167(11), 6601–8). El hecho de que, aunque la PI3K γ está altamente expresada en los leucocitos, su pérdida parece no interferir con la hematopoyesis, y el hecho de que los ratones sin PI3K γ son viables y fértiles, implica más a esta isoforma de la PI3K como una diana farmacéutica potencial. El trabajo con ratones sin el gen también estableció que la PI3K γ es un amplificador esencial de la activación de mastocitos (Laffargue et al., Immunity, 2002, 16(3), 441–451).

De este modo, además de la tumorigénesis, existen pruebas de que las enzimas PI3K de la Clase I desempeñan un papel en otras enfermedades (Wymann et al., Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366–376). Tanto las enzimas PI3K de la Clase Ia como la única enzima de la Clase Ib tienen papeles importantes en las células del sistema inmunitario (Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313–319) y de este modo son dianas terapéuticas para las indicaciones inflamatorias y alérgicas. Informes recientes demuestran que los ratones deficientes en PI3K γ 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 también útil para tratar la enfermedad cardiovascular a través de los efectos antiinflamatorios o directamente afectando los miocitos cardíacos (Prasad et al., Trends in Cardiovascular Medicine, 2003, 13, 206–212). De esta forma, se espera que los inhibidores de las enzimas PI3K de la Clase I sean útiles en la prevención y tratamiento de una gran variedad de enfermedades, además de cáncer.

Se han identificado varios compuestos que inhiben las PI3K y las cinasas relacionadas con la fosfatidilinositol (PI) cinasa (PI3KK), incluyendo la wortmanina y el derivado de quercetina LY294002. Estos compuestos son inhibidores bastante específicos de las PI3K y PI3KK con respecto de otras cinasas, pero carecen de potencia y exhiben poca selectividad dentro de las familias de PI3K.

Por consiguiente, sería deseable proporcionar inhibidores de mTOR y/o PI3K efectivos adicionales para uso en el tratamiento de cáncer, enfermedades inflamatorias u obstrutivas de las vías respiratorias, enfermedades inmunes o cardiovasculares.

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

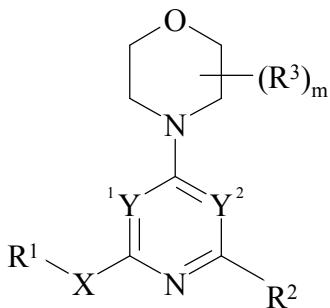
La Solicitud Internacional de Patente WO 2004/048365 describe compuestos que poseen actividad inhibidora de la enzima PI3K y son útiles en el tratamiento de cáncer. Estos compuestos son pirimidinas sustituidas con arilamino y heteroarilamino las cuales difieren de los compuestos de la presente invención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

Un número de compuestos tales como 4-morfolin-4-il-6-(fenilsulfonilmethyl)-2-piridin-4-il-pirimidina y 4-(6-[(fenilsulfonil)methyl]-2-piridin-2-ilpirimidin-4-il)morfolina han sido registrados en la base de datos del Chemical Abstracts, pero no se ha indicado ninguna utilidad y no hay sugerencia de que estos compuestos tengan actividad inhibidora de mTOR y/o PI3K o propiedades terapéuticas útiles.

Sorprendentemente, se ha descubierto que ciertos derivados de morfolino pirimidina poseen propiedades terapéuticas útiles. Sin querer ceñirnos a restricciones teóricas, se cree que la utilidad terapéutica de los derivados deriva de su actividad inhibidora contra mTOR cinasa y/o una o más enzimas PI3K (tales como la enzima de la Clase Ia y/o la enzima de la Clase Ib). Debido a que las rutas de señalización mediadas por las familias de PI3K/mTOR tienen un papel central en un número de procesos celulares, incluyendo la proliferación y supervivencia, y debido a que la desregulación de estas rutas es un factor etiológico en un amplio espectro de cánceres humanos y otras enfermedades, se espera que los derivados serán terapéuticamente útiles. En particular, se espera que los derivados tendrán propiedades antiproliferativas y/o apoptóticas, lo que significa que serán útiles en el tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles inhibiendo la proliferación celular incontrolada que surge a partir de diversas enfermedades no malignas tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades obstrutivas de las vías respiratorias, enfermedades inmunitarias o enfermedades cardiovasculares.

Generalmente, los compuestos de la presente invención poseen actividad inhibidora potente contra mTOR cinasa pero el compuesto también puede poseer actividad inhibidora potente contra una o más enzimas PI3K (tales como la enzima de la Clase Ia y/o la enzima de la Clase Ib).

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



fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

5 1Y e Y^2 son independientemente N o CR⁸ con la condición de que uno de 1Y e Y^2 sea N y el otro sea CR⁸;

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

10 R^1 es un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, carbociclico, carbocicilí-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterocicilí-alquilo de C₁₋₆, grupo el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, R⁹, $-OR^9$, $-SR^9$, $-SOR^9$, $-SO_2R^9$, $-COR^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^9COR^{10}$, $-NR^9CO_2R^{10}$, $-NR^9CONR^{10}R^{15}$, $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ y $-NR^9SO_2R^{10}$,

15 R^2 es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, grupo el cual está sustituido con $-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-COR^{11}$, $-CO_2R^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}COR^{12}$, y $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$,

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 $-NR^{13}SO_2R^{14}$,

20 R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

o R^1 y R^4 , junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros en el que 1, 2 ó 3 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

30 R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo de C₁₋₆;

R^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo de C₁₋₆;

35 R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbocicilí-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterocicilí-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

40 R^{11} , R^{12} , R^{17} y R^{18} son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbocicilí-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterocicilí-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆,

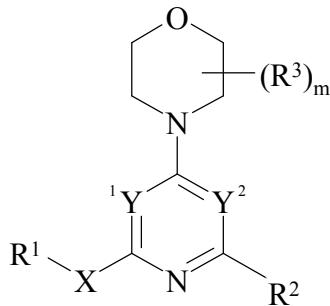
6, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

5 **R**¹³, **R**¹⁴, **R**¹⁵, **R**¹⁶ y **R**¹⁹ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

10 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 el que 1 ó 2 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

20 para 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 la que

25 m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

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

X es un grupo enlazador seleccionado 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-;

30 **R**¹ es un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, R⁹, -OR⁹, -SR⁹, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁹, -CO₂R⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹⁵, -NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵ y -NR⁹SO₂R¹⁰;

35 **R**² es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -SOR¹¹, -SO₂R¹¹, -COR¹¹, -CO₂R¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹COR¹², y -NR¹¹COCONR¹²R¹⁶;

40 cada **R**³, 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 alquilo de C₁₋₆;

o **R**¹ y **R**⁴, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros en el que 1, 2 ó 3 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y

estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoilo;

5 R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo de C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo de C₁₋₆;

10 R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbocicil-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoilo;

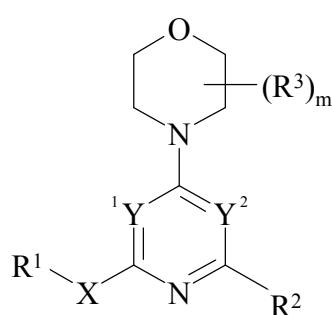
15 R¹¹, R¹², R¹⁷ y R¹⁸ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoilo;

20 R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoilo;

25 o R¹⁸ y R¹⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en el que 1 ó 2 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoilo;

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

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



fórmula (I)

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

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

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

R¹ es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, carbociclico, carbociclicl-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclicl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, R⁹, -OR⁹, -SR⁹, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁹, -CO₂R⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹⁵, -NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵ y -NR⁹SO₂R¹⁰;

o X-R¹ es $-CR^6R^7OH$;

R² es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -SOR¹¹, -SO₂R¹¹, -COR¹¹, -CO₂R¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹COR¹², y -NR¹¹COCONR¹²R¹⁶;

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 alquilo de C₁₋₆;

o R¹ y R⁴, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros en el que 1, 2 ó 3 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo de C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo de C₁₋₆;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclicl-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclicl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

R¹¹, R¹², R¹⁷ y R¹⁸ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclicl-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclicl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

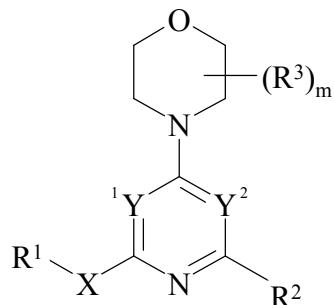
R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclicl-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclicl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

o R¹⁸ y R¹⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en el que 1 ó 2 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo

opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo para uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

5

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



fórmula (I)

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

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

X es un grupo enlazador seleccionado 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)NR⁵CR⁶R⁷-, -S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴-, -NR⁴C(O)-, -NR⁴C(O)NR⁵-, -S(O)₂NR⁴- y -NR⁴S(O)₂-;

R¹ es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, R⁹, -OR⁹, -SR⁹, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁹, -CO₂R⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹⁵, -NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵ y -NR⁹SO₂R¹⁰;

o **X-R**¹ es -CR⁶R⁷OH;

R² es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -SOR¹¹, -SO₂R¹¹, -COR¹¹, -CO₂R¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹COR¹², y -NR¹¹COCONR¹²R¹⁶;

cada **R**³, 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 alquilo de C₁₋₆;

o **R**¹ y **R**⁴, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros en el que 1, 2 ó 3 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo;

R⁶ y **R**⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo de C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo de C₁₋₆;

R⁹ y **R**¹⁰ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o

más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

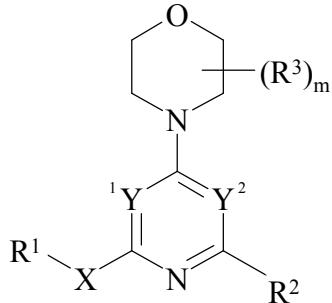
R¹¹, R¹², R¹⁷ y R¹⁸ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

o **R¹⁸ y R¹⁹**, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en el que 1 ó 2 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo

para 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 la que

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

Y¹ e Y² son independientemente N o CR⁸ con la condición de que uno de **Y¹** e **Y²** sea N y el otro sea CR⁸;

X es un grupo enlazador seleccionado 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 seleccionado de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, -R⁹, -OR⁹, -SR⁹, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁹, -CO₂R⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹⁵, -NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵ y -NR⁹SO₂R¹⁰,

R² es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -SOR¹¹, -SO₂R¹¹, -COR¹¹, -CO₂R¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹COR¹², y -NR¹¹COCONR¹²R¹⁶;

5 **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 alquilo de C₁₋₆;

10 o **R¹ y R⁴**, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros en el que 1, 2 ó 3 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

15 **R⁶ y R⁷** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo de C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo de C₁₋₆;

20 **R⁹ y R¹⁰** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclicl-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclicl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

25 **R¹¹, R¹², R¹⁷ y R¹⁸** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclicl-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclicl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

30 **R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁹** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclicl-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclicl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

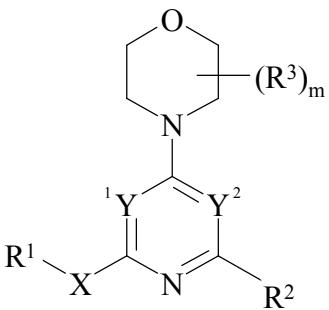
35 **o R¹⁸ y R¹⁹**, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en el que 1 ó 2 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

40 **o R¹⁸ y R¹⁹**, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en el que 1 ó 2 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

45 **o R¹⁸ y R¹⁹**, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en el que 1 ó 2 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

50 **en la fabricación de un medicamento para el 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)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

5 **Y** e **Y²** son independientemente N o CR⁸ con la condición de que uno de **Y** e **Y²** sea N y el otro sea CR⁸;

X es un grupo enlazador seleccionado 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 **R¹** es un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, carbociclico, carbocicilílico, alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclicl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, -R⁹, -OR⁹, -SR⁹, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁹, -CO₂R⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹⁵, -NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵ y -NR⁹SO₂R¹⁰,

15 **R²** es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -SOR¹¹, -SO₂R¹¹, -COR¹¹, -CO₂R¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹COR¹², y -NR¹¹COCONR¹²R¹⁶,

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 **R⁴** y **R⁵** son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

o **R¹** y **R⁴**, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros en el que 1, 2 ó 3 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

30 **R⁶** y **R⁷** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo de C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo de C₁₋₆;

35 **R⁹** y **R¹⁰** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbocicilílico, alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclicl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

40 **R¹¹**, **R¹²**, **R¹⁷** y **R¹⁸** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbocicilílico, alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclicl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆,

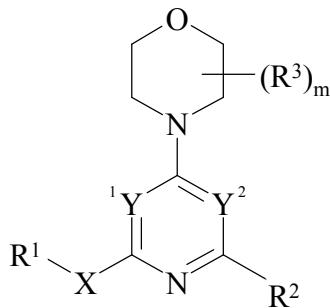
6, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

5 **R**¹³, **R**¹⁴, **R**¹⁵, **R**¹⁶ y **R**¹⁹ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

10 15 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 el que 1 ó 2 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo

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

20 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 la que

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

25 **Y** e **Y**² son independientemente N o CR⁸ con la condición de que uno de **Y** e **Y**² sea N y el otro sea CR⁸;

X es un grupo enlazador seleccionado 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-;

30 **R**¹ es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, -R⁹, -OR⁹, -SR⁹, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁹, -CO₂R⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹⁵, -NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵ y -NR⁹SO₂R¹⁰;

o **X-R**¹ es -CR⁶R⁷OH;

35 **R**² es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -SOR¹¹, -SO₂R¹¹, -COR¹¹, -CO₂R¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹COR¹², y -NR¹¹COCONR¹²R¹⁶;

40 **cada R**³, 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 alquilo de C₁₋₆;

o \mathbf{R}^1 y \mathbf{R}^4 , junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros en el que 1, 2 ó 3 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halo-alquilo de C_{1-6} , halo-alcoxi de C_{1-6} , hidroxi-alquilo de C_{1-6} , hidroxi-alcoxi de C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi de C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, bis(alquil C_{1-6})-amino, amino-alquilo de C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-amino-alquilo de C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})-amino-alquilo de C_{1-6} , ciano-alquilo de C_{1-6} , alquil C_{1-6} -sulfonilo, 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} -carbamoiilo y bis(alquil C_{1-6})-carbamoiilo;

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

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

15 \mathbf{R}^9 y \mathbf{R}^{10} son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C_{1-6} , carbociclico, carbociclicl-alquilo de C_{1-6} , heterociclico y heterociclicl-alquilo de C_{1-6} , estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halo-alquilo de C_{1-6} , halo-alcoxi de C_{1-6} , hidroxi-alquilo de C_{1-6} , hidroxi-alcoxi de C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi de C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, bis(alquil C_{1-6})-amino, amino-alquilo de C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-amino-alquilo de C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})-amino-alquilo de C_{1-6} , ciano-alquilo de C_{1-6} , alquil C_{1-6} -sulfonilo, 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} -carbamoiilo y bis(alquil C_{1-6})-carbamoiilo;

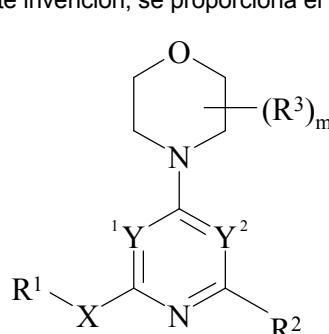
20 \mathbf{R}^{11} , \mathbf{R}^{12} , \mathbf{R}^{17} y \mathbf{R}^{18} son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C_{1-6} , carbociclico, carbociclicl-alquilo de C_{1-6} , heterociclico y heterociclicl-alquilo de C_{1-6} , estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halo-alquilo de C_{1-6} , halo-alcoxi de C_{1-6} , hidroxi-alquilo de C_{1-6} , hidroxi-alcoxi de C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi de C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, bis(alquil C_{1-6})-amino, amino-alquilo de C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-amino-alquilo de C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})-amino-alquilo de C_{1-6} , ciano-alquilo de C_{1-6} , alquil C_{1-6} -sulfonilo, alcanoil C_{1-6} -amino, alcanoil C_{1-6} -(alquil C_{1-6})-amino, carbamoilo, alquil C_{1-6} -carbamoiilo y bis(alquil C_{1-6})-carbamoiilo;

25 \mathbf{R}^{13} , \mathbf{R}^{14} , \mathbf{R}^{15} , \mathbf{R}^{16} y \mathbf{R}^{19} son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C_{1-6} , carbociclico, carbociclicl-alquilo de C_{1-6} , heterociclico y heterociclicl-alquilo de C_{1-6} , estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halo-alquilo de C_{1-6} , halo-alcoxi de C_{1-6} , hidroxi-alquilo de C_{1-6} , hidroxi-alcoxi de C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi de C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, bis(alquil C_{1-6})-amino, amino-alquilo de C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-amino-alquilo de C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})-amino-alquilo de C_{1-6} , ciano-alquilo de C_{1-6} , alquil C_{1-6} -sulfonilo, 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} -carbamoiilo y bis(alquil C_{1-6})-carbamoiilo;

30 35 $\mathbf{o} \mathbf{R}^{18}$ y \mathbf{R}^{19} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en el que 1 ó 2 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halo-alquilo de C_{1-6} , halo-alcoxi de C_{1-6} , hidroxi-alquilo de C_{1-6} , hidroxi-alcoxi de C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi de C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, bis(alquil C_{1-6})-amino, amino-alquilo de C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-amino-alquilo de C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})-amino-alquilo de C_{1-6} , ciano-alquilo de C_{1-6} , alquil C_{1-6} -sulfonilo, 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} -carbamoiilo y bis(alquil C_{1-6})-carbamoiilo;

40 45 en la fabricación de un medicamento para el 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)

o una sal farmacéuticamente aceptable; en la que

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

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

X es un grupo enlazador seleccionado 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)NR⁵CR⁶R⁷-, -S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴-, -NR⁴C(O)-, -NR⁴C(O)NR⁵-, -S(O)₂NR⁴- y -NR⁴S(O)₂-;

R¹ es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, carbociclico, carbocicilí-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterocicilí-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados 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 un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -SOR¹¹, -SO₂R¹¹, -COR¹¹, -CO₂R¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹COR¹², y -NR¹¹COCONR¹²R¹⁶;

cada **R³**, cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹³, -OR¹³, -SR¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³COR¹⁴, -R¹³CO₂R¹⁴ y -NR¹³SO₂R¹⁴;

R⁴ y **R⁵** son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

o **R¹** y **R⁴**, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros en el que 1, 2 ó 3 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

R⁶ y **R⁷** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo de C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo de C₁₋₆;

R⁹ y **R¹⁰** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbocicilí-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterocicilí-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

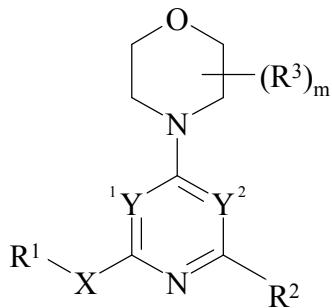
R¹¹, R¹², R¹⁷ y R¹⁸ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbocicilí-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterocicilí-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbocicilí-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterocicilí-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

o \mathbf{R}^{18} y \mathbf{R}^{19} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en el que 1 ó 2 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo

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

- 10 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 la que

\mathbf{m} es 0, 1, 2, 3 ó 4;

- 15 \mathbf{Y}^1 e \mathbf{Y}^2 son independientemente N o CR⁸ con la condición de que uno de \mathbf{Y}^1 e \mathbf{Y}^2 sea N y el otro sea CR⁸;

\mathbf{X} es un grupo enlazador seleccionado 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-, -(O)₂NR⁴ y -NR⁴S(O)₂-;

- 20 \mathbf{R}^1 es un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, -R⁹, -OR⁹, -SR⁹, -SOR⁹, -O₂R⁹, -COR⁹, -CO₂R⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹⁵, -NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵ y NR⁹SO₂R¹⁰;

- 25 \mathbf{R}^2 es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -SOR¹¹, -SO₂R¹¹, -COR¹¹, -CO₂R¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹COR¹², y -NR¹¹COCONR¹²R¹⁶,

cada \mathbf{R}^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹³, -OR¹³, -R¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -COR¹³, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³COR¹⁴, -NR¹³CO₂R¹⁴ y -NR¹³SO₂R¹⁴;

- 30 \mathbf{R}^4 y \mathbf{R}^5 son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

o \mathbf{R}^1 y \mathbf{R}^4 , junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros en el que 1, 2 ó 3 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo;

- 40 \mathbf{R}^6 y \mathbf{R}^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo de C₁₋₆;

\mathbf{R}^8 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo de C₁₋₆;

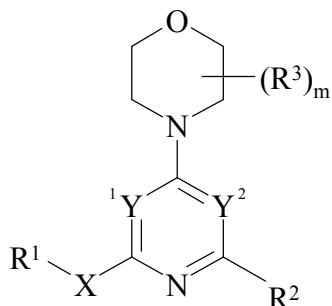
R⁹ y **R¹⁰** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclicl-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclicl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitrógeno, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamolilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamolilo;

R¹¹, R¹², R¹⁷ y R¹⁸ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclicl-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclicl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitrógeno, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamolilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamolilo;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclicl-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclicl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitrógeno, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamolilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamolilo;

o **R¹⁸** y **R¹⁹**, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en el que 1 ó 2 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitrógeno, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamolilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamolilo.

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 la que

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

Y¹ e **Y²** son independientemente N o CR⁸ con la condición de que uno de **Y¹** e **Y²** sea N y el otro sea CR⁸;

X es un grupo enlazador seleccionado 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)CR⁶R⁷-, -S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴-, -NR⁴C(O)-, -NR⁴C(O)NR⁵-, -(O)₂NR⁴- y -NR⁴S(O)₂-;

R¹ es un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, carbociclico, carbociclicl-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclicl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitrógeno, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹⁵, -NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵ y NR⁹SO₂R¹⁰;

R² es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -SOR¹¹, -SO₂R¹¹, -COR¹¹, -CO₂R¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹COR¹², y -NR¹¹COCONR¹²R¹⁶;

5 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;

R⁴ y **R⁵** son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

10 o **R¹** y **R⁴**, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros en el que 1, 2 ó 3 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

15 **R⁶** y **R⁷** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo de C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo de C₁₋₆;

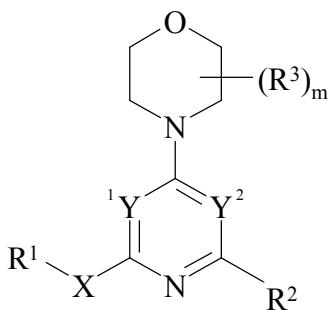
20 **R⁹** y **R¹⁰** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclicl-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclicl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

25 **R¹¹, R¹², R¹⁷ y R¹⁸** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclicl-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclicl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

30 **R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁹** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclicl-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclicl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

35 o **R¹⁸** y **R¹⁹**, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en el que 1 ó 2 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo.

40 50 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 la que

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

5 **Y** e **Y²** son independientemente N o CR⁸ con la condición de que uno de **Y** e **Y²** sea N y el otro sea CR⁸;

X es un grupo enlazador seleccionado 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-, -(O)₂NR⁴- y -NR⁴S(O)₂-;

10 **R¹** es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, carbociclico, carbocicilí-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterocicilí-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, -R⁹, -OR⁹, -SR⁹, -SOR⁹, -O₂R⁹, -COR⁹, -CO₂R⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹⁵, -NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵ y NR⁹SO₂R¹⁰,

o **X-R¹** es -CR⁶R⁷OH;

15 **R²** es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -SOR¹¹, -SO₂R¹¹, -COR¹¹, -CO₂R¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹COR¹², y -NR¹¹COCONR¹²R¹⁶,

20 **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;

R⁴ y **R⁵** son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

25 **o R¹ y R⁴**, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros en el que 1, 2 ó 3 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

30 **R⁶ y R⁷** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo de C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo de C₁₋₆;

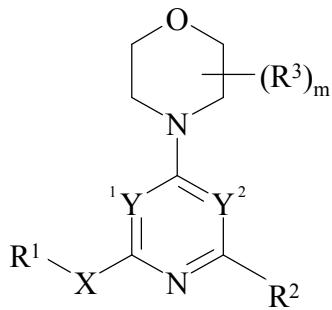
35 **R⁹ y R¹⁰** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbocicilí-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterocicilí-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

40 **R¹¹, R¹², R¹⁷ y R¹⁸** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbocicilí-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterocicilí-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-

alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

- 5 **R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁹** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;
- 10 o R¹⁸ y R¹⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en el que 1 ó 2 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;
- 15 o R¹⁸ y R¹⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en el que 1 ó 2 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;
- 20 o R¹⁸ y R¹⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en el que 1 ó 2 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

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 la que

- 25 m es 0, 1, 2, 3 ó 4;
- 1 Y e Y² son independientemente N o CR⁸ con la condición de que uno de ¹Y e Y² sea N y el otro sea CR⁸;
- X es un grupo enlazador seleccionado 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)NR⁵CR⁶R⁷-, -S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴-, -NR⁴C(O)-, -NR⁴C(O)NR⁵-, -S(O)₂NR⁴-, -NR⁴S(O)₂-,
- 30 R¹ es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, -R⁹, -OR⁹, -SR⁹, -SOR⁹, -O₂R⁹, -COR⁹, -CO₂R⁹, -CONR⁹R¹⁰-, -NR⁹R¹⁰-, -NR⁹COR¹⁰-, -NR⁹CO₂R¹⁰-, -NR⁹CONR¹⁰R¹⁵-, -NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵ y NR⁹SO₂R¹⁰;
- 35 o X-R¹ es -CR⁶R⁷OH;
- R² es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -SOR¹¹, -SO₂R¹¹, -COR¹¹, -CO₂R¹¹, -CONR¹¹R¹²-, -NR¹¹R¹²-, -NR¹¹COR¹²-, y -NR¹¹COCONR¹²R¹⁶;
- 40 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;
- R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;
- o R¹ y R⁴, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros en el que 1, 2 ó 3 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y

estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoilo;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo de C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo de C₁₋₆;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbocicil-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoilo;

R¹¹, R¹², R¹⁷ y R¹⁸ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoilo;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoilo;

o R¹⁸ y R¹⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en el que 1 ó 2 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoilo.

Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (I) y las mezclas de los mismos, incluyendo los racematos. Los tautómeros y las mezclas de los mismos también forman un aspecto de la presente invención. Los solvatos y las 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 hemihidrato, un monohidrato, un dihidrato o un trihidrato o una cantidad alternativa de los mismos.

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) como se definió aquí, así como a las sales de los mismos. Las sales para 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, por ejemplo, incluir las sales de adición de ácidos de los compuestos de fórmula (I) como se define aquí, las cuales son lo suficientemente básicas para formar tales sales. Tales sales de adición de ácidos incluyen, pero no están limitadas a, las sales de fumarato, metanosulfonato, hidrocloruro, hidrobromuro, citrato y maleato y sales formadas con ácido sulfúrico y fosfórico. Además, cuando los compuestos de fórmula (I) son suficientemente ácidos, las sales son sales de bases, y los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, una sal de metal alcalino, por ejemplo sodio o potasio, una sal de metal alcalino-térreo, por ejemplo calcio o magnesio, o sal de amina orgánica, por ejemplo trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, morfolina, N-metilpiperidina, N-etylpirperidina, dibencilamina, o aminoácidos tales como lisina.

Los ésteres adecuados farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen ésteres alcoxi C₁₋₆-metílicos, por ejemplo metoximetílico, ésteres alcanoil C₁₋₆-oximetílicos, por ejemplo pivaloiloiximetílico, ésteres ftalidílicos, ésteres cicloalcoxi C₃₋₈-carboniloxialquílicos C₁₋₆, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietílico, ésteres 1,3-dioxolen-2-onilméticos, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmético, y ésteres alcoxi C₁₋₆-carboniloxietílicos, por ejemplo 1-metoxicarboniloxietílico; y se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Ésteres adecuados farmacéuticamente aceptables para hidroxi incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres cílicos fosforamídicos) y éteres α -aciloxialquílicos y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se rompen para dar el o los grupos hidroxi progenitores. Los ejemplos de éteres α -aciloxialquílicos incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxi incluye alcanoilo de C_{1-C₁₀}, por ejemplo acetilo, benzoilo, fenilacetilo, benzoilo y fenilacetilo sustituidos; alcoxi C_{1-C₁₀}-carbonilo (para dar ésteres de carbonatos de alquilo), por ejemplo etoxicarbonilo; dialquil (C_{1-C₄})-carbamocio y N-(di-alquil (C_{1-C₄})-aminoetilo)-N-alquil (C_{1-C₄})-carbamocio (para dar carbamatos); di-alquil (C_{1-C₄})-aminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes anulares en fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, alquil (C_{1-C₄})-aminometilo y di-(alquil (C_{1-C₄}))-aminometilo, y morfolino o piperazino enlazados desde un átomo de nitrógeno anular, vía un grupo enlazante metilénico, a la posición 3 ó 4 del anillo benzoílico. Otros ésteres hidrolizables *in vivo* interesantes incluyen, por ejemplo, R^AC(O)O-alquil(C_{1-C₆})-CO-, en el que R^A es, por ejemplo, benciloxi-alquilo (C_{1-C₄}), o fenilo. Los sustituyentes adecuados sobre un grupo fenilo en tales ésteres incluyen, por ejemplo, 4-(C_{1-C₄})-piperazino-alquilo (C_{1-C₄}), piperazino-alquilo (C_{1-C₄}) y morfolino-alquilo (C_{1-C₄}).

- En la técnica se conocen diversas formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados de profármacos, véase:
- 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 Krosgaard-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 descripción el término genérico "alquilo de C_{p-q}" incluye tanto grupos alquilo de cadena lineal como de cadena ramificada. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales, tales como "propilo", son específicas para la versión de cadena lineal solamente (es decir, *n*-propilo e isopropilo), y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada, tales como "terc-butilo", son específicas para la versión de cadena ramificada solamente.

El prefijo C_{p-q} en alquilo de C_{p-q} y otros términos (en los que p y q son números enteros) indica el intervalo de átomos de carbono que están presentes en el grupo, por ejemplo alquilo de C₁₋₄ incluye alquilo de C₁ (metilo), alquilo de C₂ (etilo), alquilo de C₃ (propilo como *n*-propilo e isopropilo) y alquilo de C₄ (*n*-butilo, sec-butilo, isobutilo y *terc*-butilo).

El término alcoxi de C_{p-q} comprende grupos –O–alquilo de C_{p-q}.

El término alcanoilo de C_{p-q} comprende grupos –C(O)–alquilo.

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

"Carbociclico" es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 14 átomos anulares, en el que un grupo CH₂ del anillo puede ser reemplazado por un grupo C=O. "Carbociclico" incluye "arilo", "cicloalquilo de C_{p-q}" y "cicloalquenilo de C_{p-q}".

"Arilo" es un sistema anulares carbociclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, aromático.

"Cicloalquenilo de C_{p-q}" es un sistema anulares carbociclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, insaturado o parcialmente saturado, que contiene al menos 1 enlace C=C, y en el que un grupo CH₂ del anillo puede ser reemplazado por un grupo C=O.

"Cicloalquilo de C_{p-q}" es un sistema anulares carbociclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado, y en el que un grupo CH₂ del anillo puede ser reemplazado por un grupo C=O.

"Heterociclico" es un sistema anulares monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado, insaturado o parcialmente saturado, que contiene de 3 a 14 átomos en el, de los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos anulares se escogen de nitrógeno, azufre u oxígeno, anillo el cual puede estar enlazado mediante carbono o nitrógeno, y en el que un átomo de

nitrógeno o azufre del anillo puede estar oxidado, y en el que un grupo CH₂ del anillo puede ser reemplazado por un grupo C=O. "Heterociclico" incluye "heteroarilo", "cicloheteroalquilo" y "cicloheteroalquenilo".

"Heteroarilo" es un heterociclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, aromático, que tiene particularmente de 5 a 10 átomos anulares, de los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos anulares se escogen de nitrógeno, azufre u oxígeno, en el que un nitrógeno o azufre anular puede estar oxidado.

"Cicloheteroalquenilo" es un sistema anular heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, insaturado o parcialmente saturado, que tiene particularmente de 5 a 10 átomos anulares, de los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos anulares se escogen de nitrógeno, azufre u oxígeno, dicho anillo puede estar enlazado mediante carbono o nitrógeno, y en el que un átomo de nitrógeno o azufre anular puede estar oxidado, y en el que un grupo CH₂ del anillo puede ser reemplazado por un grupo C=O.

"Cicloheteroalquilo" es un sistema anular heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado, que tiene particularmente de 5 a 10 átomos anulares, de los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos del anillo se escogen de nitrógeno, azufre u oxígeno, dicho anillo puede estar enlazado mediante carbono o nitrógeno, y en el que un átomo de nitrógeno o azufre del anillo puede estar oxidado, y en el que un grupo CH₂ del anillo puede ser reemplazado por un grupo C=O.

Esta memoria descriptiva puede hacer uso de términos compuestos para describir grupos que comprenden más de una funcionalidad. Excepto que se describa de otro modo aquí, tales términos se han de interpretar como se entienden en la técnica. Por ejemplo, carbociclico-alquilo de C_{p-q} comprende alquilo de C_{p-q} sustituido con carbociclico, heterociclico-alquilo de C_{p-q} comprende alquilo de C_{p-q} sustituido con heterociclico, y bis(alquil C_{p-q})amino comprende amino sustituido con 2 grupos alquilo de C_{p-q} los cuales pueden ser iguales o diferentes.

Halo-alquilo de C_{p-q} es un grupo alquilo de C_{p-q} que está sustituido con 1 o más sustituyentes halo, y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes halo. De manera similar, otros términos genéricos que contienen halo, tales como halo-alcoxi de C_{p-q}, pueden contener 1 o más sustituyentes halo, y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes halo.

Hidroxi-alquilo de C_{p-q} es un grupo alquilo de C_{p-q} que está sustituido con 1 o más sustituyentes hidroxilo, y particularmente por 1, 2 ó 3 sustituyentes hidroxi. De manera similar, otros términos genéricos que contienen hidroxi, tales como hidroxi-alcoxi de C_{p-q}, pueden contener 1 o más y está particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes hidroxi.

Alcoxi C_{p-q}-alquilo de C_{p-q} es un grupo alquilo de C_{p-q} que está sustituido con 1 o más sustituyentes alcoxi de C_{p-q}, y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes alcoxi de C_{p-q}. De manera similar, otros términos genéricos que contienen alcoxi de C_{p-q}, tales como alcoxi C_{p-q}-alcoxi de C_{p-q}, pueden contener 1 o más sustituyentes alcoxi de C_{p-q} y particularmente 1, 2 ó 3 sustituyentes alcoxi de C_{p-q}.

Cuando se escogen sustituyentes optionales de "1 ó 2", de "1, 2 ó 3" o de "1, 2, 3 ó 4" grupos o sustituyentes, se entiende que esta definición incluye todos los sustituyentes que se escogen de uno de los grupos especificados, es decir, todos los sustituyentes que son iguales o los sustituyentes que se escogen de dos o más de los grupos especificados, es decir, los sustituyentes que no son iguales.

"Una enfermedad proliferativa" incluye enfermedades malignas tales como cáncer, así como enfermedades no maligna(s), tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades inmunitarias o enfermedades cardiovasculares.

Los valores adecuados para cualquier grupo R o cualquier parte o sustituyente para tales grupos incluyen:

para alquilo de C ₁₋₄ :	metilo, etilo, propilo, butilo, 2-metilpropilo y <i>terc</i> -butilo;
para alquilo de C ₁₋₆ :	alquilo de C ₁₋₄ , pentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutilo y hexilo;
para cicloalquilo de C ₃₋₆ :	ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
para cicloalquil C ₃₋₆ -alquilo de C ₁₋₄ :	ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo;
para arilo:	fenilo y naftilo;
para aril-alquilo de C ₁₋₄ :	bencilo, fenetilo, naftilmetilo y naftiletilo;
para carbociclico:	arilo, ciclohexenilo y cicloalquilo de C ₃₋₆ ;
para halo:	fluoro, cloro, bromo y yodo;
para alcoxi de C ₁₋₄ :	metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi;
para alcoxi de C ₁₋₆ :	alcoxi de C ₁₋₄ , pentiloxi, 1-ethylpropoxi y hexiloxi;

- para alcanoilo de C₁₋₆: acetilo, propanoilo y 2-metilpropanoilo;
- para heteroarilo: piridilo, imidazolilo, quinolinilo, cinolilo, pirimidinilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, furanilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo y benzotienilo;
- 5 para heteroaril-alquilo de C₁₋₄: pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolinetilo, imidazoliletilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, furanilmelito, furaniletilo, tienilmelito, tieniletilo, piridilmelito, piridiletilo, pirazinilinetilo, piraziniletilo, pirimidinilmelito, pirimidiniletilo, pirimidinilpropilo, pirimidinibutilo, imidazolilpropilo, imidazolibiluto, quinolinilpropilo, 1,3,4-triazolilpropilo y oxazolilmelito;
- 10 para heterociclico: heteroarilo, pirrolidinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzoaxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, indolinilo, dihidro-2H-piranilo y tetrahidrofuranilo.

Se debe señalar que los ejemplos dados para los términos usados en la descripción no están limitados.

15 Los valores particulares de m, X, ¹Y e Y², R¹, R² y R³ son los siguientes. Tales valores se pueden usar cuando sea apropiado, en relación con cualquier aspecto de la invención, o parte de la misma, y con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas aquí.

m

En un aspecto de la invención, m es 0, 1, 2 ó 3.

20 En otro aspecto, m es 0, 1 ó 2.

En un aspecto adicional, m es 0 ó 1.

En aún otro aspecto, m es 0 de manera que R³ está ausente.

En aún otro aspecto, m es 1 y R³ es metilo.

¹Y e Y²

25 En un aspecto de la invención, ¹Y es N e Y² es CR⁸.

En otro aspecto, ¹Y es N e Y² es CH.

En aún otro aspecto, ¹Y es CR⁸ e Y² es N.

En un aspecto adicional, ¹Y es CH o CF e Y² es N.

En aún un aspecto adicional, ¹Y es CH e Y² es N.

X

En un aspecto de la invención, X es un grupo enlazador seleccionado de -NR⁴CR⁶R⁷-, -OCR⁶R⁷-, -SCR⁶R⁷-, -S(O)CR⁶R⁷-, -S(O)₂CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-, -S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)-, -C(O)NR⁴-, -S(O)₂NR⁴- y -NR⁴S(O)₂-.

35 En otro aspecto, X es un grupo enlazador seleccionado de -NR⁴CR⁶R⁷-, -OCR⁶R⁷-, -SCR⁶R⁷-, -S(O)CR⁶R⁷-, -S(O)₂CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-, -S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴- y -NR⁴C(O)-.

En un aspecto adicional, X es un grupo enlazador seleccionado de -NR⁴CR⁶R⁷-, -OCR⁶R⁷-, -SCR⁶R⁷-, -S(O)CR⁶R⁷-, -S(O)₂CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴-, y -NR⁴C(O)-.

En un aspecto adicional, X es un grupo enlazador seleccionado de -NR⁴CR⁶R⁷-, -OCR⁶R⁷-, -SCR⁶R⁷-, -S(O)CR⁶R⁷-, y -S(O)₂CR⁶R⁷-,

40 En aún otro aspecto, X es un grupo enlazador seleccionado de -SCR⁶R⁷-, -S(O)CR⁶R⁷-, y -S(O)₂CR⁶R⁷-,

En otro aspecto, X es un grupo enlazador seleccionado 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)-.

45 En otro aspecto, X es un grupo enlazador seleccionado de -NR⁴CH₂-, -OCH₂-, -SCH₂-, -S(O)CH₂-, -S(O)₂CH₂-, -C(O)NR⁴-, y -NR⁴C(O)-.

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

5 En un aspecto adicional, X es un grupo enlazador seleccionado 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 enlazador seleccionado 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 $-N(CH_3)C(O)-$.

10 En aún un aspecto adicional, X es un grupo enlazador seleccionado 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 aún un aspecto adicional, X es un grupo enlazador seleccionado de $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$ y $-S(O)CH_2-$.

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

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

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 $-S(O)_2CH_2-$.

20 En otro aspecto, X es $-S(O)_2C(CH_3)z-$.

R¹

En un aspecto de la invención, R¹ es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₁₀, arilo, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo de C₁₋₄, aril-alquilo de C₁₋₄, cicloheteroalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquil-alquilo de C₁₋₄, heteroaril-alquilo de C₁₋₄, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, R⁹, -OR⁹, -COR⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰ y -NR⁹COR¹⁰.

25 En otro aspecto, R¹ es un grupo seleccionado de adamantilo, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, oxetanilo, fenetilo, pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmethyl, pirrolidiniletilo, pirrolilmethyl, pirroliletilo, imidazolilmethyl, imidazoliletilo, pirazolilmethyl, pirazoliletilo, furanilmethyl, furaniletilo, tienilmethyl, tieniletilo, piridinilmethyl, piridiniletilo, pirimidinilmethyl, pirimidiniletilo, pirazinilmethyl y piraziniletilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, R⁹, -OR⁹, -COR⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰ y -NR⁹COR¹⁰.

30 En otro aspecto, R¹ es un grupo seleccionado de adamantilo, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilmethyl, pirrolidiniletilo, pirrolilmethyl, pirroliletilo, imidazolilmethyl, imidazoliletilo, pirazolilmethyl, pirazoliletilo, furanilmethyl, furaniletilo, tienilmethyl, tieniletilo, piridinilmethyl, piridiniletilo, pirimidinilmethyl, pirimidiniletilo, pirazinilmethyl y piraziniletilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, R⁹, -OR⁹, -COR⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰ y -NR⁹COR¹⁰.

35 En un aspecto adicional, R¹ es un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirazoliletilo, furanilmethyl, oxetanilo, imidazolilmethyl, tienilmethyl, tiazolilmethyl, tiadiazolilmethyl y piraziniletilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos sustituyentes seleccionados de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NMe₂, -NHCOC₃, -CONH₂ y -CONHCH₃.

40 45 En un aspecto adicional, R¹ es un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazoliletilo, furanilmethyl, tienilmethyl, tiazolilmethyl, tiadiazolilmethyl y piraziniletilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos sustituyentes seleccionados de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NHCOC₃, -CONH₂ y -CONHCH₃.

50 En otro aspecto, R¹ es un grupo seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclohexilo, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂NC(O)CH₃, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-trifluorometifenilo, 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.

En aún otro aspecto, 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-oxopirolidin-3-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, y 3-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

5 En aún otro aspecto, R¹ es un grupo seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂NMe₂, -CH₂CH₂NC(O)CH₃, -CH₂CONH₂, fenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 4-acetamidofenilo, 4-aminofenilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, oxetan-3-ilo, 2-oxopirolidin-3-ilo, 1-metilimidazol-5-ilmetilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, y 3-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

10 En otro aspecto, R¹ es metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, 4-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, piridin-4-ilo o ciclopropilo.

En otro aspecto, R¹ es metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, 4-fluorofenilo, piridin-4-ilo o ciclopropilo.

En otro aspecto, R¹ es metilo o ciclopropilo.

En otro aspecto, R¹ es metilo.

X-R¹

En una realización, X-R¹ es -C(CH₃)₂OH o -CH₂OH.

En una realización, X-R¹ es -CH₂OH.

R²

20 En un aspecto de la invención, R² se selecciona de carbociclico o heterociclico, estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -COR¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹² y -NR¹¹COR¹².

En un aspecto de la invención, R² se selecciona de carbociclico o heterociclico, estando dicho grupo sustituido con -NHCONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -COR¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹² y -NR¹¹COR¹².

25 En un aspecto de la invención, R² se selecciona de carbociclico o heterociclico, estando dicho grupo sustituido con -NHCONHR¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -COR¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹² y -NR¹¹COR¹².

30 En un aspecto de la invención, R² se selecciona de carbociclico o heterociclico de 5 ó 6 miembros, estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -COR¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹² y -NR¹¹COR¹².

En un aspecto de la invención, R² se selecciona de carbociclico o heterociclico de 5 ó 6 miembros, estando dicho grupo sustituido con -NHCONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -COR¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹² y -NR¹¹COR¹².

35 En un aspecto de la invención, R² se selecciona de carbociclico o heterociclico de 5 ó 6 miembros, estando dicho grupo sustituido con -NHCONHR¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -COR¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹² y -NR¹¹COR¹².

40 En un aspecto de la invención, R² se selecciona de un arilo de 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -COR¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹² y -NR¹¹COR¹².

En un aspecto de la invención, R² se selecciona de un arilo de 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho grupo sustituido con -NHCONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -COR¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹² y -NR¹¹COR¹².

45 En un aspecto de la invención, R² se selecciona de un arilo de 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho grupo sustituido con -NHCONHR¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -COR¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹² y -NR¹¹COR¹².

En un aspecto de la invención, R² se selecciona de un arilo de 6 miembros y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho grupo sustituido con -NHCONHR¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -COR¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹² y -NR¹¹COR¹².

En otro aspecto, R² se selecciona de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y tiazolilo, estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitró, -R¹¹, -OR¹¹, -COR¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹² y -NR¹¹COR¹².

5 En otro aspecto, R² se selecciona de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y tiazolilo, estando dicho grupo sustituido con -NHCONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitró, -R¹¹, -OR¹¹, -COR¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹² y -NR¹¹COR¹².

10 En otro aspecto, R² se selecciona de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y tiazolilo, estando dicho grupo sustituido con -NHCONHR¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitró, -R¹¹, -OR¹¹, -COR¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹² y -NR¹¹COR¹².

15 En otro aspecto, R² se selecciona de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y tiazolilo, estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, -CONH₂, -CONHCH₃ y -CON(CH₃)₂.

20 En otro aspecto, R² se selecciona de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y tiazolilo, estando dicho grupo sustituido con -NHCONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, -CONH₂, -CONHCH₃ y -CON(CH₃)₂.

En otro aspecto, R² se selecciona de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y tiazolilo, estando dicho grupo sustituido con -NHCONHR¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, -CONH₂, -CONHCH₃ y -CON(CH₃)₂.

25 En otro aspecto, R² es fenilo o piridilo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, -CONH₂, -CONHCH₃ y -CON(CH₃)₂.

30 En otro aspecto, R² es fenilo o piridilo sustituido con -NHCONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, -CONH₂, -CONHCH₃ y -CON(CH₃)₂.

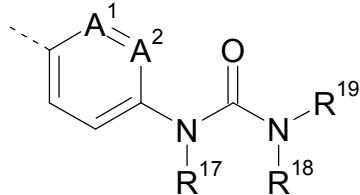
En otro aspecto, R² es fenilo o piridilo sustituido con -NHCONHR¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, -CONH₂, -CONHCH₃ y -CON(CH₃)₂.

En otro aspecto, R² es fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹.

35 En otro aspecto, R² es fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con -NHCONR¹⁸R¹⁹.

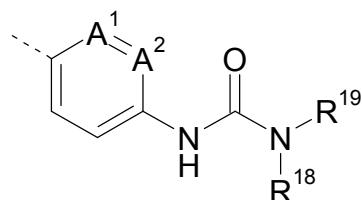
En otro aspecto, R² es fenilo o piridilo opcionalmente sustituido con -NHCONHR¹⁹.

En otro aspecto, R² es



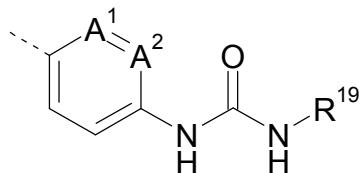
en la que A¹ y A² se seleccionan de CH o N, con la condición de que al menos uno de A¹ o A² sea CH.

40 En otro aspecto, R² es



en la que A^1 y A^2 se seleccionan de CH o N, con la condición de que al menos uno de A^1 o A^2 sea CH.

En otro aspecto, R^2 es



- 5 en la que A^1 y A^2 se seleccionan de CH o N, con la condición de que al menos uno de A^1 o A^2 sea CH.

R⁴

En un aspecto de la invención, R⁴ es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto, R⁴ es hidrógeno.

R⁴ y R¹

6, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo.

5 En otro aspecto de la invención, cuando X es -NR⁴CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-, -NR⁴S(O)₂CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)-, -NR⁴C(O)NR⁵- o -NR⁴S(O)₂-, R¹ y R⁴, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo de piperidina, morfolina, azetidina, azepina, diazepano y tiomorfolina, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, oxo y alquilo de C₁₋₆.

10 En otro aspecto de la invención, cuando X es -NR⁴C(O)-, R¹ y R⁴, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo de piperidina, morfolina, azetidina, azepina, diazepano y tiomorfolina, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, oxo y alquilo de C₁₋₆.

15 En otro aspecto de la invención, cuando X es -NR⁴C(O)-, R¹ y R⁴, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo de 1-metil-piperidina, 4-hidroxi-piperidina, morfolina, 3-metilmorfolina, 3-hidroxiazetidina, azepina, 1,4-diazepán y 1,1-dióxido de tiomorfolina.

R⁵

En un aspecto de la invención, R⁵ es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto, R⁵ es hidrógeno.

En otro aspecto, R⁵ es metilo.

R⁶

En un aspecto de la invención, R⁶ es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto, R⁶ es hidrógeno.

En otro aspecto, R⁶ es metilo.

R⁷

25 En un aspecto de la invención, R⁷ es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto, R⁷ es hidrógeno.

En otro aspecto, R⁷ es metilo.

R⁸

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

30 En otro aspecto, R⁸ es hidrógeno o fluoro.

En un aspecto adicional, R⁸ es hidrógeno.

R⁹

En un aspecto de la invención, R⁹ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi de C₁₋₄, amino, alquil C₁₋₄-amino y bis(alquil C₁₋₄)-amino.

35 En otro aspecto, R⁹ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo.

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

R¹⁰

En un aspecto de la invención, R¹⁰ es hidrógeno.

R¹¹

En un aspecto de la invención, R¹¹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₄, arilo y cicloheteroalquilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de halo, hidroxi y ciano.

En otro aspecto, R¹¹ es hidrógeno, metilo opcionalmente sustituido con hidroxi o ciano, fenilo o pirrolidinilo.

En otro aspecto, R¹¹ es hidrógeno o metilo.

R¹²

En un aspecto de la invención R¹² es hidrógeno o metilo.

R¹⁷

En un aspecto de la invención, R¹⁷ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₄, arilo y cicloheteroalquilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de halo, hidroxi y ciano.

En otro aspecto, R¹⁷ es hidrógeno, metilo opcionalmente sustituido con hidroxi o ciano, fenilo o pirrolidinilo.

10 En otro aspecto, R¹⁷ es hidrógeno o metilo.

En otro aspecto, R¹⁷ es hidrógeno.

R¹⁸

En un aspecto de la invención, R¹⁸ es hidrógeno o metilo.

En un aspecto de la invención, R¹⁸ es hidrógeno.

R¹⁹

En un aspecto de la invención, R¹⁹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C₁₋₆ y heteroaril-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo.

25 En un aspecto de la invención, R¹⁹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C₁₋₆ y heteroaril-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo.

30 En un aspecto de la invención R¹⁹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, naftilo, pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, azaindolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotienilo, fenil-alquilo de C₁₋₆, naftil-alquilo de C₁₋₆, pirrolil-alquilo de C₁₋₆, imidazolil-alquilo de C₁₋₆, isoxazolil-alquilo de C₁₋₆, pirazolil-alquilo de C₁₋₆, furanil-alquilo de C₁₋₆, tienil-alquilo de C₁₋₆, piridinil-alquilo de C₁₋₆, pirimidinil-alquilo de C₁₋₆, piridazinil-alquilo de C₁₋₆, azaindolil-alquilo de C₁₋₆, indolil-alquilo de C₁₋₆, quinolinil-alquilo de C₁₋₆, bencimidazolil-alquilo de C₁₋₆, benzofuranil-alquilo de C₁₋₆, dibenzofuranil-alquilo de C₁₋₆, benzotienil-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo.

40 En un aspecto de la invención, R¹⁹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, naftilo, pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, azaindolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotienilo, fenil-alquilo de C₁₋₆, naftil-alquilo de C₁₋₆, pirrolil-alquilo de C₁₋₆, imidazolil-alquilo de C₁₋₆, isoxazolil-alquilo de C₁₋₆, pirazolil-alquilo de C₁₋₆, furanil-alquilo de C₁₋₆, tienil-alquilo de C₁₋₆, piridinil-alquilo de C₁₋₆, pirimidinil-alquilo de C₁₋₆, piridazinil-alquilo de C₁₋₆, azaindolil-alquilo de C₁₋₆, indolil-alquilo de C₁₋₆, quinolinil-alquilo de C₁₋₆, bencimidazolil-alquilo de C₁₋₆, benzofuranil-alquilo de C₁₋₆, dibenzofuranil-alquilo de C₁₋₆, benzotienil-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆

C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo.

5 En un aspecto de la invención, 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, pirazolilmetilo, piridinilo y pirimidinilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo.

10 En un aspecto de la invención, 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, pirazolilmetilo, piridinilo y pirimidinilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo. En un aspecto de la invención, 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, -CH₂CH₂CH₂OH, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, tien-2-ilo, -CH₂(imidazol-2-ilo), -CH₂(imidazol-3-ilo), isoxazol-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, piridinil-2-ilo, pirimidin-2-ilo, y 1H-pirazol-3-ilo.

15 En un aspecto de la invención, 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, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, tien-2-ilo, -CH₂(imidazol-2-ilo), -CH₂(imidazol-3-ilo), isoxazol-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.

20 En otro aspecto de la invención, R¹⁹ es un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂NMe₂, -C(Me)₂CH₂OH y 1H-pirazol-3-ilo.

R¹⁸ y R¹⁹

25 En un aspecto de la invención, R¹⁸ y R¹⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocílico de 6 miembros en el que 1 átomo de carbono anular está opcionalmente reemplazado por N u O y, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo.

30 En un aspecto de la invención, R¹⁸ y R¹⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocílico de 6 miembros en el que 1 átomo de carbono anular está opcionalmente reemplazado por N u O y, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo.

35 En un aspecto de la invención, R¹⁸ y R¹⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de morfolina.

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

m es 0, 1 ó 2;

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

5 **X** es un grupo enlazador seleccionado 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 seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, R⁹, -OR⁹, -COR⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰ y -NR⁹COR¹⁰;

10 o **X-R**¹ es -C(CH₃)₂OH o -CH₂OH;

R² se selecciona de arilo y heteroarilo estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -COR¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹² y -NR¹¹COR¹²,

cada **R**³, cuando está presente, es metilo;

15 **R**⁴ y **R**⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

o, cuando **X** es -NR⁴CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)- o -NR⁴S(O)₂-, **R**¹ y **R**⁴, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros en el que 1 átomo de carbono anular está opcionalmente reemplazado por N u O, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

25 **R**⁶ y **R**⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo de C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo de C₁₋₆;

R⁹ y **R**¹⁰ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino y bis(alquil C₁₋₆)-amino;

35 **R**¹¹, **R**¹², **R**¹⁷ y **R**¹⁸ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino y bis(alquil C₁₋₆)-amino; y

40 **R**¹⁹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C₁₋₆ y heteroaryl-alquilo de C₁₋₆ estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

45 o **R**¹⁸ y **R**¹⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros en el que 1 átomo de carbono anular está opcionalmente reemplazado por N u O, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo.

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

m es 0, 1 ó 2;

Y¹ e **Y²** son independientemente N o CR⁸ con la condición de que uno de **Y¹** e **Y²** sea N y el otro sea CR⁸;

5 **X** es un grupo enlazador seleccionado 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 seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, R⁹, -OR⁹, -COR⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰ y -NR⁹COR¹⁰;

10 o **X-R¹** es -C(CH₃)₂OH o -CH₂OH;

R² se selecciona de arilo y heteroarilo estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -COR¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹² y -NR¹¹COR¹²,

cada **R³**, cuando está presente, es metilo;

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

o, cuando **X** es -NR⁴CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)- o -NR⁴S(O)₂-, **R¹** y **R⁴**, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros en el que 1 átomo de carbono anular está opcionalmente reemplazado por N u O, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

25 **R⁶** y **R⁷** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo de C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo de C₁₋₆;

R⁹ y **R¹⁰** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino; y bis(alquil C₁₋₆)-amino;

30 **R¹¹**, **R¹²**, **R¹⁷** y **R¹⁸** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

35 **R¹⁹** es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C₁₋₆ y heteroaryl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

40 o **R¹⁸** y **R¹⁹**, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros en el que 1 átomo de carbono anular está opcionalmente reemplazado por N u O, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

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

m es 0, 1 ó 2;

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

X es un grupo enlazador seleccionado 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 seleccionado de adamantilo, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolidinilinetilo, pirrolidiniletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, pirazolilmetilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, furaniletilo, tieniletilo, piridinilinetilo, piridiniletilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, pirazinilmetilo y piraziniletilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, R⁹, -OR⁹, -COR⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰ y -NR⁹COR¹⁰;

o **X-R¹** es -C(CH₃)₂OH o -CH₂OH;

R² se selecciona de arilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho grupo sustituido con -NHCONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -COR¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹² y -NR¹¹COR¹²;

cada **R³**, cuando está presente, es metilo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

o, cuando **X** es -NR⁴CH₂- o -NR⁴C(O)-, **R¹** y **R⁴**, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros en el que 1 átomo de carbono anular está opcionalmente reemplazado por N u O, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo de C₁₋₆;

R⁹ y **R¹⁰** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino y bis(alquil C₁₋₆)amino;

R¹¹, R¹² y R¹⁸ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo; y

R¹⁹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C₁₋₆ y heteroaril-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

o **R¹⁸** y **R¹⁹**, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros en el que 1 átomo de carbono anular está opcionalmente reemplazado por N u O, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo.

En otro aspecto particular del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

m es 0 ó 1;

¹Y es CH e ²Y es N;

X es un grupo enlazador seleccionado de $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$;

R¹ es un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, oxetanilo, imidazolilmetilo, tienilmelilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo y piraziniletilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos sustituyentes seleccionados de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{CONH}_2$ y $-\text{CONHCH}_3$;

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

R² se selecciona de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y tiazolilo, estando dicho grupo sustituido con $-\text{NHCONHR}^{19}$ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, $-\text{R}^{11}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{COR}^{11}$, $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ y $-\text{NR}^{11}\text{COR}^{12}$;

R³, cuando está presente, es metilo;

R¹¹, R¹² y R¹⁸ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo; y

R¹⁹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C₁₋₆ y heteroaryl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo.

En otro aspecto particular del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

m es 0 ó 1;

¹Y es CH e ²Y es N;

X es un grupo enlazador seleccionado de $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$;

R¹ es un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, tienilmelilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo y piraziniletilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos sustituyentes seleccionados de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{CONH}_2$ y $-\text{CONHCH}_3$;

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

R² se selecciona de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y tiazolilo, estando dicho grupo sustituido con $-\text{NHCONHR}^{19}$ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, $-\text{R}^{11}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{COR}^{11}$, $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ y $-\text{NR}^{11}\text{COR}^{12}$;

R³, cuando está presente, es metilo;

R¹¹, R¹² y R¹⁸ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo; y

R¹⁹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C₁₋₆ y heteroaryl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo.

sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo.

En un aspecto particular adicional del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

m es 1;

5 **X** es un grupo enlazador seleccionado de –S(O)₂CH₂–, –S(O)₂CH(CH₃)– y –S(O)₂C(CH₃)₂–;

¹**Y** es CH e ²**Y** es N.

10 **R**¹ es un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc–butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirazoliletilo, furanilmethyl, oxetanilo, imidazolilmethyl, tienilmethyl, tiazolilmethyl, tiadiazolilmethyl y piraziniletilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos sustituyentes seleccionados de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, –NMe₂, –NHCOCH₃, –CONH₂ y –CONHCH₃;

R² es fenilo o piridilo sustituido con –NHCONHR¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, metilo, metoxi, hidroximethyl, cianomethyl, –CONH₂, –CONHCH₃ y –CON(CH₃)₂;

15 **R**³ es metilo; y

20 **R**¹⁹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, tienilo, imidazolilmethyl, isoxazolilo, pirazolilo, pirazolilmethyl, piridinilo y pirimidinilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo.

25 En un aspecto particular adicional del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

m es 1;

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

¹**Y** es CH e ²**Y** es N.

30 **R**¹ es un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc–butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazoliletilo, furanilmethyl, tienilmethyl, tiazolilmethyl, tiadiazolilmethyl y piraziniletilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos sustituyentes seleccionados de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, –NHCOCH₃, –CONH₂ y –CONHCH₃;

35 **R**² es fenilo o piridilo sustituido con –NHCONHR¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, metilo, metoxi, hidroximethyl, cianomethyl, –CONH₂, –CONHCH₃ y –CON(CH₃)₂;

R³ es metilo; y

40 **R**¹⁹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, tienilo, imidazolilmethyl, isoxazolilo, pirazolilo, pirazolilmethyl, piridinilo y pirimidinilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo.

45 En un aspecto particular adicional del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

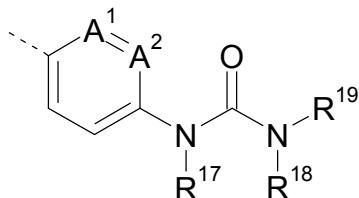
m es 1;

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

¹**Y** es CH e ²**Y** es N.

R¹ es un grupo seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂NMe₂, -CH₂CH₂NC(O)CH₃, -CH₂CONH₂, fenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 4-acetamidofenilo, 4-aminofenilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, oxetan-3-ilo, 2-oxopirolidin-3-ilo, 1-metilimidazol-5-ilmetilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, y 3-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo;

5

R² es

en la que

A¹ y **A²** se seleccionan de CH o N con la condición de que al menos uno de A¹ o A² es CH;

10

R¹⁷ es hidrógeno;**R¹⁸** es hidrógeno;

15

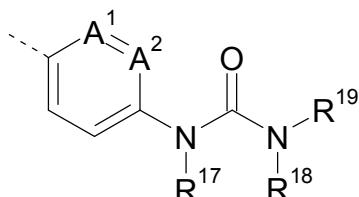
R¹⁹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂(ciclopropilo), -CH₂CH₂NMe₂, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, tien-2-ilo, -CH₂(imidazol-2-ilo), -CH₂(imidazol-3-ilo), isoxazol-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, piridinil-2-ilo, pirimidin-2-ilo, y 1H-pirazol-3-ilo;y, **R³** es metilo.

En un aspecto particular adicional del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20

m es 1;**X** es un grupo enlazador seleccionado de -S(O)₂CH₂-, -S(O)₂CH(CH₃)- y -S(O)₂C(CH₃)₂-;**¹Y** es CH e **Y²** es N.

25

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-oxopirolidin-3-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, y 3-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo;**R²** es

en la que

30

A¹ y **A²** se seleccionan de CH o N con la condición de que al menos uno de A¹ o A² es CH;**R¹⁷** es hidrógeno;**R¹⁸** es hidrógeno;

35

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, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, tien-2-ilo, -CH₂(imidazol-2-ilo), -CH₂(imidazol-3-ilo), isoxazol-3-ilo, 6-oxo-1H-

piridin-2-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, $-\text{CH}_2(1\text{-metilpirazol-4-ilo})$, 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, y 1H-pirazol-3-ilo;

y, \mathbf{R}^3 es metilo.

En un aspecto particular adicional del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

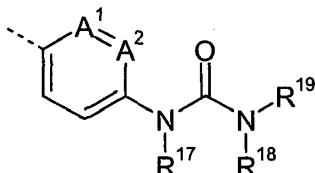
5 \mathbf{m} es 1;

\mathbf{X} es un grupo enlazador seleccionado de $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$;

$^1\mathbf{Y}$ es CH y $^2\mathbf{Y}$ es N.

\mathbf{R}^1 es metilo o ciclopropilo;

\mathbf{R}^2 es



10

en la que

\mathbf{A}^1 y \mathbf{A}^2 se seleccionan de CH o N con la condición de que al menos uno de \mathbf{A}^1 o \mathbf{A}^2 es CH;

\mathbf{R}^{17} es hidrógeno;

\mathbf{R}^{18} es hidrógeno;

15

\mathbf{R}^{19} es metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{OH}$ y 1H-pirazol-3-ilo;

y, \mathbf{R}^3 es metilo.

En un aspecto particular adicional del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

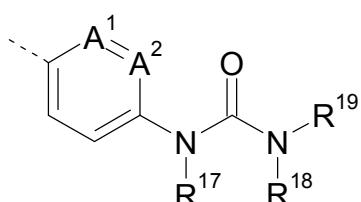
20 \mathbf{m} es 1;

\mathbf{X} es un grupo enlazador seleccionado de $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$;

$^1\mathbf{Y}$ es CH y $^2\mathbf{Y}$ es N.

\mathbf{R}^1 es etilo, isopropilo, terc-butilo, 4-fluorofenilo, piridin-4-ilo o ciclopropilo;

\mathbf{R}^2 es



25

en la que

\mathbf{A}^1 y \mathbf{A}^2 se seleccionan de CH o N con la condición de que al menos uno de \mathbf{A}^1 o \mathbf{A}^2 es CH;

\mathbf{R}^{17} es hidrógeno;

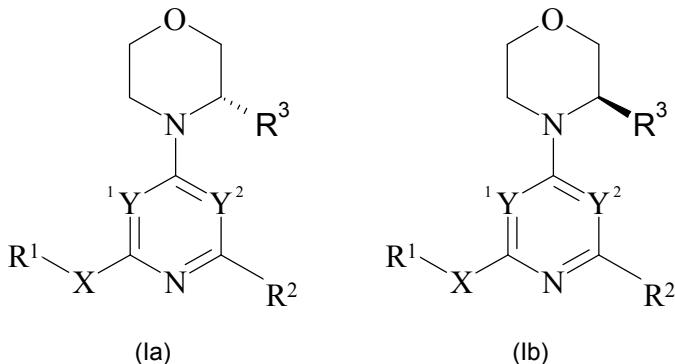
\mathbf{R}^{18} es hidrógeno;

30

\mathbf{R}^{19} es metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{OH}$ y 1H-pirazol-3-ilo;

y, \mathbf{R}^3 es metilo.

En un aspecto de la invención, se proporciona un subconjunto de los compuestos de fórmula (I) en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

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

X es un grupo enlazador seleccionado de $-\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$, $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$, $-\text{SCR}^6\text{R}^7-$, $-\text{S(O)}\text{CR}^6\text{R}^7-$, $-\text{S(O)}_2\text{CR}^6\text{R}^7-$, $-\text{C(O)}\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$, $-\text{NR}^4\text{C(O)}\text{NR}^5\text{CR}^6\text{R}^7-$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^4\text{CR}^6\text{R}^7-$, $-\text{NR}^4\text{C(O)}-$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^4-$ y $-\text{NR}^4\text{S(O)}_2-$;

R¹ es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, R⁹, -OR⁹, -COR⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰ y -NR⁹COR¹⁰,

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

R² se selecciona de arilo y heteroarilo estando dicho grupo sustituido con $-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, $-R^{11}$, $-OR^{11}$, $-COR^{11}$, $-CONR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$ y $-NR^{11}COR^{12}$;

R^3 es metilo;

R⁴ y **R⁵** son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

o, cuando **X** es $-NR^4CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$, $-NR^4C(O)-$ o $-NR^4S(O)_2-$, **R¹** y **R⁴**, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocílico de 4, 5, 6 ó 7 miembros en el que 1 átomo de carbono anular está opcionalmente reemplazado por N u O, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

\mathbf{R}^6 y \mathbf{R}^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo de C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo de C₁₋₆;

R⁹ y **R¹⁰** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitrógeno, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino y bis(alquil C₁₋₆)amino;

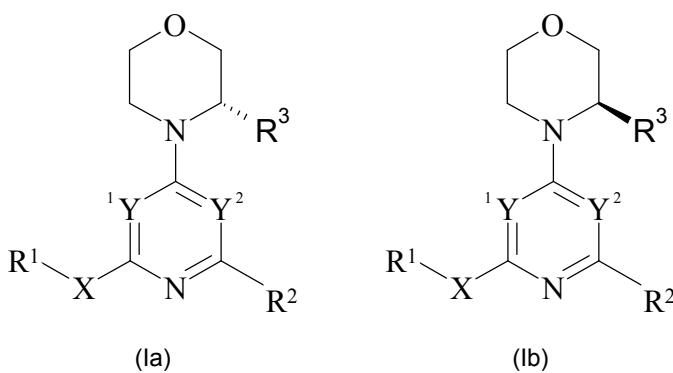
R¹¹, R¹², R¹⁷ y R¹⁸ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino y bis(alquil C₁₋₆)amino; y

40 **R¹⁹** es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C₁₋₆ y heteroaril-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-

amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

5 o R¹⁸ y R¹⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros en el que 1 átomo de carbono anular está opcionalmente reemplazado por N u O, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo.

10 En otro aspecto de la invención, se proporciona un subconjunto de los compuestos de fórmula (I) en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (la) o (lb)



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

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

20 X es un grupo enlazador seleccionado 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-;

25 R¹ es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, R⁹, -OR⁹, -COR⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰ y -NR⁹COR¹⁰,

o X-R¹ es -C(CH₃)₂OH o -CH₂OH;

30 R² se selecciona de arilo y heteroarilo, estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -COR¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹² y -NR¹¹COR¹²;

R³ es metilo;

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

35 o, cuando X es -NR⁴CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-, -NR⁴C(O)- o -NR⁴S(O)₂-, R¹ y R⁴, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros en el que 1 átomo de carbono anular está opcionalmente reemplazado por N u O, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

40 R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo de C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo de C₁₋₆;

45 R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano,

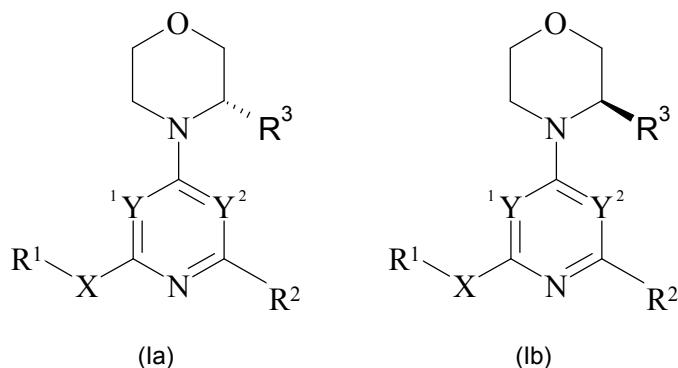
nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino y bis(alquil C₁₋₆)amino;

R¹¹, R¹², R¹⁷ y R¹⁸ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino y bis(alquil C₁₋₆)amino; y

R¹⁹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C₁₋₆ y heteroaryl-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamolio y bis(alquil C₁₋₆)-carbamolio;

o R^{18} y R^{19} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros en el que 1 átomo de carbono anular está opcionalmente reemplazado por N u O, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halo-alquilo de C_{1-6} , halo-alcoxi de C_{1-6} , hidroxi-alquilo de C_{1-6} , hidroxi-alcoxi de C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi de C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, bis(alquil C_{1-6})-amino, amino-alquilo de C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-amino-alquilo de C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})-amino-alquilo de C_{1-6} , ciano-alquilo de C_{1-6} , alquil C_{1-6} -sulfonilo, 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} -carbamoiilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoiilo.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un subconjunto de los compuestos de fórmula (I) en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

1Y e 2Y son independientemente N o CR⁸ con la condición de que uno de 1Y e 2Y es N y el otro es CR⁸.

X es un grupo enlazador seleccionado de $-\text{NR}^4\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{SCH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{SC}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{S(O)CH}_2-$, $-\text{S(O)CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{S(O)C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{S(O)}_2\text{CH}_2-$, $-\text{S(O)}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{S(O)}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{C(O)NR}^4-$ y $-\text{NR}^4\text{C(O)}-$;

R^1 es un grupo seleccionado de adamantilo, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenantreno, 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, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, R^9 , $-OR^9$, $-COR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$;

o **X-R¹** es $-C(CH_3)_2OH$ o $-CH_2OH$;

R² se selecciona de arilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, estando dicho grupo sustituido con –NHCONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitró, –R¹¹, –OR¹¹, –COR¹¹, –CONR¹¹R¹², –NR¹¹R¹² y –NR¹¹COR¹².

R^3 es metilo:

R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆:

o, cuando **X** es $-\text{NR}^4\text{CH}_2-$ o $-\text{NR}^4\text{C(O)-}$, **R**¹ y **R**⁴, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros en el que 1 átomo de carbono anular está opcionalmente reemplazado por N u O, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

10 **R**⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo de C₁₋₆;

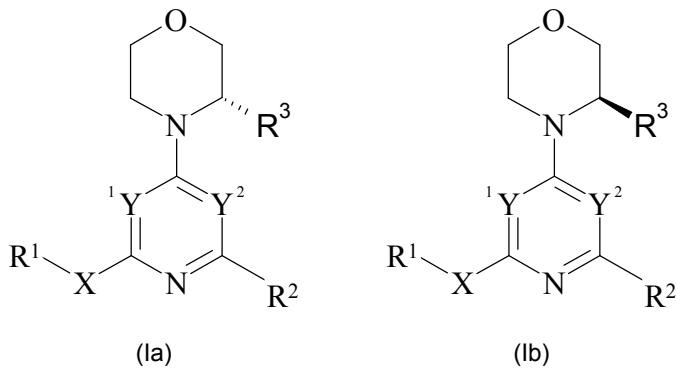
R⁹ y **R**¹⁰ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino y bis(alquil C₁₋₆)-amino;

15 **R**¹¹, **R**¹² y **R**¹⁸ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino y bis(alquil C₁₋₆)-amino; y

20 **R**¹⁹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C₁₋₆ y heteroaril-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

25 o **R**¹⁸ y **R**¹⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros en el que 1 átomo de carbono anular está opcionalmente reemplazado por N u O, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo.

30 En otro aspecto particular del compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib),



40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

¹Y es CH e ²Y es N;

X es un grupo enlazador seleccionado de $-\text{S(O)}_2\text{CH}_2-$, $-\text{S(O)}_2\text{CH(CH}_3)-$ y $-\text{S(O)}_2\text{C(CH}_3)_2-$;

45 **R**¹ es un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirazoliletilo, furaniletilo, oxetanilo, imidazoliletilo, tieniletilo, tiazoliletilo, tiadiazoliletilo y piraziniletilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos

sustituyentes seleccionados de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{CONH}_2$ y $-\text{CONHCH}_3$;

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

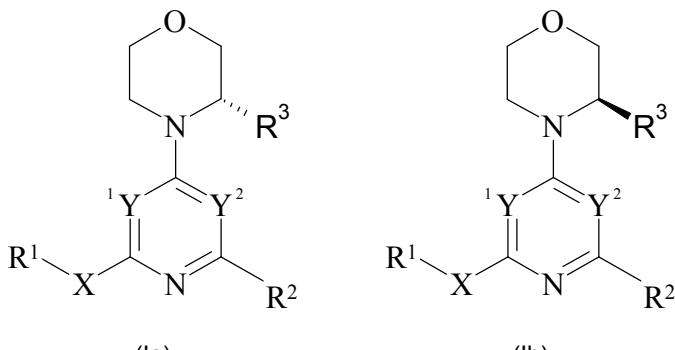
R^2 se selecciona de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y tiazolilo, estando dicho grupo sustituido con $-\text{NHCONHR}^{19}$ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, $-\text{R}^{11}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{COR}^{11}$, $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ y $-\text{NR}^{11}\text{COR}^{12}$;

R^3 es metilo;

R^{11} , R^{12} y R^{18} son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C_{1-6} , carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halo-alquilo de C_{1-6} , halo-alcoxi de C_{1-6} , hidroxi-alquilo de C_{1-6} , hidroxi-alcoxi de C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi de C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino y bis(alquil C_{1-6})amino; y

R^{19} es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C_{1-6} y heteroaryl-alquilo de C_{1-6} , estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halo-alquilo de C_{1-6} , halo-alcoxi de C_{1-6} , hidroxi-alquilo de C_{1-6} , hidroxi-alcoxi de C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi de C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, bis(alquil C_{1-6})-amino, amino-alquilo de C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-amino-alquilo de C_{1-6} , bis(alquil C_{1-6})-amino-alquilo de C_{1-6} , ciano-alquilo de C_{1-6} , alquil C_{1-6} -sulfonilo, 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} -carbamoiilo y bis(alquil C_{1-6})carbamoiilo.

En otro aspecto particular del compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib),



25

(Ia)

(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

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

X es un grupo enlazador seleccionado de $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$;

R^1 es un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazoliletilo, furanilmethyl, tienilmethyl, tiazolilmethyl, tiadiazolilmethyl y piraziniletilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos sustituyentes seleccionados de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{CONH}_2$ y $-\text{CONHCH}_3$;

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

R^2 se selecciona de fenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y tiazolilo, estando dicho grupo sustituido con $-\text{NHCONHR}^{19}$ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, $-\text{R}^{11}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{COR}^{11}$, $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ y $-\text{NR}^{11}\text{COR}^{12}$;

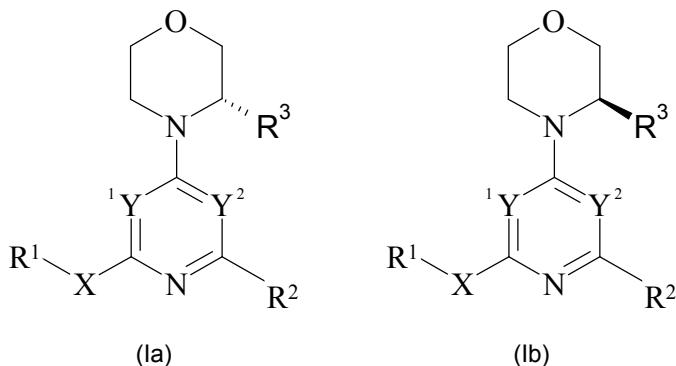
R^3 es metilo;

R^{11} , R^{12} y R^{18} son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C_{1-6} , carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halo-alquilo de C_{1-6} , halo-alcoxi de C_{1-6} , hidroxi-alquilo de C_{1-6} ,

6, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino y bis(alquil C₁₋₆)amino; y

R¹⁹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, arilo, heteroarilo, aril-alquilo de C₁₋₆ y heteroaril-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo.

En un aspecto particular adicional del compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

X es un grupo enlazador seleccionado de $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$;

1Y es CH e 2Y es N.

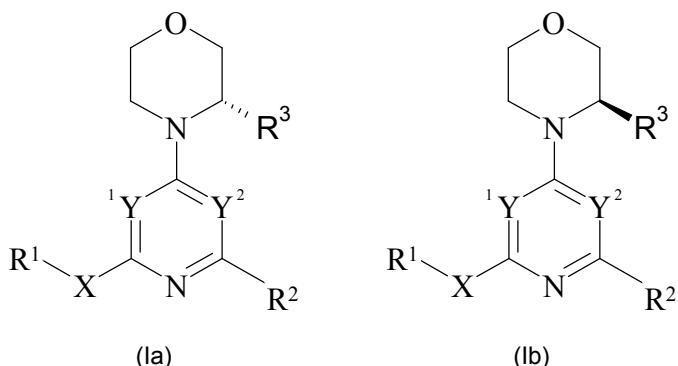
R¹ es un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirazoliletilo, furanilmetilo, oxetanilo, imidazolilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, tiadiazolilmetilo y piraziniletilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos sustituyentes seleccionados de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NMe₂, -NHCOCH₃, -CONH₂ y -CONHCH₃;

R² es fenilo o piridilo sustituido con –NHCONHR¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, –CONH₂, –CONHCH₃ y –CON(CH₃)₂;

R^3 es metilo; y

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, pirazolilmetilo, piridinilo y pirimidinilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo.

En un aspecto particular adicional del compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

X es un grupo enlazador seleccionado de $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$;

5 ^1Y es CH e ^2Y es N.

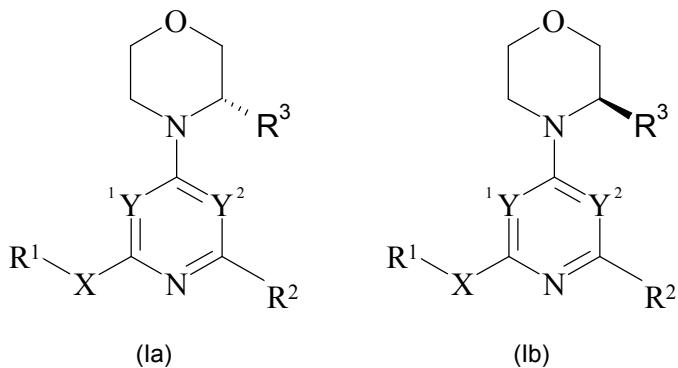
R¹ es un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, piridinilo, pirazoliletilo, furanilmethyl, tienilmethyl, tiazolilmethyl, tiadiazolilmethyl y piraziniletilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos sustituyentes seleccionados de amino, halo, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NHC₃O-, -CONH₂ y -CONHCH₃;

10 **R²** es fenilo o piridilo sustituido con $-NHCONHR^{19}$ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, metilo, metoxi, hidroximetilo, cianometilo, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$ y $-CON(CH_3)_2$;

R^3 es metilo; y

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, imidazolilmetilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirazolilmetilo, piridinilo y pirimidinilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiyo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiyo.

En un aspecto particular adicional del compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

m es 1;

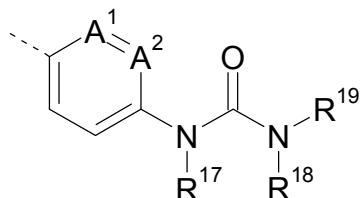
X es un grupo enlazador seleccionado de $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$;

30 ^1Y es CH e ^2Y es N.

R¹ es un grupo seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂NMe₂, -CH₂CH₂NC(O)CH₃, -CH₂CONH₂, fenilo, 3,5-difluorofenilo,

4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 4-acetamidofenilo, 4-aminofenilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, oxetan-3-ilo, 2-oxopirolidin-3-ilo, 1-metilimidazol-5-ilmetilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, y 3-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo;

R² es



5

en la que

A¹ y **A²** se seleccionan de CH o N con la condición de que al menos uno de **A¹** o **A²** es CH;

R¹⁷ es hidrógeno;

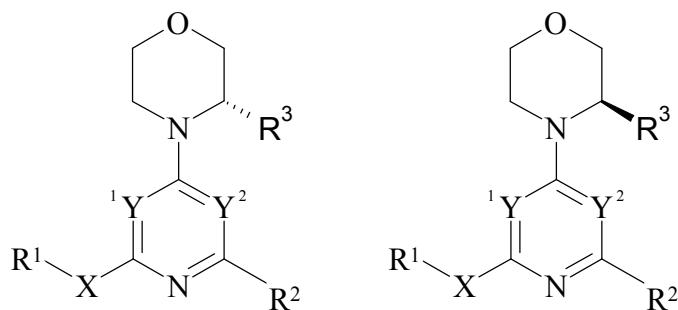
R¹⁸ es hidrógeno; y

10 **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, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, tien-2-ilo, -CH₂(imidazol-2-ilo), -CH₂(imidazol-3-ilo), isoxazol-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, piridinil-2-ilo, pirimidin-2-ilo, y 1H-pirazol-3-ilo;

15

y, **R³** es metilo.

En un aspecto particular adicional del compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



20

(Ia)

(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

m es 1;

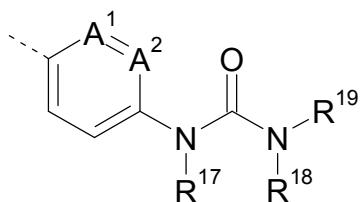
X es un grupo enlazador seleccionado de -S(O)₂CH₂-, -S(O)₂CH(CH₃)- y -S(O)₂C(CH₃)₂-;

Y¹ es CH e **Y²** es N.

25

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-oxopirolidin-3-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, y 3-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo;

R² es



en la que

A¹ y **A²** se seleccionan de CH o N con la condición de que al menos uno de **A¹** o **A²** es CH;

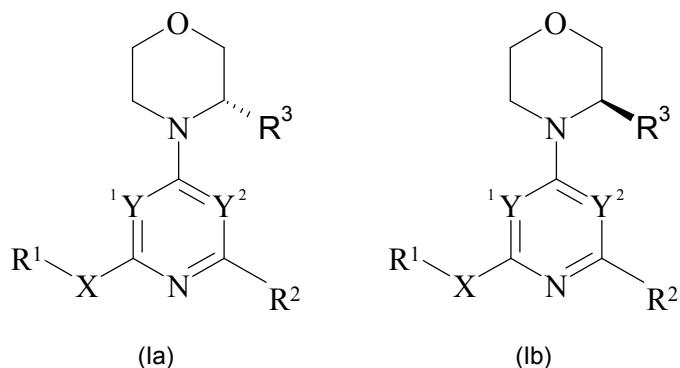
R¹⁷ es hidrógeno;

5 **R¹⁸** es hidrógeno; y

10 **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, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, tién-2-ilo, -CH₂(imidazol-2-ilo), -CH₂(imidazol-3-ilo), isoxazol-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, **R³** es metilo.

En un aspecto particular adicional del compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



15

(Ia)

(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

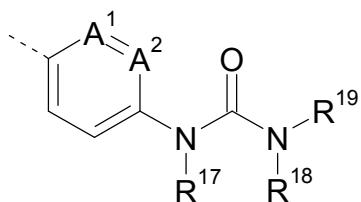
m es 1;

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

20 **Y¹** es CH e **Y²** es N.

R¹ es metilo o ciclopropilo;

R² es



en la que

25 **A¹** y **A²** se seleccionan de CH o N con la condición de que al menos uno de **A¹** o **A²** es CH;

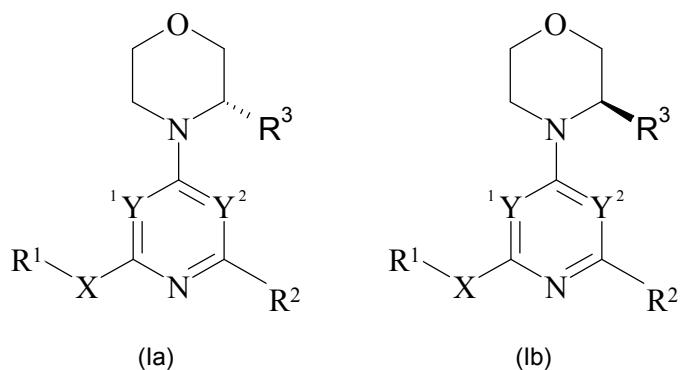
R¹⁷ es hidrógeno;

R¹⁸ es hidrógeno; y

R¹⁹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, –CH₂CH₂OH, –CH₂CH₂NMe₂, –C(Me)₂CH₂OH y 1H-pirazol-3-ilo;

y, \mathbf{R}^3 es metilo.

- 5 En un aspecto particular adicional del compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

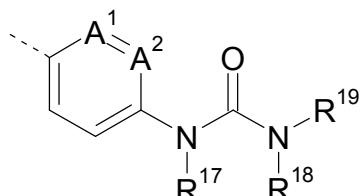
- 10 m es 1;

X es un grupo enlazador $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$;

¹Y es CH e ²Y es N.

R¹ es metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, 4-fluorofenilo, piridin-4-ilo o ciclopropilo;

R² es



- 15

en la que

\mathbf{A}^1 y \mathbf{A}^2 se seleccionan de CH o N con la condición de que al menos uno de \mathbf{A}^1 o \mathbf{A}^2 es CH;

R¹⁷ es hidrógeno;

R¹⁸ es hidrógeno; y

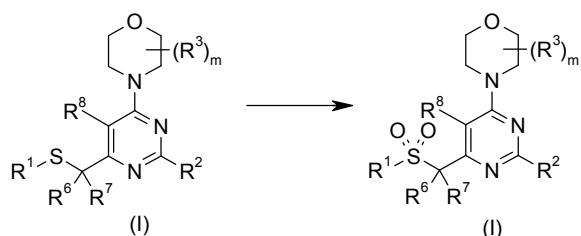
- 20 **R¹⁹** es hidrógeno o un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, –CH₂CH₂OH, –CH₂CH₂NMe₂, –C(Me)₂CH₂OH y 1H–pirazol–3–ilo;

y, \mathbf{R}^3 es metilo.

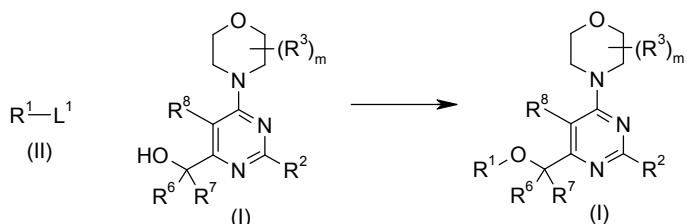
Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto, o una combinación de compuestos, seleccionado de uno cualquiera de los Ejemplos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

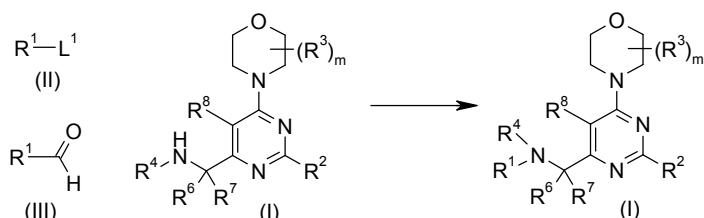
Un compuesto de fórmula (I), en el que $X = -S(O)_2CR^6R^7-$, se puede preparar oxidando un compuesto de fórmula (I), en el que $X = SCR^6R^7-$, por ejemplo usando Oxone® a temperatura ambiente en un sistema de solvente mixto de agua y etanol.



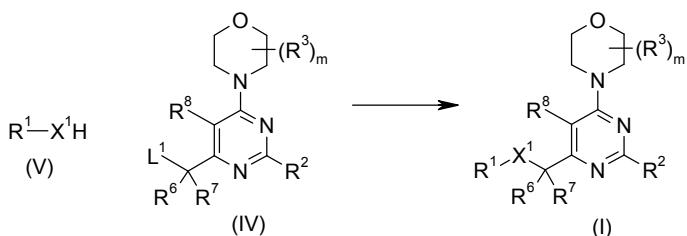
Un compuesto de fórmula (I), en el que $R^1X = R^1OCR^6R^7-$, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I), en el que $R^1X = HOOCR^6R^7-$, con un compuesto de fórmula (II), en el que L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, etc.), opcionalmente en presencia de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



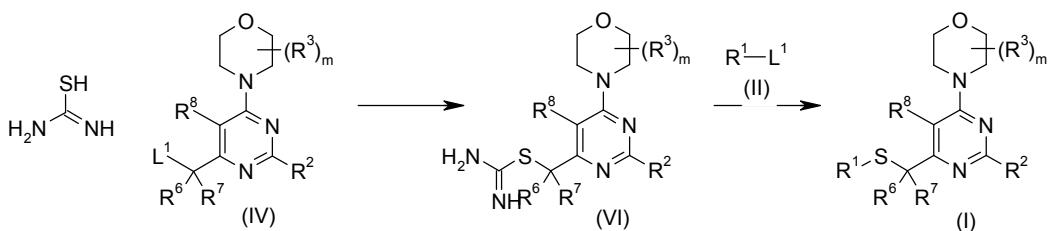
Un compuesto de fórmula (I), en el que $R^1X = R^1R^4NCR^6R^7-$, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I), en el que $R^1X = HR^4NCR^6R^7-$, con un compuesto de fórmula (II), en el que L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, etc.), opcionalmente en presencia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



15 Un compuesto de fórmula (I), en el que $X^1 = -S(O)_2CR^6R^7-$, $-SCR^6R^7-$, $-OCR^6R^7-$, $-R^4NCR^6R^7-$, $-S(O)CR^6R^7-$, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV), en el que 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 solvente tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.

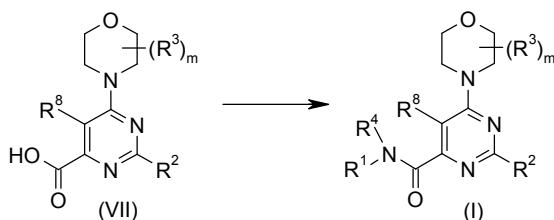


Un compuesto de fórmula (I), en el que X = $-\text{SCR}^6\text{R}^7-$, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV), en el que L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, etc.), con tiourea en un solvente adecuado tal como etanol para generar un compuesto de fórmula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



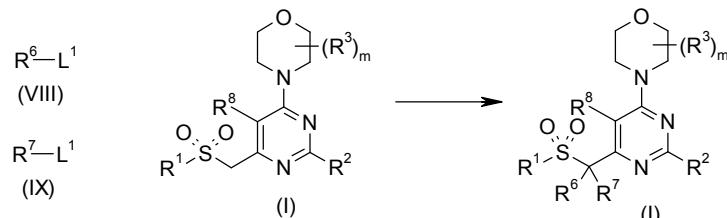
Un compuesto de fórmula (I), en el que $X = -\text{R}^4\text{NC(O)}-$, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VII) con una amina de fórmula $\text{R}^1\text{R}^4\text{NH}$, seguido de la activación adecuada del ácido carboxílico por métodos conocidos en la bibliografía tales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

5



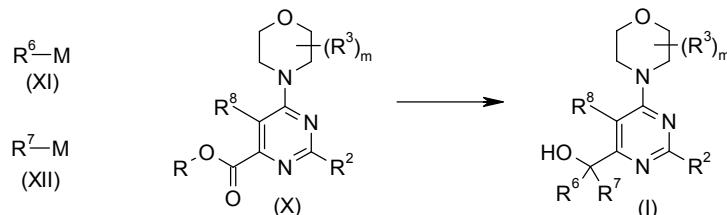
Un compuesto de fórmula (I), en el que $X = -\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^6\text{R}^7-$, se puede preparar mediante la reacción secuencial de un compuesto de fórmula (I), en el que $X = -\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$, con un compuesto de fórmula (VIII), seguido de la reacción con un compuesto de fórmula (IX), en el que 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 solvente adecuado tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.

10



Un compuesto de fórmula (I), en el que $\text{R}^1\text{X} = \text{HO}\text{C}(\text{R}^6\text{R}^7)-$, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (X), con reactivos organometálicos adecuados de fórmula (XI) y fórmula (XII) tales como el reactivo de Grignard en un solvente adecuado. Cuando R^6 y R^7 son diferentes, entonces es posible usar técnicas conocidas en la bibliografía, tales como la conversión de un compuesto de fórmula (X) en la amida de Weinreb y la reacción con un reactivo organometálico de fórmula (XI) y luego la reacción con un reactivo organometálico de fórmula (XII) en una etapa posterior.

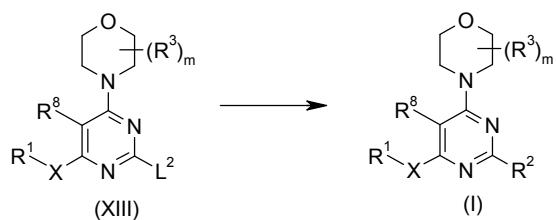
15



20

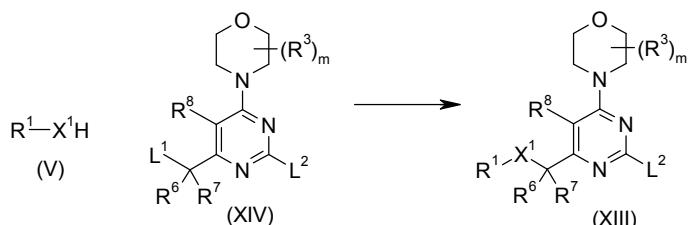
Un compuesto de fórmula (I) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIII), en el que L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, $-\text{SMe}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$, etc.), con un reactivo organometálico adecuado (tal como el ácido borónico $\text{R}^2\text{B}(\text{OH})_2$ 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 solvente adecuado tal como 1,4-dioxano. Como alternativa, cuando R^2 se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, un compuesto de fórmula (I) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIII), en el que 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 solvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.

25

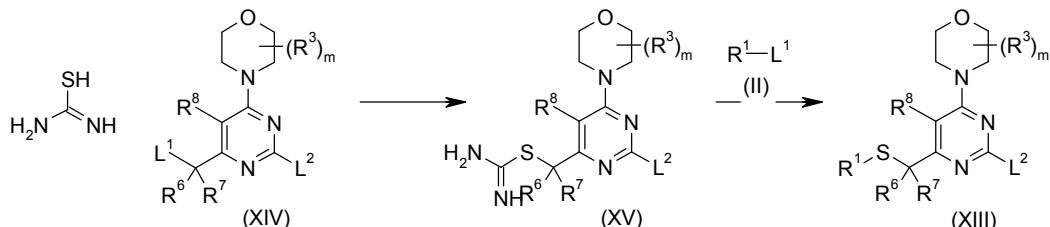


Será apreciará que un compuesto de fórmula (XIII) se puede transformar en otro compuesto de fórmula (XIII) mediante técnicas tales como oxidación, alquilación, aminación reductora, etc., enumeradas anteriormente o de otra forma conocida en la bibliografía.

- 5 Un compuesto de fórmula (XIII), en el que $X^1 = -S(O)_2CR^6R^7-, -SCR^6R^7-, -OCR^6R^7-, -R^4NCR^6R^7-, -S(O)CR^6R^7-$, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIV), en el que 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 solvente tal como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida.

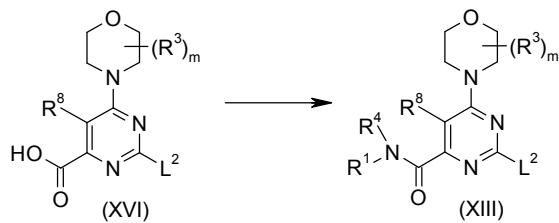


- 10 Un compuesto de fórmula (XIII), en el que $X = -SCR^6R^7-$, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIV), en el que L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, etc.), con tiourea en un solvente adecuado tal como etanol para generar un compuesto de fórmula (XV) el cual se hace reaccionar posteriormente con un compuesto de fórmula (II) en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de sodio y un solvente tal como *N,N*-dimetilformamida.



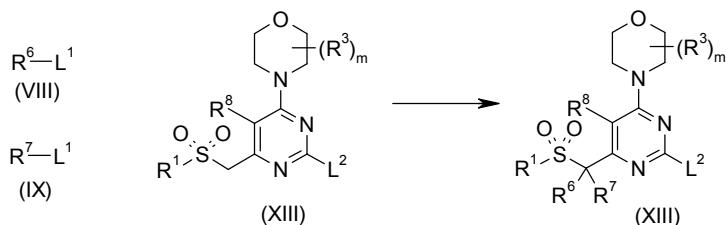
- 15

Un compuesto de fórmula (XIII), en el que X = $-R^4NC(O)-$, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVI) con una amina de fórmula R^1R^4NH , seguido de la activación adecuada del ácido carboxílico por métodos conocidos en la bibliografía tales como el uso de un agente de acoplamiento tal como HATU o la conversión a un cloruro de acilo.

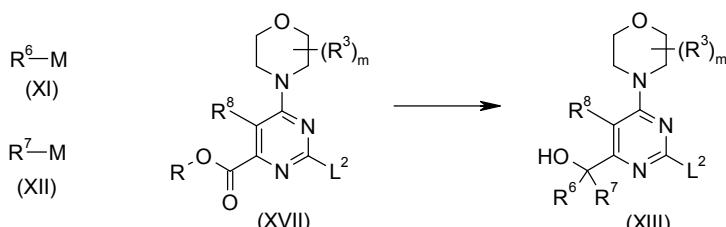


- 20

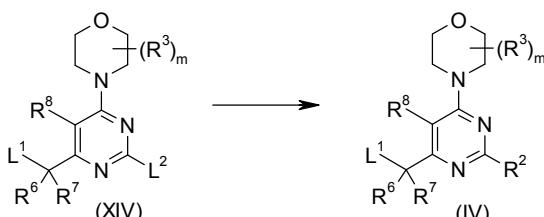
Un compuesto de fórmula (XIII), en el que $X = -S(O)_2CR^6R^7-$, se puede preparar mediante la reacción secuencial de un compuesto de fórmula (XII), en el que $X = -S(O)_2CH_2-$, con un compuesto de fórmula (VIII), seguido de la reacción con un compuesto de fórmula (IX), en el que L^1 es un grupo saliente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



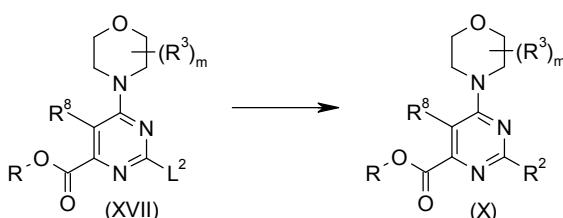
Un compuesto de fórmula (XIII), en el que $\text{R}^1\text{X} = \text{HO}\text{CR}^6\text{R}^7-$, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVII) con un reactivo organometálico adecuado de fórmula (XI) y fórmula (XII), tal como el reactivo de Grignard, en un solvente adecuado. Cuando R^6 y R^7 son diferentes, entonces puede ser posible usar técnicas conocidas en la bibliografía tales como la conversión de un compuesto de fórmula (XVII) en la amida de Weinreb y la reacción con un reactivo organometálico de fórmula (XI) y luego la reacción con un reactivo organometálico de fórmula (XII) en una etapa posterior.



Un compuesto de fórmula (IV) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIV), en el que L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, $-\text{SMe}$, $-\text{S(O)}_2\text{Me}$, 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 solvente adecuado tal como 1,4-dioxano. Como alternativa, cuando R^2 se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, un compuesto de fórmula (IV) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIV), en el que L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, $-\text{SMe}$, $-\text{S(O)}_2\text{Me}$, etc.), mediante la reacción con la amina, alcohol o tiol requeridos en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio en un solvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.

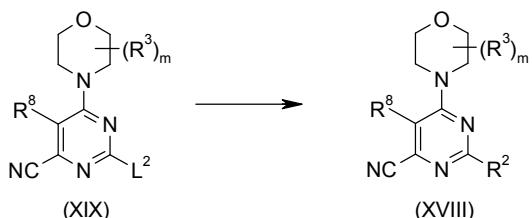


Un compuesto de fórmula (X) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XVII), en el que L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, $-\text{SMe}$, $-\text{S(O)}_2\text{Me}$, etc.) y R es un hidrógeno o grupo alquilo de C_{1-4} , con un reactivo organometálico adecuado (tal como 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 solvente adecuado tal como 1,4-dioxano. Como alternativa, cuando R^2 se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, un compuesto de fórmula (X) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XVII), en el que L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, $-\text{SMe}$, $-\text{S(O)}_2\text{Me}$, etc.), mediante la reacción con la amina, alcohol o tiol requeridos en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio en un solvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.

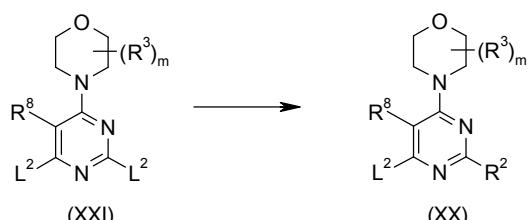


Un compuesto de fórmula (XVIII) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIX), en el que L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, $-\text{SMe}$, $-\text{S(O)}_2\text{Me}$, etc.), con un reactivo organometálico adecuado (tal como el ácido borónico $\text{R}^2\text{B}(\text{OH})_2$ o el éster borónico $\text{R}^2\text{B}(\text{OR})_2$, etc.) en presencia de un catalizador de metal

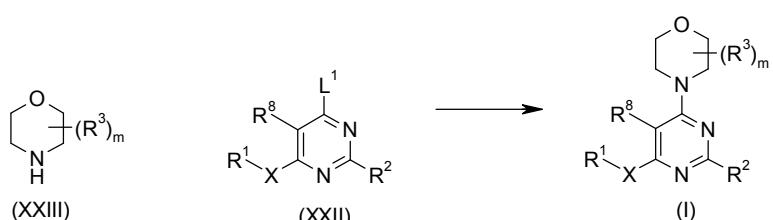
adecuado (tal como paladio o cobre) en un solvente adecuado tal como 1,4-dioxano. Como alternativa, cuando R^2 se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, un compuesto de fórmula (XVIII) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIX), en el que L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, $-SMe$, $-S(O)_2Me$, etc.), mediante la reacción con la amina, alcohol o tiol requeridos en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio en un solvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



Un compuesto de fórmula (XX) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XXI), en el que 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 $R^2B(OH)_2$ o el éster borónico $R^2B(OR)_2$, etc.) en presencia de un catalizador de metal adecuado (tal como paladio o cobre) en un solvente adecuado tal como 1,4-dioxano. Como alternativa, cuando R^2 se conecta al anillo de pirimidina a través de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, un compuesto de fórmula (XX) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XXI), en el que L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, $-SMe$, $-S(O)_2Me$, etc.), mediante la reacción con la amina, alcohol o tiol requeridos en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio en un solvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.

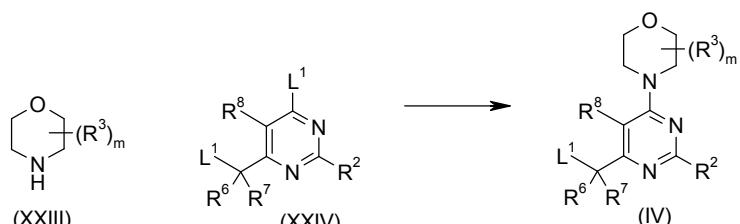


Un compuesto de fórmula (I), en el que L¹ es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, etc.), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXII) con un compuesto de fórmula (XXIII), opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un solvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida.



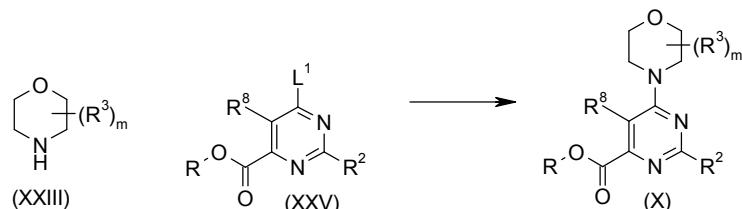
20 Se apreciará que un compuesto de fórmula (XXII) se puede transformar en otro compuesto de fórmula (XXII) mediante técnicas tales como oxidación, alquilación, aminación reductora, etc., enumeradas anteriormente o de otra forma conocida en la bibliografía.

Un compuesto de fórmula (IV), en el que L¹ es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, etc.), se puede preparar 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 solvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida.

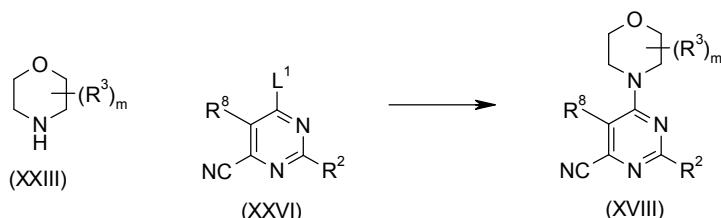


Un compuesto de fórmula (X), en el que L¹ es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, etc.) y R es un hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₄, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXX)

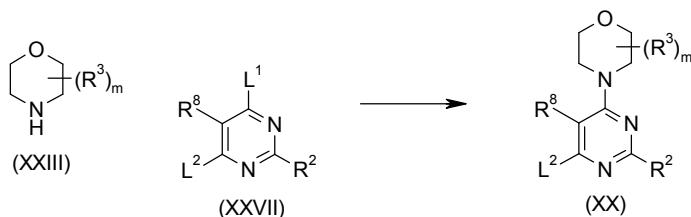
con un compuesto de fórmula (XXIII), opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un solvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida.



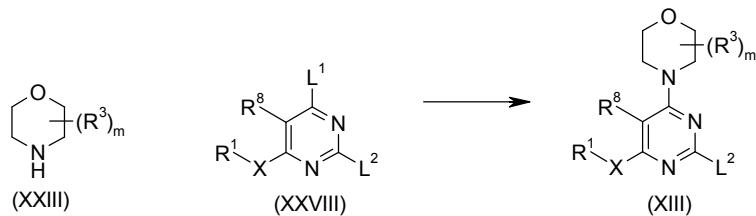
- Un compuesto de fórmula (XVIII), en el que L¹ es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, etc.), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXVI) con un compuesto de fórmula (XXXII), opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un solvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida.



- 10 Un compuesto de fórmula (XX), en el que 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.), se puede preparar 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 solvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida.

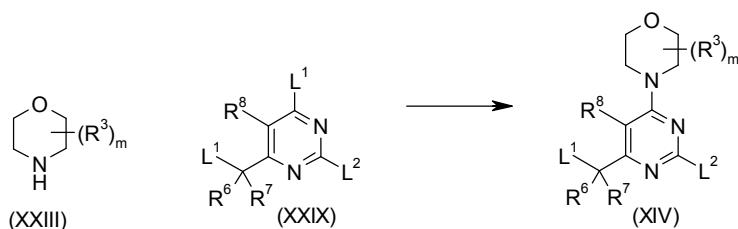


- 15 Un compuesto de fórmula (XIII), en el que L¹ es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, etc.) y L² es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, -SMe, -S(O)₂Me, etc.), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXVIII) con un compuesto de fórmula (XXIII),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



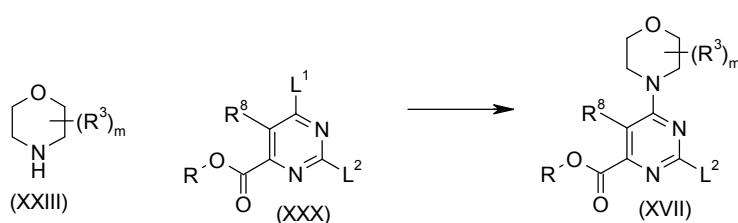
- Se apreciará que un compuesto de fórmula (XIII) se puede transformar en otro compuesto de fórmula (XIII) mediante técnicas tales como oxidación, alquilación, aminación reductora, etc., enumeradas anteriormente o de otra forma conocida en la bibliografía.

- Un compuesto de fórmula (XIV), en el que 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.), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXIX) con un compuesto de fórmula (XXXIII), opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un solvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida.



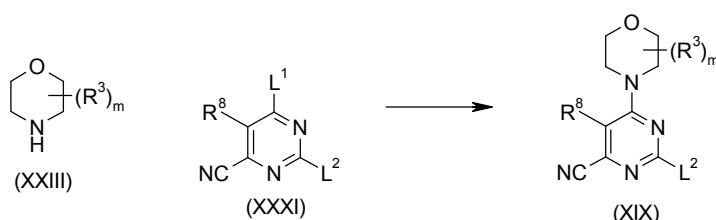
Un compuesto de fórmula (XVII), en el que L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, etc.) y L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, $-SMe$, $-S(O)_2Me$, etc.) y R es un hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-4} , se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXX) con un compuesto de fórmula (XXIII), opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un solvente adecuado tal como N,N –dimetilformamida.

5



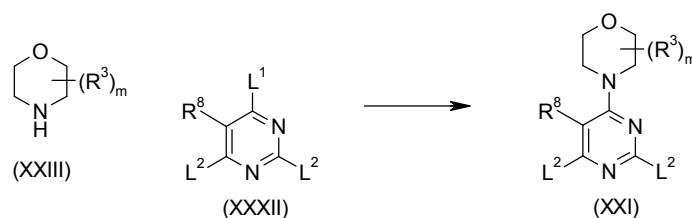
10

Un compuesto de fórmula (XIX), en el que L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, etc.) y L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, $-SMe$, $-S(O)_2Me$, etc.), se puede preparar 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 solvente adecuado tal como N,N –dimetilformamida.



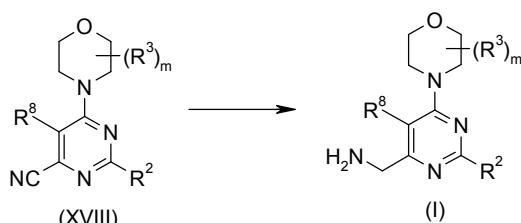
15

Un compuesto de fórmula (XXI), en el que L^1 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, etc.) y L^2 es un grupo saliente (tal como halo, tosilo, mesilo, $-SMe$, $-S(O)_2Me$, etc.), se puede preparar 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 solvente adecuado tal como N,N –dimetilformamida.

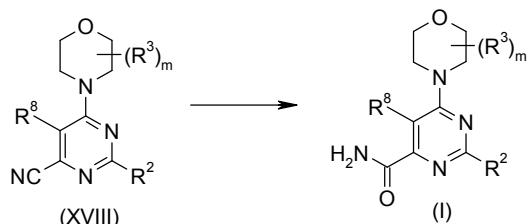


20

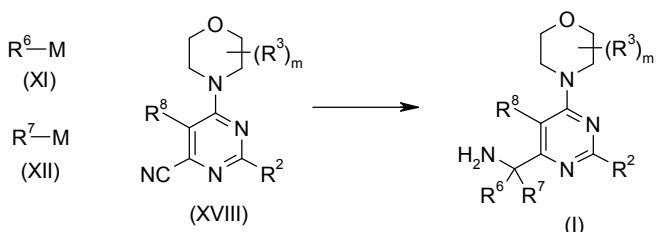
Un compuesto de fórmula (I), en el que $R^1X = H_2NCH_2-$, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XVIII) mediante una reducción tal como hidrogenación con gas hidrógeno y un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono en un solvente adecuado tal como etanol.



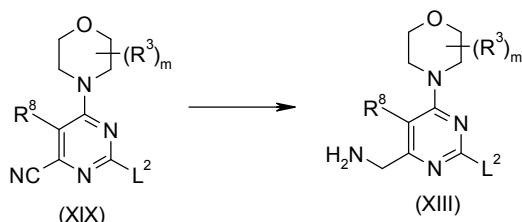
Un compuesto de fórmula (I), en el que $R^1X = H_2NC(O)-$, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XVIII) mediante hidrólisis con, por ejemplo, hidróxido de sodio en un solvente adecuado tal como una mezcla de agua y etanol.



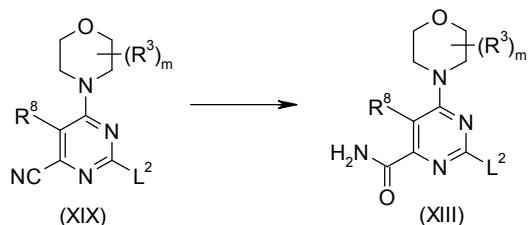
- 5 Un compuesto de fórmula (I), en el que $R^1X = H_2NCR^6R^7-$, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XVIII) mediante la reacción con reactivos organometálicos (XI) y (XII).



- Un compuesto de fórmula (XIII), en el que $R^1X = H_2NCH_2-$, se puede preparar 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 solvente adecuado tal como etanol.

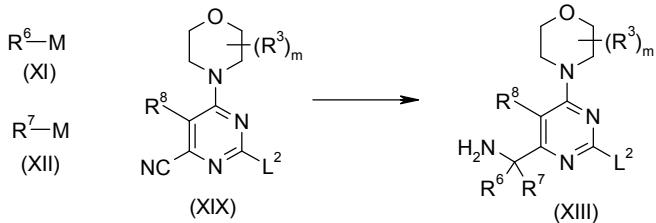


- Un compuesto de fórmula (XIII), en el que $R^1X = H_2NC(O)-$, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIX) mediante hidrólisis con, por ejemplo, hidróxido de sodio en un solvente adecuado tal como una mezcla de agua y etanol.



- 15

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



- Se apreciará que el grupo R² se puede introducir inicialmente en cualquier etapa como una amina carbocíclica o heterocíclica (opcionalmente con el nitrógeno protegido; tales grupos protectores incluyen pero no están limitados a

nitro, *terc*-butoxi carbamato, etc.) que se puede transformar en una etapa posterior en la síntesis (después de una desprotección apropiada) en una urea por la reacción directa con un isocianato (o un grupo activado de otra manera tal como un fenoxy carbamato, etc.) o por la activación de la amina (tal como con fosgeno o la formación de un fenoxy carbamato, etc.) y la reacción posterior con una amina apropiada, u otros métodos de formación de una urea conocidos en la bibliografía.

Se apreciará que algunos de los diversos sustituyentes anulares en los compuestos de la presente invención se pueden introducir mediante reacciones de sustitución aromática estándar, o se pueden generar mediante modificaciones de grupos funcionales convencionales antes de o inmediatamente a continuación de los procesos mencionados anteriormente, y como tal se incluyen en el aspecto del procedimiento de la invención. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en compuestos adicionales de fórmula (I) mediante reacciones de sustitución aromática estándar, o mediante modificaciones de grupos funcionales convencionales. Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en la técnica química. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en 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; oxidación de alquilitio a alquilsulfonio o alquilsulfonilo.

Se apreciará también que en algunas de las reacciones mencionadas aquí puede ser necesario/deseable proteger cualesquier grupos sensibles en los compuestos. Los casos en los que la protección es necesaria o deseable y los métodos adecuados para la protección son conocidos por aquellos versados en la técnica. Los grupos protectores convencionales se pueden usar de acuerdo con la práctica estándar (para ejemplos, véase T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). De este modo, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxi, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo alcoxcarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *terc*-butoxicarbonilo, un grupo arilmethoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanoilo o alcoxcarbonilo, o un grupo aroilo, se puede eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Como alternativa, un grupo acilo, tal como un grupo *terc*-butoxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácido trifluoroacético, y un grupo arilmethoxicarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o por 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 el cual se puede eliminar por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxi es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmethyl, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanoilo o aroilo, se puede eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Como alternativa, un grupo arilmethyl, tal como un grupo bencilo, se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio sobre carbono.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo de esterificación, por ejemplo un grupo metilo o etilo, el cual se puede eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *terc*-butilo, el cual se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo, el cual se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente en la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica química.

Muchos de los productos intermedios definidos aquí son nuevos y se proporcionan como una característica adicional de la invención.

Ensayos biológicos

Los siguientes ensayos se pueden usar para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de mTOR cinasa, como inhibidores de PI3 cinasa, como inhibidores *in vitro* de la activación de las rutas de señalización de PI3 cinasa y como inhibidores *in vitro* de la proliferación de células humanas de adenocarcinoma de mama MDA-MB-468.

5 (a) Ensayo de mTOR cinasa *in vitro*

El ensayo usó la tecnología AlphaScreen (Gray et al., Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234–245) para determinar la capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la fosforilación por mTOR recombinante.

Un truncamiento C-terminal de mTOR que abarca los restos de aminoácidos 1362 al 2549 de mTOR (nº de acceso EMBL L34075) se expresó establemente como una fusión etiquetada con FLAG en células HEK293 como se describe por Vilella-Bach et al., Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266–4272. La línea celular estable HEK293 (1362–2549) de mTOR etiquetada con FLAG se mantuvo rutinariamente a 37°C con 5% de CO₂ hasta una confluencia de 70–90% en medio de crecimiento de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, Reino Unido, nº de catálogo 41966–029) que contiene 10% de suero fetal de ternera inactivado por calor (FCS; Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, nº de catálogo F0392), 1% de L-glutamina (Gibco, nº de catálogo 25030–024) y 2 mg/ml de Geneticina (sulfato de G418; Invitrogen Limited, Reino Unido, nº de catálogo 10131–027). Tras la expresión en la línea celular HEK293 de mamífero, la proteína expresada se purificó usando la etiqueta del epítopo FLAG usando técnicas de purificación estándar.

20 Los compuestos de ensayo se prepararon como disoluciones madre 10 mM en DMSO y se diluyeron en agua según se requirió para dar un intervalo de concentraciones finales del ensayo. Se colocaron alícuotas (2 µl) de cada dilución del compuesto en un pocillo de una placa Greiner de poliestireno blanco de bajo volumen (LV) de 384 pocillos (Greiner Bio-one). Se agitaron 30 µl de una mezcla de la enzima mTOR purificada recombinante, 1 µM de sustrato peptídico biotinilado (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 Reino Unido Ltd), ATP (20 µM) y una disolución tampón [que comprende tampón Tris-HCl pH 7,4 (50 mM), EGTA (0,1 mM), seroalbúmina bovina (0,5 mg/ml), DTT (1,25 mM) y cloruro de manganeso (10 mM)] a temperatura ambiente durante 90 minutos.

25 Los pocillos de control que produjeron una señal máxima que corresponde a la actividad máxima de la enzima se crearon usando 5% de DMSO en lugar del compuesto de ensayo. Los pocillos de control que produjeron una señal mínima que corresponde a la enzima completamente inhibida se crearon añadiendo EDTA (83 mM) en lugar del compuesto de ensayo. Estas disoluciones de ensayo se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente.

30 Cada reacción se detuvo por la adición de 10 µl de una mezcla de EDTA (50 mM), seroalbúmina bovina (BSA; 0,5 mg/ml) y tampón Tris-HCl pH7,4 (50 mM) que contiene Anticuerpo Monoclonal 1A5 p70 S6 Cinasa (T389) (Cell Signalling Technology, nº de catálogo 9206B), y se añadieron 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 alrededor de 20 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Las señales resultantes que derivan de la excitación con luz láser a 680 nm se leyeron usando un instrumento Packard Envision.

35 El péptido biotinilado fosforilado se forma *in situ* como resultado de la fosforilación mediada por la mTOR. El péptido biotinilado fosforilado que está asociado con las perlas donantes de Estreptavidina AlphaScreen forma un complejo con el Anticuerpo Monoclonal 1A5 p70 S6 Cinasa (T389) que está asociado con las perlas aceptoras de Proteína A AlphaScreen. Con la excitación con luz láser a 680 nm, el complejo de perla donante : perla aceptora produce una señal que puede ser medida. Por consiguiente, la presencia de la actividad de la mTOR cinasa da como resultado una señal del ensayo. En presencia de un inhibidor de mTOR cinasa, la intensidad de la señal se reduce.

La inhibición de la enzima mTOR para un compuesto de ensayo dado se expresó como un valor IC₅₀.

40 (b) Ensayo de la enzima PI3K *in vitro*

45 El ensayo usó la tecnología AlphaScreen (Gray et al., Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234–245) para determinar la capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la fosforilación por las enzimas PI3K recombinantes Tipo I del lípido PI(4,5)P₂.

50 Los fragmentos de ADN que codifican las subunidades reguladoras y catalíticas de la PI3K humana se aislaron de librerías de ADNc usando técnicas de clonación por PCR y de biología molecular estándares. Los fragmentos de ADN seleccionados se usaron para generar vectores de expresión de baculovirus. En particular, el ADN de longitud completa de cada una de las isoformas de p110 de la PI3K humana de Tipo Ia, p110 α , p110 β y p110 δ (nº de acceso de EMBL HSU79143, S67334, Y10055 para p110 α , p110 β y p110 δ respectivamente) se subclonó en un vector pDEST10 (Invitrogen Limited, Fountain Drive, Paisley, Reino Unido). El vector es una versión adaptada de Gateway de Fastbac1 que contiene una etiqueta del epítopo 6-His. Una forma truncada de la isoforma p110 γ de la PI3K humana de Tipo Ib que corresponde a los restos de aminoácidos 144–1102 (nº de acceso EMBL X8336A) y la subunidad reguladora de p85 α humana de longitud completa (nº de acceso EMBL HSP13KIN) también se subclonaron en el vector pFastBac1 que contiene una etiqueta del epítopo 6-His. Los constructos de p110 de Tipo

la se coexpresaron con la subunidad reguladora p85 α . Tras la expresión en el sistema de baculovirus usando técnicas de expresión de baculovirus estándar, las proteínas expresadas se purificaron usando la etiqueta del epítopo His usando técnicas de purificación estándar.

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

Los compuestos de ensayo se prepararon como disoluciones madre 10 mM en DMSO y se diluyeron en agua según se requirió para dar un intervalo de concentraciones finales del ensayo. Se colocaron alícuotas (2 μ l) de cada dilución del compuesto en un pocillo de una placa Greiner de poliestireno blanco de bajo volumen (LV) de 384 pocillos (Greiner Bio-one, Brunel Way, Stonehouse, Gloucestershire, Reino Unido, Nº de catálogo 784075). Una mezcla de cada uno de la enzima PI3K purificada recombinante seleccionada (15 ng), sustrato DiC8-PI(4,5)P2 (40 μ M; Cell Signals Inc., Kinnear Road, Columbus, USA, Nº de catálogo 901), trifosfato de adenosina (ATP; 4 μ M) y una disolución tampón [que comprende tampón Tris-HCl pH7,6 (40 mM, 10 μ l), 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato (CHAPS; 0,04%), ditiotreitol (DTT; 2 mM) y cloruro de magnesio (10 mM)] se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos.

Los pocillos de control que produjeron una señal mínima que corresponde a la actividad máxima de la enzima se crearon usando 5% de DMSO en lugar del compuesto de ensayo. Los pocillos de control que produjeron una señal máxima que corresponde a la enzima completamente inhibida se crearon añadiendo wortmanina (6 μ M; Calbiochem / Merck Bioscience, Padge Road, Beeston, Nottingham, Reino Unido, Nº de catálogo 681675) en lugar del compuesto de ensayo. Estas disoluciones de ensayo también se agitaron durante 20 minutos a temperatura ambiente.

Cada reacción se detuvo por adición de 10 μ l de una mezcla de EDTA (100 mM), seroalbúmina bovina (BSA, 0,045 %) y tampón Tris-HCl pH7,6 (40 mM).

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

PI(3,4,5)P3 se forma *in situ* como resultado de la fosforilación de PI(4,5)P2 mediada por PI3K. La proteína del dominio PH GST-Grp1 que está asociada con las perlas donantes Anti-GST de AlphaScreen forma un complejo con la PI(3,4,5)P3 biotinilada que está asociada con las perlas aceptoras de Estreptavidina de AlphaScreen. La PI(3,4,5)P3 producida enzimáticamente compite con la PI(3,4,5)P3 biotinilada para unirse a la proteína del dominio PH. Tras la excitación con luz láser a 680 nm, el complejo perla donante : perla aceptora produce una señal que puede ser medida. Por consiguiente, la actividad de la enzima PI3K para formar la PI(3,4,5)P3 y la posterior competición con la PI(3,4,5)P3 biotinilada da como resultado una señal reducida. En presencia de un inhibidor de la enzima PI3K, se recupera la intensidad de la señal.

La inhibición de la enzima PI3K para un compuesto de ensayo dado se expresó como un valor IC₅₀.

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

Este ensayo determina la capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la fosforilación de Serina 473 en Akt como se evaluó usando la tecnología Acumen Explorer (Acumen Bioscience Limited), un lector de placa que puede ser usado para cuantificar rápidamente características de imágenes generadas por barrido con láser.

Una línea celular de adenocarcinoma de mama humana MDA-MB-468 (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, Reino Unido, Nº de catálogo HTB-132) se mantuvo rutinariamente a 37°C con 5% de CO₂ hasta una confluencia de 70–90% en DMEM que contiene 10% de FCS inactivado por calor y 1% L-glutamina.

Para el ensayo, las células se separaron del matraz de cultivo usando 'Accutase' (Innovative Cell Technologies Inc., San Diego, CA, USA; Nº de catálogo AT104) usando métodos de cultivo de tejidos estándar, y se resuspendieron en medios para dar 1,7x10⁵ células por ml. Se sembraron alícuotas (90 μ l) en cada uno de los 60 pocillos internos de una placa de 96 pocillos Packard negra (PerkinElmer, Boston, MA, USA; Nº de catálogo 6005182) para dar una densidad de ~15000 células por pocillo. Se colocaron alícuotas (90 μ l) de los medios de cultivo en los pocillos externos para prevenir los efectos de borde. Las células se incubaron toda la noche a 37°C con 5% de CO₂ para permitirles adherirse.

En el día 2, las células se trataron con compuestos de ensayo y se incubaron durante 2 horas a 37°C con 5% de CO₂. Los compuestos de ensayo se prepararon como disoluciones madre 10 mM en DMSO y se diluyeron de manera seriada según se requirió con medios de crecimiento para dar un intervalo de concentraciones que fueron 10 veces las concentraciones finales de ensayo requeridas. Se colocaron alícuotas (10 µl) de cada dilución del compuesto en un pocillo (por triplicado) para dar las concentraciones finales requeridas. Como un control de respuesta mínima, cada placa contenía pocillos con una concentración final de 100 µM de LY294002 (Calbiochem, Beeston, Reino Unido, Nº de catálogo 440202). Como un control de respuesta máxima, los pocillos contenían 1% DMSO en lugar del compuesto de ensayo. Tras la incubación, el contenido de las placas se fijó por tratamiento con 1,6% de una disolución de formaldehído acuosa (Sigma, Poole, Dorset, Reino Unido, Nº de catálogo F1635) a temperatura ambiente durante 1 hora.

Todas las etapas de aspiración y lavado posteriores se llevaron a cabo usando un lavador de placas de 96 pocillos Tecan (velocidad de aspiración 10 mm/s). La disolución de fijación se eliminó, y el contenido de las placas se lavó con disolución salina tamponada con fosfato (PBS; 50 µl; Gibco, Nº de catálogo 10010015). Los contenidos de las placas se trataron durante 10 minutos a temperatura ambiente con una alícuota (50 µl) de un tampón de permeabilización celular que consiste en una mezcla de PBS y 0,5% de Tween-20. El tampón de 'permeabilización' se eliminó, y los sitios de unión no específica se bloquearon por tratamiento durante 1 hora a temperatura ambiente de una alícuota (50 µl) de un tampón de bloqueo que consiste en 5% de leche desnatada seca ['Marvel' (marca registrada); Premier Beverages, Stafford, GB] en una mezcla de PBS y 0,05% de Tween-20. El tampón de 'bloqueo' se eliminó, y las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con disolución de anticuerpo de conejo anti fosfo-Akt (Ser473) (50 µl por pocillo; Cell Signalling, Hitchin, Herts, Reino Unido, Nº de catálogo 9277) que se había diluido 1:500 en el tampón de "bloqueo". Las células se lavaron tres veces en una mezcla de PBS y 0,05% de Tween-20. Posteriormente, las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con anticuerpo antilgG de conejo de cabra marcado Alexafluor488 (50 µl por pocillo; Molecular Probes, Invitrogen Limited, Paisley, Reino Unido, Nº de catálogo A11008) que se había diluido 1:500 en el tampón de "bloqueo". Las células se lavaron 3 veces con una mezcla de PBS y 0,05% de Tween-20. Se añadió una alícuota de PBS (50 µl) a cada pocillo, y las placas se sellaron con selladores de placa negros y se detectó y analizó la señal de fluorescencia.

Los datos de la respuesta a la dosis de fluorescencia obtenidos con cada compuesto se añalararon, y el grado de inhibición de la Serina 473 en Akt se expresó como un valor IC₅₀.

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

Este ensayo determina la capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la proliferación celular como se evaluó usando la tecnología Cellomics Arrayscan. Una línea celular de adenocarcinoma de mama humano MDA-MB-468 (LGC Promochem, Nº de catálogo HTB-132) se mantuvo rutinariamente como se describió en el Ensayo Biológico (b) aquí.

Para el ensayo de proliferación, las células se separaron del matraz de cultivo usando Accutase y se sembraron en 60 pocillos interiores de una placa de 96 pocillos Packard negra a una densidad de 8000 células por pocillo en 100 µl de medios de crecimiento completos. Los pocillos externos contenían 100 µl de PBS estéril. Las células se incubaron toda la noche a 37°C con 5% de CO₂ para permitirles adherirse.

En el día 2, las células se trataron con los compuestos de ensayo y se incubaron durante 48 horas a 37°C con 5% de CO₂. Los compuestos de ensayo se prepararon como disoluciones madre 10 mM en DMSO y se diluyeron de manera seriada saegún se requirió con los medios de crecimiento para dar un intervalo de concentraciones de prueba. Se colocaron alícuotas (50 µl) de cada dilución del compuesto en un pocillo, y las células se incubaron durante 2 días a 37°C con 5% de CO₂. Cada placa contenía pocillos de control sin compuesto de ensayo.

En el día 4, se añadió reactivo de marcado 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 eliminó, y las células en cada pocillo se fijaron por tratamiento con 100 µl de una mezcla de etanol y ácido acético glacial (90% de etanol, 5% de ácido acético glacial y 5% de agua) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las células en cada pocillo se lavaron dos veces con PBS (100 µl). Se añadió 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 añadió 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.

La incorporación de BrdU se detectó por incubación durante 1 hora a temperatura ambiente con anticuerpo anti-BrdU de ratón (50 µl; Caltag, Burlingame, CA, US; Nº de catálogo MD5200) que se diluyó 1:40 en PBS con 1% BSA y 0,05% de Tween-20. El anticuerpo no unido se eliminó con dos lavados de PBS. Para la visualización del BrdU incorporado, las células se trataron durante 1 hora a temperatura ambiente con PBS (50 µl) y 0,05% de tampón Tween-20 que contiene una dilución 1:1000 de antilgG de ratón de cabra marcado con Alexa fluo 488. Para la visualización de los núcleos celulares, se añadió una dilución 1:1000 de tinte Hoechst (Molecular Probes, Nº de catálogo H3570). Cada placa se lavó a su vez con PBS. Posteriormente, se añadió PBS (100 µl) a cada pocillo y las

placas se analizaron usando un ArrayScan de Cellomics para evaluar el número total de células y el número de células positivas BrdU.

Los datos de la respuesta a la dosis de fluorescencia obtenidos con cada compuesto se analizaron, y el grado de inhibición del crecimiento celular de MDA-MB-468 se expresó como un valor IC₅₀.

5 Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmula (I) varían con el cambio estructural como se esperaba, en general se cree que la actividad que poseen los compuestos de fórmula (I) se puede demostrar a las siguientes concentraciones o dosis en uno o más de los siguientes ensayos (a) a (d) :

10 Ensayo (a):- IC₅₀ frente a mTOR cinasa de al menos 10 μM, en particular 0,001 – 0,5 μM para muchos compuestos; por ejemplo 34b el IC₅₀ fue medido en dos ocasiones, los valores fueron 0,155 y 0,093 μM.

Ensayo (b):- IC₅₀ frente a PI3K humana Tipo Ib p110 γ de al menos 10 μM, en particular 0,001 – 0,5 μM para muchos compuestos; e IC₅₀ contra PI3K humana Tipo Ia p110 α de al menos 10 μM, en particular 0,001 – 0,5 μM para muchos compuestos; para el ejemplo 34b, la IC₅₀ se midió en dos ocasiones, los valores fueron 91,2 y 57,8 μM.

15 Ensayo (c):- IC₅₀ frente a Serina 473 en Akt de al menos 10 μM, en particular 0,1 – 20 μM para muchos compuestos); para el ejemplo 34b, la IC₅₀ se midió en dos ocasiones, los valores fueron 1,361 y 0,654 μM.

Ensayo (d):- IC₅₀ de al menos 20 μM;

20 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) las enzimas mTOR cinasa y/o fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), tales como las enzimas PI3K de la Clase Ia (por ejemplo PI3Kalfa, PI3Kbeta y PI3Kdelta) y la enzima PI3K de la Clase Ib (PI3Kgamma). Más particularmente, los compuestos de la presente invención modulan (en particular, inhiben) la mTOR cinasa. Más particularmente, los compuestos de la presente invención modulan (en particular, inhiben) una o más enzimas PI3K. Las propiedades inhibidoras de los compuestos de fórmula (I) se pueden demostrar usando el procedimiento de ensayo expuesto aquí y en la sección experimental. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de afecciones/enfermedades en animales no humanos y humanos las cuales son mediadas por la mTOR cinasa y/o una o más enzima(s) PI3K, y en particular por la mTOR cinasa.

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

35 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones aceitosas o acuosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, siropes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o disoluciones o suspensiones aceitosas o acuosas), para la administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para la administración parenteral (por ejemplo como una disolución aceitosa o acuosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular, o como un suppositorio para dosificación rectal).

40 Las composiciones de la invención se pueden obtener por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. De este modo, las composiciones para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes de coloración, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

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

50 El tamaño de la dosis para fines profilácticos o terapéuticos de un compuesto de fórmula I variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y gravedad del estado de la enfermedad, la edad y sexo del animal o paciente y la vía de administración, según principios de medicina bien conocidos.

55 Cuando se use un compuesto de fórmula (I) con fines profilácticos o terapéuticos, generalmente se administrará de manera que se reciba una dosis diaria en el intervalo de, por ejemplo, 1 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, dada si es necesario en dosis divididas. En general, se administrarán dosis menores cuando se emplee una vía parenteral. De este modo, por ejemplo, para la administración intravenosa, generalmente se usará una dosis en el de intervalo de, por ejemplo, 1 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. De manera similar, para administración por

5 inhalación, se usará una dosis en el intervalo de, por ejemplo, 1 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. Típicamente, las formas de dosificación unitaria contendrán alrededor de 10 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

Como se afirma aquí, se sabe que la mTOR cinasa y las enzimas PI3K tienen papeles tanto en la tumorigénesis así como en otras numerosas enfermedades. Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) poseen actividad antitumoral potente, la cual se cree que se obtiene por medio de la inhibición de la mTOR cinasa y/o una o más de las enzimas PI3K.

10 Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles como agentes antitumorales. Particularmente, los compuestos de la presente invención son útiles como agentes antiproliferativos, apoptóticos y/o antiinvasivos en la contención y/o tratamiento de enfermedad de tumor sólido y/o líquido. Particularmente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o el tratamiento de aquellos tumores que son 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 la enzima PI3K de la Clase Ib. Además, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o el tratamiento de aquellos tumores que están mediados solo o en parte por mTOR y/o una o más de las enzimas PI3K, tales como las enzimas PI3K de la Clase Ia y la enzima PI3K de la Clase Ib. Los compuestos se pueden usar de este modo para producir un efecto inhibidor de la enzima mTOR en un animal de sangre caliente necesitado de tal tratamiento. Ciertos compuestos se pueden usar para producir un efecto inhibidor de la enzima PI3K en un animal de sangre caliente necesitado de tal tratamiento.

15 Como se afirma aquí, los inhibidores de la mTOR cinasa y/o una o más enzimas PI3K deberían ser de valor terapéutico para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, tal como el cáncer, y en particular tumores sólidos tales como carcinomas 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 microcítico, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer broncoalveolar) y de próstata, y de cáncer del conducto biliar, hueso, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cérvix y vulva, y de leucemias [incluyendo la leucemia linfocítica aguda (ALL) y leucemia mielógena crónica (CML)], mieloma múltiple y linfomas.

20 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí, para uso como un medicamento en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

25 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí, para 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 un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí, para 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 un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí, para uso en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, como un agente antiinvasivo en la contención y/o tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer.

40 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, como se define aquí, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

45 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, como se define aquí, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto apoptótico en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

50 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, como se define aquí, en la fabricación de un medicamento para uso en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, como un agente antiinvasivo en la contención y/o tratamiento de una enfermedad proliferativa tal como cáncer.

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, como se define aquí, en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad proliferativa, tal como cáncer, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

55 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí, para uso en la prevención o el tratamiento de

aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de la mTOR cinasa y/o una o más enzimas PI3K (tales como las enzimas de la Clase Ia y/o la enzima PI3K de la Clase Ib) que están implicadas en las etapas de transducción de señales que conducen a la proliferación, supervivencia, invasividad y capacidad migratoria de las células tumorales.

- 5 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, como se define aquí, en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o el tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de la mTOR cinasa y/o una o más enzimas PI3K (tales como las enzimas de la Clase Ia y/o la enzima PI3K de la Clase Ib) que están implicadas en las etapas de transducción de señales que conducen a la proliferación, supervivencia, invasividad y capacidad migratoria de las células tumorales.
- 10 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí, para uso en la provisión de un efecto inhibidor de la mTOR cinasa y/o un efecto inhibidor de la enzima PI3K (tal como un efecto inhibidor de la enzima PI3K de la Clase Ia o la enzima PI3K de la Clase Ib).
- 15 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, como se define aquí, en la fabricación de un medicamento para uso en la provisión de un efecto inhibidor de la mTOR cinasa y/o un efecto inhibidor de la enzima PI3K (tal como un efecto inhibidor de la enzima PI3K de la Clase Ia o la enzima PI3K de la Clase Ib).
- 20 De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí, para uso en el tratamiento de cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades obstrutivas de las vías respiratorias, enfermedades inmunitarias o enfermedades cardiovasculares.
- De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí, para uso en el tratamiento de tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides.
- 25 De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí, para uso en el tratamiento de cáncer de mama, colorrectal, de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer broncoalveolar) y próstata.
- 30 De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí, para uso en el tratamiento de cáncer del conducto biliar, hueso, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cérvix y vulva, y de leucemias (incluyendo ALL y CML), mieloma múltiple y linfomas.
- 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, como se define aquí, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades obstrutivas de las vías respiratorias, enfermedades inmunitarias o enfermedades cardiovasculares.
- 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, como se define aquí, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas y las leucemias y malignidades linfoides.
- 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, como se define aquí, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer de mama, colorrectal, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer broncoalveolar) y próstata.
- 45 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, como se define aquí, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer del conducto biliar, hueso, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cérvix y vulva, y de leucemias (incluyendo ALL y CML), mieloma múltiple y linfoma.
- 50 Como se afirma aquí, 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).
- En particular, el tratamiento definido aquí puede ser aplicado como una sola terapia o puede incluir, además de a los compuestos de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Por consiguiente, los compuestos

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

Los agentes adecuados para ser usados en combinación incluyen:

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalano, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reductores de receptores 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, leuprorrelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;

(iii) agentes anti-invasión (por ejemplo, inhibidores de la familia de las cinasas c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloquinazolina (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., 2,004, 47, 6658-6661), e inhibidores de metaloproteínasas como marimastat, inhibidores de la función del receptor de activador de plasminógeno urocinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, dichos inhibidores incluyen anticuerpos contra factores de crecimiento y anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbitux, C225]); tales inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidémico (por ejemplo, inhibidores de tirosina cinasa de la familia EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amino (gefitinib, ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amino (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amino (CI 1033), inhibidores de tirosina cinasa erbB2 tales como lapatinib), inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas tales como imatinib, inhibidores de serina/treonina cinasas (por ejemplo, inhibidores de la señalización Ras/Raf, tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), e inhibidores de la señalización celular a través de MEK y/o AKT cinasas;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab (Avastin™) e inhibidores de tirosina cinasa receptora VEGF, tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en el documento WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxy)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en el documento WO 00/47212), vatalanib (PTK787; documento WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; documento WO 01/60814), y compuestos que actúan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta 3$ y angiostatina)];

(vi) agentes de lesión vascular tales como Combretastatina A4 y compuestos descritos 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;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a las dianas indicadas anteriormente, tales como ISIS 2503, un agente antisentido anti-ras;

(viii) estrategias de terapia génica, que incluyen estrategias para reemplazar genes anormales, tales como p53 anormal o BRCA1 o BRCA2 anormal, estrategias de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes), tales como las que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) estrategias de inmunoterapia, que incluyen estrategias *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la immunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4, o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para disminuir la anergia de células T, estrategias que emplean células inmunitarias transfectadas tales como las células dendríticas transfectadas con citocinas, estrategias que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas, y estrategias que usan anticuerpos antiidiotípicos.

ES 2 393 215 T3

La invención se explicará ahora adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

Excepto que se señale de otro modo, los materiales de partida estaban comercialmente disponibles. Todos los disolventes y reactivos comerciales fueron de grado de laboratorio, y se usaron tal y como fueron recibidos.

En los ejemplos, los espectros RMN ^1H se registraron en un instrumento Bruker DPX 300 (300 MHz), 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-d₆ (δ_{H} 2,50 ppm) o acetona-d₆ (δ_{H} 2,05 ppm) se usaron como referencias internas. Se usaron las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br, amplio.

La cromatografía en columna se llevó a cabo usando gel de sílice (0,04–0,063 mm, Merck). En general, se usó 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 [que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA)] usadas como eluente a un caudal de 10 ml/min.

Los siguientes métodos se usaron para la cromatografía de líquidos (LC) / análisis espectral de masa (MS):

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

Espectrómetro de Masa: Waters ZQ ESCi

15 Columna HPLC

La columna de HPLC estándar usada es la Phenomenex Gemini C18 5 μm , 50 x 2 mm.

Métodos HPLC Ácida

Las fases móviles usadas son:	Fase móvil A:	Agua
	Fase móvil B:	Acetonitrilo
	Fase móvil C:	1% de Ácido Fórmico en Agua:MeCN (v/v)

A cada método le siguió un rápido equilibrado usando un caudal de 5 ml durante 0,45 min.

Están disponibles cuatro métodos de HPLC genéricos:

20 Método ácido Monitor 5 Minutos

Tiempo /min	Fase móvil A:	Fase móvil B:	Fase móvil C:	Curva	Caudal /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 ácido temprano para los compuestos de elución temprana

Tiempo /min	Fase móvil A:	Fase móvil B:	Fase móvil C:	Curva	Caudal /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 los compuestos de elución central

Tiempo /min	Fase móvil A:	Fase móvil B:	Fase móvil C:	Curva	Caudal /ml/min

ES 2 393 215 T3

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 los compuestos de elución tardía

Tiempo /min	Fase móvil A:	Fase móvil B:	Fase móvil C:	Curva	Caudal /ml/min
0,00	95	0	5	1	1,1
0,01	27,5	67,5	5	6	1,1
Tiempo /min	Fase móvil A:	Fase móvil B:	Fase móvil C:	Curva	Caudal /ml/min
4,5	5	95	5	6	1,1

Métodos de HPLC Básica

- 5 En algunos casos, los métodos ácidos estándares pueden ser inadecuados para la ionización del compuesto o la separación cromatográfica requerida. En tales casos, existen cuatro métodos HPLC Básica comparables.

Las fases móviles usadas son:

Fase móvil A: Agua

Fase móvil B: Acetonitrilo

10 Fase móvil D: 0,1% de Amoniaco 880 en acetonitrilo

A cada método le sigue un rápido equilibrado usando un caudal de 5 ml durante 0,45 min.

Método Básico Monitor Minuto

Tiempo /min	Fase móvil A:	Fase móvil B:	Fase móvil D:	Curva	Caudal /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 los compuestos de elución temprana

Tiempo /min	Fase móvil A:	Fase móvil B:	Fase móvil D:	Curva	Caudal /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 los compuestos de elución central

Tiempo /min	Fase móvil A:	Fase móvil B:	Fase móvil D:	Curva	Caudal /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 los compuestos de elución tardía

Tiempo /min	Fase móvil A:	Fase móvil B:	Fase móvil C:	Curva	Caudal /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

Se usó el siguiente método para la cromatografía de líquidos (LC) / análisis espectral de masa (MS):

5 Instrumento: Agilent 1100; Columna: Waters 'Symmetry' 2,1 x 30 mm; análisis espectral de masa usando ionización química (APCI); Caudal: 0,7 ml/min; Longitud de Onda de Absorción: 254 nm; Disolvente A: agua + 0,1% de TFA; Disolvente B: acetonitrilo + 0,1% de TFA; Gradiente de Disolventes: 15–95% de Disolvente B durante 2,7 minutos seguido de 95% de Disolvente B durante 0,3 minutos.

Se usaron los siguientes métodos para el análisis LC:

- 10 Método A: Instrumento: Agilent 1100; Columna: sílice de fase inversa Kromasil C18, 100 x 3 mm, tamaño de partículas 5 μ m; Disolvente A: 0,1% de TFA/agua, Disolvente B: 0,08% de TFA/acetonitrilo; Caudal: 1 ml/min; Gradiente de disolventes: 10–100% de Disolvente B durante 20 minutos seguido de 100% de Disolvente B durante 1 minuto; Longitudes de Onda de Absorción: 220, 254 y 280 nm. En general, se anotó el tiempo de retención del producto.
- 15 Método B: Instrumento: Agilent 1100; Columna: sílice fase inversa Waters 'Xterra' C8, 100 x 3 mm, tamaño de partículas 5 μ m; Disolvente A: 0,01M de amoníaco en agua, Disolvente B: acetonitrilo; Caudal: 1 ml/min, Gradiente de Disolventes: 10–100% de Disolvente B durante 20 minutos seguido de 100% de Disolvente B durante 1 minuto; Longitud de Onda de Absorción: 220, 254 y 280 nm. En general, se anotó el tiempo de retención del producto.

Las siguientes abreviaturas se usan aquí o en los siguientes ejemplos ilustrativos:

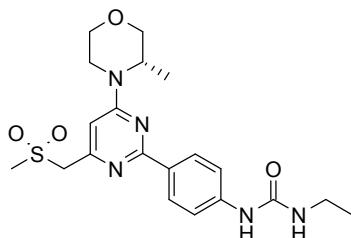
- 20 HPLC Cromatografía dxe Líquidos de Alto Rendimiento
- HBTU hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
- HATU hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
- HOBT 1-hidroxibenzotriazol;
- HOAT 1-hidroxi-7-azabenzotriazol;
- 25 NMP N-metilpirrolidin-2-ona;
- DMSO dimetilsulfóxido;
- DMF N,N-dimetilformamida;
- DMA N,N-dimetilacetamida;
- THF tetrahidrofurano;
- 30 DME 1,2-dimetoxietano;
- DCCI diciclohexilcarbodiimida;
- MeOH metanol;
- MeCN acetonitrilo;

DCM	diclorometano;
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina;
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno;
RT	temperatura ambiente (aproximadamente 17 a 25°C);
5 tR	tiempo de retención;
m/z	relación masa/carga.

Los nombres químicos se generaron mediante un programa que usó Lexichem Toolkit (v. 1,40) de OpenEye Scientific Software (www.eyesopen.com) para generar nombres conforme a la IUPAC.

Ejemplo 1:

10 **1-Etil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea**



Se disolvió 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]anilina (100 mg, 0,28 mmoles) en dioxano (4 ml). Se añadió isocianato de etilo (0,109 ml, 1,38 mmoles), y la reacción se calentó a 70°C durante 4 horas. La reacción se terminó y se evaporó hasta sequedad. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía, eluyendo con 10–50% de acetato de etilo en isohexano, para dar 3-etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea como un aceite amarillo pálido (113 mg, 94%).

Espectro RMN: RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (t, 3H), 1,25 (d, 3H), 3,11 (q, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 6,18 (t, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 8,21 (d, 2H), 8,68 (s, 1H)

20 **Espectro LCMS:** MH+ 434, tiempo de retención 1,37 min., Método Ácido 5 min.

Los compuestos mostrados en la tabla se prepararon de una manera análoga a la 3-etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea haciendo reaccionar el isocianato apropiado con la anilina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)	Notas
1a		1-(4-metoxifenil)-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	512	2,19	Purificada mediante suspensión de acetato de etilo, después cromatografía
1b		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea	482	2,26	Cromatografía eluída con 0–8% MeOH/DCM

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)	Notas
1c		3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(methylsulfonylmethyl)pirimidin-2-il]fenil]-1-propan-2-il-urea	448	1,90	Cromatografía eluída con 0–8% MeOH/ DCM
1e		3-(4-fluorofenil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(methylsulfonylmethyl)pirimidin-2-il]fenil]urea	500	2,05	Triturada con acetato de etilo
1f		1-[2-fluoro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(methylsulfonylmethyl)pirimidin-2-il]fenil]-3-(4-fluorofenil)urea	518	2,38	Purificada mediante cromatografía de fase inversa
1g		1-[2-fluoro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(methylsulfonylmethyl)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea	500	2,36	Purificada mediante cromatografía de fase inversa
1h		3-(4-fluorofenil)-1-[2-metoxy-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(methylsulfonylmethyl)pirimidin-2-il]fenil]urea	529	2,22	Cristalizada en NMP/agua, después triturada con EtOAc
1i		3-[2-metoxy-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(methylsulfonylmethyl)pirimidin-2-il]fenil]-1-(4-metoxifenil)urea	542	2,06	Cristalizada en NMP/agua, después triturada con EtOAc

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)	Notas
1j		3-(4-fluorophenyl)-1-[5-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]methylsulfonate]methyl]pyrimidin-2-ylurea	501	2,26	Cristalizada en dimetilformamida/agua
1k		1-ethyl-3-[5-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]methylsulfonate]methyl]pyrimidin-2-ylurea	435	1,51	Purificada mediante cromatografía de fase inversa

Ejemplo 1a: RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 (d, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,8 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,89 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 8,25 (d, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,83 (s, 1H)

5 **Ejemplo 1b:** RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (d, 3H), 3,21 (s, 2H), 3,28–3,38 (m, 2H), 3,35 (t, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 4,18–4,22 (m, 1H), 4,50 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 8,27 (d, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,91 (s, 1H)

Ejemplo 1c: RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10 (d, 6H), 1,24 (d, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,64–3,66 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 4,18–4,21 (m, 1H), 4,49 (s, 3H), 6,08 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 8,22 (d, 2H), 8,51 (s, 1H)

10 **Ejemplo 1d:** RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25–1,27 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,35–3,36 (m, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,51 (d, 2H), 3,65–3,68 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,98–4,02 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,12–7,16 (m, 2H), 7,47–7,50 (m, 2H), 7,57 (d, 2H), 8,27 (d, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,92 (s, 1H)

15 **Ejemplo 1e:** RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25–1,27 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,25 (t, 1H), 3,48–3,54 (m, 1H), 3,64–3,68 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,98–4,02 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,47–7,51 (m, 2H), 8,08–8,12 (m, 1H), 8,13–8,15 (m, 1H), 8,31 (t, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,17 (s, 1H)

Ejemplo 1f: RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (d, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,24–3,26 (m, 1H), 3,52 (t, 1H), 3,66 (t, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,99–4,02 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,52 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,30–7,34 (m, 2H), 7,48 (d, 2H), 8,08–8,15 (m, 2H), 8,34 (t, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,15 (s, 1H)

20 **Ejemplo 1g:** RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25–1,27 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,49–3,53 (m, 1H), 3,65–3,69 (m, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,12–7,17 (m, 2H), 7,47–7,51 (m, 2H), 7,96 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,45 (d, 1H)

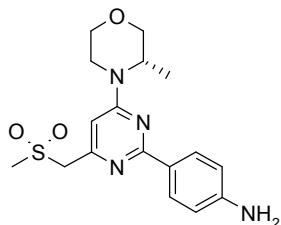
25 **Ejemplo 1h:** RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (d, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,49–3,55 (m, 1H), 3,65–3,69 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,80 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,18–4,22 (m, 1H), 4,47–4,49 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,88–6,91 (m, 2H), 7,36–7,40 (m, 2H), 7,95 (s, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,23 (s, 1H)

Ejemplo 1i: RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (d, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,48–3,55 (m, 1H), 3,65–3,69 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,98–4,02 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,52 (s, 3H), 6,87 (s, 1H), 7,14–7,21 (m, 2H), 7,56–7,60 (m, 2H), 7,61–7,64 (m, 1H), 8,57–8,59 (m, 1H), 9,21–9,21 (m, 1H), 9,70 (s, 1H), 10,52 (s, 1H)

30 **Ejemplo 1j:** RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 (t, 3H), 1,25–1,26 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,22–3,24 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,47–3,54 (m, 1H), 3,64–3,67 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,97–4,01 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,50 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,48–8,51 (m, 1H), 9,11 (m, 1H), 9,41 (s, 1H)

Prueba (a): Ejemplo (1) 0,0062 μM; Ejemplo (1a) 0,062 μM; Ejemplo (1b) 0,013 μM; Ejemplo (1c) 0,078 μM; Ejemplo (1d) 0,042 μM; Ejemplo (1e) 0,32 μM; Ejemplo (1f) 0,36 μM; Ejemplo (1g) 0,96 μM; Ejemplo (1h) 1,2 μM; Ejemplo (1i) 0,55 μM; Ejemplo (1j) 0,043 μM.

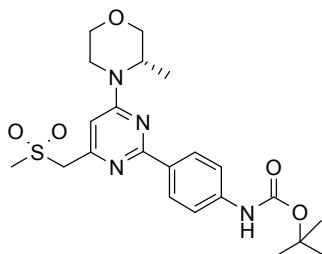
35 A continuación se describe la preparación de las anilinas 4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]methylsulfonate]methyl]pyrimidin-2-ylanilina y 2-fluoro-4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]methylsulfonate]methyl]pyrimidin-2-ylanilina.

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

Se disolvió *N*-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de *terc*-butilo (1,09 g, 2,35 mmoles) en metanol (5 ml), y se añadió cloruro de hidrógeno en dioxano 4M (5 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después la mezcla se evaporó para obtener un aceite marrón oscuro y se disolvió en acetato de etilo (10 ml). Se añadió agua (5 ml) seguido por la adición de disolución de bicarbonato de sodio hasta que se logró 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 para obtener una espuma amarilla pálida (805 mg).

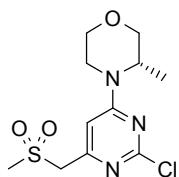
Espectro RMN: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO- d_6) δ 1,23 (3H, d), 3,31 (3H, s), 3,5 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,78 (1H, m), 4,13 (1H, m), 4,49 (2H, m), 5,57 (2H, s), 6,61 (2H, d), 6,68 (1H, s), 8,08 (1H, d)

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

N-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de *terc*-butilo

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

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

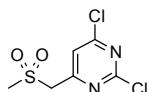
2-Cloro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina

Se disolvió 2,4-dcloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (30 g, 0,13 moles) en diclorometano y se agitó (en nitrógeno) a -5°C. Se añadió trietilamina (17,4 ml, 0,13 moles) para dar una disolución marrón clara. Se disolvió (3S)-3-metilmorfolina en diclorometano, y se añadió gota a gota manteniendo la reacción por debajo de -5°C. Despues el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, después la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó y despues se evaporó. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el material deseado como un sólido (19,3 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21–1,23 (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 LCMS: MH+ 306, tiempo de retención 1,42 min., Método Ácido 5 min.

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



5

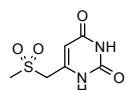
Se añadió 6-(metilsulfonilmetil)-1*H*-pirimidin-2,4-diona (132 g, 0,65 moles) a oxicloruro de fósforo (1,2 l), y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El exceso de oxicloruro de fósforo se eliminó a vacío, el residuo se disolvió azeotrópicamente con tolueno (2 x 500 ml) y se disolvió en diclorometano. Esta mezcla se vertió entonces lentamente en hielo (4 l) y se agitó durante 20 minutos, después se extrajo con diclorometano (3 x 1 l) (el material negro insoluble se filtró y se desechó) y acetato de etilo (2 x 1 l). Los extractos se combinaron, se secaron, y después se evaporaron para dejar el material deseado como un sólido marrón oscuro (51 g). El material se usó sin purificación adicional.

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 3,13 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 7,87 (s, 1H)

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

15

6-(Metilsulfonilmetil)-1*H*-pirimidin-2,4-diona

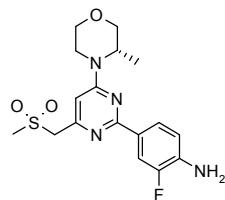


20

Se disolvió 6-(clorometil)-1*H*-pirimidin-2,4-diona (175 g, 1,09 moles) en DMF (2 l), y se añadió sal sódica del ácido metanosulfínico (133,5 g, 1,31 moles). La reacción se calentó hasta 125°C durante 2 horas, después se dejó enfriar, y la suspensión se filtró y se concentró a vacío para dar un sólido amarillo. El material bruto se lavó con agua, se filtró, y después se trituró con tolueno. El sólido se filtró, y después se trituró con isohexano para dejar el compuesto deseado como un sólido amarillo (250 g). El material se usó sin purificación adicional.

La 6-(clorometil)-1*H*-pirimidin-2,4-diona es un material comercialmente disponible.

2-Fluoro-4-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]anilina



25

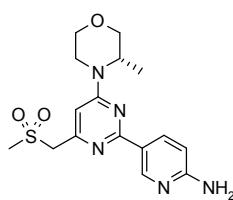
Se disolvió 2-cloro-4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (860 mg) en 18% de DMF en DME:agua:etanol 7:3:2 (21 ml volumen total del disolvente). Después se añadieron a la disolución 4-pinacolato boro-2-fluoroanilina (1,005 g), carbonato de sodio 2M (4 ml) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (99 mg) y se calentaron a reflujo a 90°C durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se repartió entre DCM (50 ml) y agua (50 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El aceite marrón se disolvió en diclorometano, se filtró para eliminar el material fino y se cargó en un Companion para la purificación, usando 0–50% de acetato de etilo en gradiente de isohexano durante 20 minutos. El producto purificado se obtuvo como un aceite amarillo pálido.

30

Espectro LCMS: MH+ 381, tiempo de retención 1,32 min., Método Ácido 5 min.

5-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-yl]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-yl]piridin-2-amina

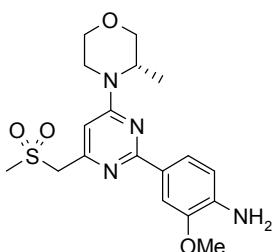
35



Se disolvió 2-cloro-4-[*(3S)-3-metilmorfolin-4-il*]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (363 mg, 1,19 mmoles) en una disolución de 18% de DMF en una mezcla de DME:agua:etanol 7:3:2 (7 ml). Se añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amino (496 mg, 2,25 mmoles), disolución de carbonato de sodio 2M (2 ml) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (42 mg) a la disolución, y ésta se calentó a reflujo a 90°C durante 90 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml), los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *a vacío* para dar el producto deseado como un aceite amarillo (410 mg) que se usó sin purificación adicional.

Espectro LCMS: MH+ 364, tiempo de retención 0,89 min., Método Ácido 5 min.

10 2-Metoxi-4-[4-[*(3S)-3-metilmorfolin-4-il*]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]anilina



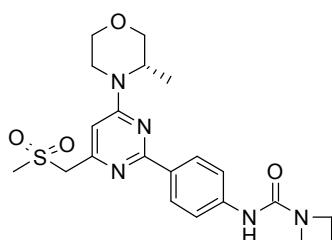
Se disolvió 2-cloro-4-[*(3S)-3-metilmorfolin-4-il*]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (700 mg, 2,29 mmoles) en una disolución de 18% de DMF en una mezcla de DME:agua:etanol 7:3:2 (7 ml). Despues se añadieron a la disolución ácido (4-amino-3-metoxi-fenil)borónico (574 mg, 3,43 mmoles), disolución 2M de carbonato de sodio (4 ml) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (81 mg) y se pusieron a reflujo a 90°C durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml), los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *a vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano y se filtró para eliminar el material insoluble. Los filtrados se purificaron usando un Companion.

20 Espectro RMN: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO- d_6) δ 1,24 (d, 3H), 3,17–3,21 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,47–3,54 (m, 1H), 3,64–3,67 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,97–4,01 (m, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,46 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,68–6,70 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,97 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+ 393, tiempo de retención 1,17min, método ácido 5 min.

Ejemplo 2:

N-[4-[4-[*(3S)-3-metilmorfolin-4-il*]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]azetidin-1-carboxamida



25 Se diluyó disolución de fosgeno al 20% en tolueno (0,245 ml, 0,50 mmoles) con diclorometano (0,5 ml). Se disolvió 4-[*(3S)-3-metilmorfolin-4-il*]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]anilina (150 mg, 0,41 mmoles) en diclorometano (2 ml) y piridina (0,5 ml). Esto se añadió a la disolución de fosgeno gota a gota durante 2 minutos. La reacción se agitó a temp. ambiente durante 1 hora. Despues se añadió azetidina (0,034 ml, 0,50 mmoles), y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante 1 hora. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo (25 ml de cada uno). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta sequedad. El aceite amarillo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con 10–70% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como una espuma amarilla (50 mg, 25%).

30 Espectro RMN: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 (d, 3H), 2,16–2,24 (m, 2H), 3,19–3,23 (m, 4H), 3,47–3,54 (m, 1H), 3,64–3,68 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,99 (t, 5H), 4,17 (s, 1H), 4,49 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 7,62–7,64 (m, 2H), 8,20–8,23 (m, 2H), 8,57 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+ 446, tiempo de retención 1,37 min., Método Ácido 5 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga a *N*–[4–[4–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonilmethyl)pirimidin–2–il]fenil]azetidin–1–carboxamida a partir de 4–[4–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonilmethyl)pirimidin–2–il]anilina y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)	Notas
2a		1-(2-methoxyethyl)-1-methyl-3-[4-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmethyl)pirimidin-2-il]phenyl]urea	478	1,46	N/a
2b		1,1-dimethyl-3-[4-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmethyl)pirimidin-2-il]phenyl]urea	434	1,28	Purificada mediante cromatografía de fase inversa
2c		3-[2-methoxy-4-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmethyl)pirimidin-2-il]phenyl]-1,1-dimethyl-urea	464	1,54	Purificada mediante cromatografía de fase inversa
2d		1-methyl-3-[4-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmethyl)pirimidin-2-il]phenyl]urea	420	1,19	Purificada mediante cromatografía de fase inversa
2e		3-[2-fluoro-4-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmethyl)pirimidin-2-il]phenyl]-1-methyl-urea	438	1,44	Purificada mediante cromatografía de fase inversa
2f		3-[2-fluoro-4-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmethyl)pirimidin-2-il]phenyl]-1,1-dimethyl-urea	452	1,55	Purificada mediante cromatografía de fase inversa

- 5 **Ejemplo 2a:** RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO–d₆) δ 1,25 (d, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,23–3,27 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,51 (s, 4H), 3,53 (m, 1H), 3,64–3,68 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,98–4,02 (m, 1H), 4,17–4,21 (m, 1H), 4,50 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 8,21–8,23 (m, 2H), 8,47 (s, 1H)

Ejemplo 2b: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24–1,26 (m, 3H), 2,96 (s, 6H), 3,21 (s, 3H), 3,25 (d, 1H), 3,48–3,54 (m, 1H), 3,64–3,68 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,98–4,02 (m, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,49 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 7,58–7,62 (m, 2H), 8,20–8,23 (m, 2H), 8,50 (s, 1H)

Ejemplo 2c: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25–1,27 (m, 3H), 2,97 (s, 6H), 3,18 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,48–3,55 (m, 1H), 3,65–3,69 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,98–4,02 (m, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,91–7,94 (m, 2H), 8,00 (s, 1H)

Ejemplo 2d: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (d, 3H), 2,66–2,67 (d, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,23 (d, 1H), 3,47–3,54 (m, 1H), 3,64–3,68 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,97–4,01 (m, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 6,08 (q, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,49–7,53 (m, 2H), 8,20–8,22 (m, 2H), 8,76 (s, 1H)

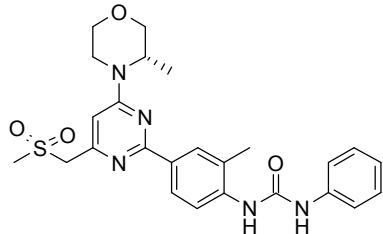
Ejemplo 2e: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24–1,26 (m, 3H), 2,69 (d, 3H), 3,23–3,24 (m, 1H), 3,26–3,27 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,47–3,54 (m, 1H), 3,64–3,67 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,97–4,01 (m, 1H), 4,16–4,20 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,57 (q, 1H), 6,82 (s, 1H), 8,02–8,09 (m, 1H), 8,05–8,07 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,55 (d, 1H)

Ejemplo 2f: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25–1,27 (m, 3H), 2,96 (s, 6H), 3,20 (s, 3H), 3,48–3,55 (m, 1H), 3,64–3,68 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,98–4,02 (m, 1H), 4,21 (t, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 8,02–8,11 (m, 2H), 8,15 (s, 1H)

Prueba (a): Ejemplo (2) 0,31 μM ; Ejemplo (2a) 2,3 μM ; Ejemplo (2b) 0,29 μM ; Ejemplo (2c) 1,2 μM ; Ejemplo (2d) 0,0068 μM ; Ejemplo (2e) 0,035 μM ; Ejemplo (2f) 1,7 μM .

Ejemplo 3:

1-[2-Metil-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmethyl)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea



Se disolvió 2-metil-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmethyl)pirimidin-2-il]anilina (130 mg, 0,34 mmoles) en 1,4-dioxano (4 ml). Se añadió isocianato de fenilo (0,038 ml, 0,34 mmoles), y la reacción se calentó a 75°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, y el residuo resultante Triturada con acetato de etilo para dar el compuesto deseado como un sólido color crema (42 mg).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,23–3,26 (m, 1H), 3,48–3,55 (m, 1H), 3,64–3,68 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,50 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,97–7,01 (m, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,47–7,50 (m, 2H), 8,08 (s, 2H), 8,13 (d, 2H), 9,13 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+ 496, tiempo de retención 2,08 minutos, Método Ácido 5 min.

El siguiente compuesto se preparó de manera análoga a partir de la anilina y el isocianato apropiados.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)	Notas
3a		1-ethyl-3-[2-methoxy-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmethyl)pirimidin-2-il]phenyl]-3-phenylurea	464	1,54	Purificada mediante cromatografía de fase inversa, seguido de cromatografía de fase normal

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)	Notas
3b		1-[2-Chloro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]phenyl]-3-fenilurea	515	2,51	Purificada sobre sílice eluyendo con 0-4% de metanol en DCM
3c		1-[3-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]phenyl]-3-fenilurea	481	2,30	Purificada mediante recristalización en DMF/agua (dos veces), seguido de trituración con acetonitrilo
3d		1-Methyl-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]phenyl]-3-fenilurea	496	2,18	

Ejemplo 3a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (t, 3H), 1,25 (d, 3H), 3,09–3,14 (m, 2H), 3,19–3,24 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,47–3,54 (m, 1H), 3,64–3,68 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,97–4,01 (m, H), 4,17–4,20 (m, 1H), 4,50 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,87–7,90 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,21–8,24 (m, 1H)

5 **Ejemplo 3b:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (d, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,25 (d, 1H), 3,48–3,54 (m, 1H), 3,64–3,68 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,98–4,02 (m, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 8,24–8,27 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,34–8,37 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,52 (s, 1H)

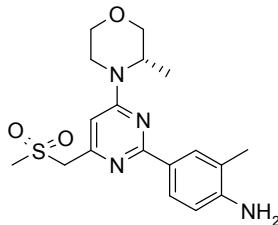
10 **Ejemplo 3c:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (d, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,49–3,56 (m, 1H), 3,65–3,69 (m, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,99–4,03 (m, 1H), 4,20 (d, 1H), 4,53 (s, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,71–7,74 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,82 (s, 1H)

Ejemplo 3d: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (d, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,52 (s, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,44 (m, 4H), 8,33 (s, 1H), 8,35 (s, 2H)

15 Prueba (a): Ejemplo (3) 1,5 μM; Ejemplo (3a) 0,1 μM; Ejemplo (3b) 0,44 μM; Ejemplo (3c) 3,3 μM; Ejemplo (3d) 2,9 μM.

A continuación se describe la preparación de 2-metil-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]pirimidin-2-yl]anilina.

2-Metil-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]pirimidin-2-yl]anilina



20 Se disolvieron 4-bromo-2-metilanilina (1,00 g, 5,37 mmoles), acetato de potasio (1,59 g, 16,1 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolano (1,64 g, 6,45 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml), y la disolución se desgasificó durante 5 minutos. Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (264 mg, 0,32 mmoles), y la reacción se agitó a 90°C durante 4 horas. Se añadieron 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]pirimidina (1,65 g, 5,37 mmoles), etanol (1,5 ml), disolución acuosa 2M de carbonato de sodio (3 ml) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (264 mg). La reacción se mantuvo a 90°C durante 18 horas, y después se dejó

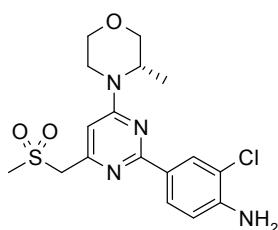
enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añadieron agua (15 ml) y acetato de etilo (15 ml), y la mezcla se filtró para eliminar las impurezas insolubles. Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con una segunda porción de acetato de etilo (15 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *a vacío*. El residuo se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–3% de metanol en DCM, para dar el compuesto deseado como una espuma beige (290 mg).

Espectro RMN: RMN 1H (400,13 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,22–1,24 (m, 3H), 3,16–3,19 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,46–3,52 (m, 1H), 3,62–3,66 (m, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,96–4,00 (m, 1H), 4,14–4,18 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,91–7,94 (m, 2H)

Espectro LCMS: MH⁺ 377, tiempo de retención 1,21 min., Método Ácido 5 min.

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

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



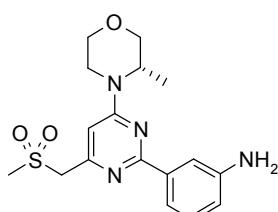
Se disolvieron 4-bromo-2-cloroanilina (1,00 g, 4,84 mmoles), acetato de potasio (1,58 g, 14,5 mmoles) y bis(pinacolato)diboro (1,64 g, 5,81 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml). La disolución se desgasificó en nitrógeno durante 5 min. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] (213 mg, 0,29 mmoles). La reacción se agitó a 90°C durante 4 horas. Se añadieron etanol (1,5 ml), 2-cloro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (1,49 g, 4,84 mmoles), disolución 2M de carbonato de sodio (5,4 ml) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] (213 mg), y el calentamiento se continuó durante 18 horas. La reacción se evaporó hasta sequedad, y el residuo se repartió entre agua (15 ml) y acetato de etilo (15 ml). La mezcla se filtró para eliminar el material insoluble, las fases se separaron, y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (15 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para obtener un aceite amarillo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en sílice, eluyendo con 0–4% de metanol en DCM, para dar el material deseado como una espuma de color crema (1,1 g).

Espectro RMN: RMN 1H (400,13 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,22–1,24 (m, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,19–3,21 (m, 1H), 3,45–3,52 (m, 1H), 3,62–3,65 (m, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,96–4,00 (m, 1H), 4,13–4,17 (m, 1H), 4,46 (s, 3H), 5,82 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 8,00–8,03 (m, 1H), 8,14 (d, 1H)

Espectro LCMS: MH⁺ 397, tiempo de retención 1,64 min., Método Ácido 5 min.

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

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



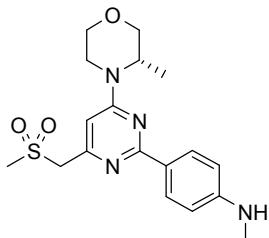
Se disolvió 2-cloro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (1,50 g, 4,91 mmoles) en 18% de DMF en dimetoxietano:agua:etanol 7:3:2 (15 ml). Se añadieron a la disolución ácido (3-aminofenil)borónico (1,01 g, 7,36 mmoles), carbonato de sodio 2M (5 ml) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (173 mg, 0,25 mmoles). La reacción se puso a refljo a 90°C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno, después la reacción se dejó enfriar y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se sometió a vacío hasta sequedad. El aceite marrón resultante se disolvió en DCM y se filtró para eliminar el material insoluble, y después el filtrado se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–4% de metanol en DCM, para dar el producto deseado como un aceite amarillo (1,61 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,24–1,26 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,19–3,26 (m, 1H), 3,47–3,54 (m, 1H), 3,64–3,68 (m, 1H), 3,77–3,80 (m, 1H), 3,99 (d, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,49 (s, 3H), 6,67–6,70 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,50–7,52 (m, 1H), 7,57–7,58 (m, 1H), 7,96 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+364, tiempo de retención 0,93 min., Método Ácido 5 min.

5 A continuación se describe la preparación de N-metil-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]anilina.

N-Metil-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]anilina



10 Se disolvió 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (1,01 g, 3,30 mmoles) en 18% de DMF en dimetoxietano:agua:etanol 7:3:2 (7 ml). Se añadieron a la disolución N-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,00 g, 4,29 mmoles), disolución 2M de carbonato de sodio (4 ml) y dichlorobis(trifenilfosfina)paladio (116 mg, 0,16 mmoles). La reacción se puso a refluo a 90°C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno, después la mezcla se dejó enfriar y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El aceite marrón se disolvió en DCM y se filtró para eliminar el material insoluble, y después el filtrado se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–4% de metanol en DCM, para dar el producto deseado como una espuma amarilla (1,12 g, 90%).

15

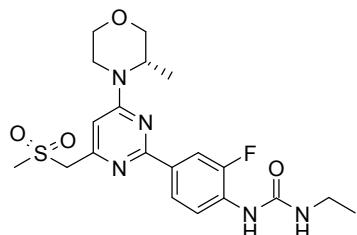
Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,23 (d, 3H), 2,74 (d, 3H), 3,06–3,17 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,46–3,52 (m, 1H), 3,62–3,66 (m, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,96–4,00 (m, 1H), 4,14 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,46 (s, 1H), 6,14 (q, 1H), 6,57–6,61 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 8,10–8,13 (m, 2H)

20

Espectro LCMS: MH+377, tiempo de retención 1,33 min., Método Ácido 5 min.

Ejemplo 4:

1-Etil-3-[2-fluoro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea



25 Se disolvió carbonato de bis(triclorometilo) (44 mg, 0,16 mmoles) en DCM (0,25 ml) para dar una disolución incolora. Se disolvió 2-fluoro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-ilanilina (140 mg, 0,39 mmoles) en DCM (2,0 ml) y piridina (0,2 ml). La disolución resultante se añadió gota a gota a la disolución de carbonato de bis(triclorometilo) a 0°C, y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y después se agitó durante 10 minutos. Se añadió etilamina (2M en THF, 0,5 ml, 1,0 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (5 ml), y la capa acuosa se extrajo con DCM (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El aceite bruto se purificó mediante HPLC prep. para dar el material deseado como un sólido blanco (149 mg, 84%).

30

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,08 (t, 3H), 1,25 (d, 3H), 3,13–3,18 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,22–3,27 (m, 1H), 3,47–3,53 (m, 1H), 3,63–3,67 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,97–4,01 (m, 1H), 4,16–4,20 (m, 1H), 4,49 (m, 3H), 6,68 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 8,01–8,08 (m, 2H), 8,29 (t, 1H), 8,47 (d, 1H)

35

Espectro de masa:

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga usando la anilina y las aminas apropiadas.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
4a		<i>N</i> -[2-Fluoro-4-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]azetidin-1-carboxamida	463	1,61
4b		3-[2-fluoro-4-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-1-propan-2-il-urea	465	1,83
4c		3-[2-metoxi-4-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-1-metil-urea	450	1,36
4d*		1-(2-metoxietil)-3-[4-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	464	1,32
4e*		1-(2-metoxietil)-3-[2-metoxi-4-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	440	1,47
4f*		3-[2-Fluoro-4-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-1-(2-metoxietil)-1-metil-urea	495	1,74
4g*		3-[2-fluoro-4-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-1-(2-metoxietil)urea	482	1,87

* Cromatografiado en sílice, eluyendo con 0–5% de metanol en DCM

Ejemplo 4a: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (d, 3H), 2,16–2,24 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,23–3,26 (m, 1H), 3,47–3,54 (m, 1H), 3,63–3,67 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 4,00 (t, 5H), 4,19 (d, 1H), 4,50 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,83–7,87 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,08–8,10 (m, 1H), 8,18 (s, 1H)

Ejemplo 4b: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 (d, 6H), 1,25 (d, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,24 (d, 1H), 3,47–3,53 (m, 1H), 3,63–3,67 (m, 1H), 3,74–3,82 (m, 2H), 3,97–4,01 (m, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,49 (s, 3H), 6,63 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 8,01–8,08 (m, 2H), 8,29 (t, 1H), 8,37 (d, 1H)

Ejemplo 4c: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25–1,26 (m, 3H), 2,66–2,67 (m, 3H), 3,18 (d, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,48–3,55 (m, 1H), 3,65–3,68 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,98–4,02 (m, 1H) 4,19 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,79 (s, H.), 6,85 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,22–8,24 (m, 1H)

Ejemplo 4d: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (d, 3H), 3,19–3,24 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 3,47–3,53 (m, 1H), 3,63–3,67 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,97–4,01 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,49 (s, 3H), 6,27 (t, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,47–7,51 (m, 2H), 8,19–8,23 (m, 2H), 8,78 (s, 1H)

Ejemplo 4e: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25–1,26 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,27 (s, 1H), 3,28–3,21 (m, 2H), 3,38–3,40 (m, 2H), 3,51 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,00 (d, 1H), 4,17–4,21 (m, 1H), 4,50 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,88–7,90 (m, 2H), 8,22–8,24 (m, 1H), 8,26 (1s, H)

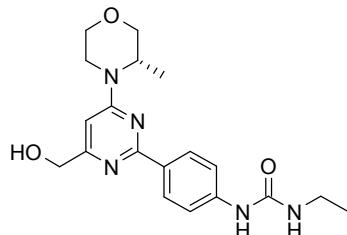
Ejemplo 4f: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24–1,26 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,23–3,26 (m, 1H), 3,47–3,56 (m, 5H), 3,64–3,67 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,97–4,01 (m, 1H), 4,17–4,21 (m, 1H), 4,50 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,82 (t, 1H), 8,02–8,10 (m, 2H), 8,41 (s, 1H)

Ejemplo 4g: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (d, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 3,51 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,97–4,01 (m, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,50 (s, 3H), 6,82 (s, 1H), 6,87 (t, 1H), 8,02–8,09 (m, 2H), 8,29 (t, 1H), 8,63 (d, 1H)

Prueba (a): Ejemplo (4) 0,031 μM ; Ejemplo (4a) 1 μM ; Ejemplo (4b) 0,14 μM ; Ejemplo (4c) 0,8 μM ; Ejemplo (4d) 0,17 μM ; Ejemplo (4e) 0,6 μM ; Ejemplo (4f) 0,68 μM ; Ejemplo (4g) 0,83 μM .

Ejemplo 5:

25 1-Etil-3-[4-[Hidroximetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea



Se disolvió 1-[4-[4-[(dimetil-terc-butil-silil)oximetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-etyl-urea (104 mg) en THF (10 ml), y se añadió TBAF (disolución 1,0 M, 0,22 ml). La reacción se dejó agitar durante 1 hora a temperatura ambiente y después se pasó por una columna SCX-2. La columna se lavó con metanol, y el material deseado se eluyó con amoniaco 7N en metanol. Las fracciones se concentraron a vacío para dar el compuesto deseado (76 mg) como un sólido blanco.

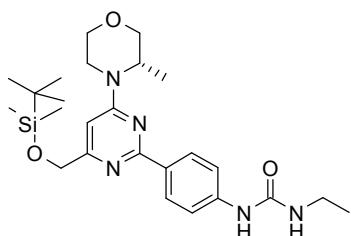
Espectro RMN: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (3H, t), 1,23 (3H, d), 3,11–3,16 (2H, m), 3,19–3,23 (1H, m), 3,49 (1H, d), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,16 (1H, d), 4,45 (2H, d), 4,48 (1H, s), 5,38 (1H, s), 6,14 (1H, t), 6,66 (1H, s), 7,46 (2H, d), 8,19 (2H, d), 8,62 (1H, s)

Espectro de masa: M+H⁺ 372.

Prueba (a): 0,063 μM .

A continuación se describe la preparación de 1-[4-[4-[(dimetil-terc-butil-silil)oximetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-etyl-urea.

1-[4-[4-[(Dimetil-terc-butil-silil)oximetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-etyl-urea

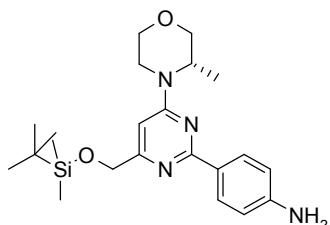


Se disolvió 4-[4-[(dimetil-*terc*-butil-silil)oximetil]-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina (250 mg) en 1,4-dioxano (4 ml), y se añadió isocianato de etilo (0,144 ml). La reacción se calentó hasta 120°C durante 1 hora en un reactor de microondas. La reacción se concentró a *vacío*, y después el residuo se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 2,5% de metanol en DCM, para dar el compuesto deseado (106 mg) como un sólido blanco.

5

Espectro de masa: M+H⁺ 486.

4-[4-[(Dimetil-*terc*-butil-silil)oximetil]-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina



10

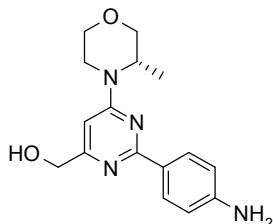
Se disolvió [2-(4-aminofenil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol (1,54 g) en DCM (60 ml) y se añadieron cloruro de *terc*-butildimetsiloxano (928 mg) e imidazol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas antes de filtrarla, y se concentró a *vacío*. El residuo se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 1% de metanol en DCM, para dar el compuesto deseado (1,61 g) como un sólido blanco.

15

Espectro RMN: RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,12–0,13 (6H, m), 0,94–0,95 (9H, m), 1,21 (3H, d), 3,13–3,20 (1H, m), 3,46–3,52 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–3,99 (1H, m), 4,13 (1H, d), 4,37–4,39 (1H, m), 4,60 (2H, s), 5,48 (2H, d), 6,50 (1H, s), 6,57–6,59 (2H, m), 8,02–8,04 (2H, m)

Espectro de masa: M+H⁺ 415.

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



20

Se disolvió N-[4-[4-(hidroximetil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de *terc*-butilo (1,20 g) en cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (5 ml) y dioxano (5 ml). La reacción se agitó durante 18 horas, y después se añadió DCM (10 ml) para ayudar a solubilizar el material. La reacción se agitó a 40°C durante unas 18 horas adicionales, y después se evaporó hasta sequedad. El sólido se suspendió en DCM (20 ml), y se añadió una mezcla de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (6 ml) y agua (4 ml). Los productos orgánicos se separaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a *vacío* para dar el compuesto deseado (648 mg) como un sólido amarillo pálido.

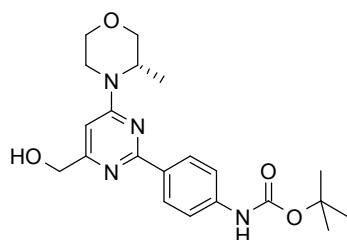
25

Espectro RMN: RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (3H, d), 3,16 (1H, d), 3,48 (1H, d), 3,61–3,65 (1H, m), 3,75 (1H, d), 3,95 (1H, d), 4,13 (1H, d), 4,41 (2H, d), 4,45 (1H, s), 5,32 (1H, t), 5,47 (2H, s), 6,57–6,59 (3H, m), 8,02–8,04 (2H, m)

Espectro de masa: M+H⁺ 301.

30

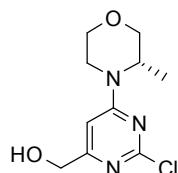
N-[4-[4-(hidroximetil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de *terc*-butilo



Se desgasificaron una mezcla de [2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol (2,44 g), ácido (4-Boc-aminofenil)borónico (4,76 g), disolución 2M de carbonato de sodio (10 ml) y una mezcla de disolventes (18% de DMF en DME:agua:etanol 7:3:2) (35 ml). Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (300 mg), y la reacción se calentó a 80°C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar y se concentró *a vacío*. El residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml), los productos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron ($MgSO_4$). El material bruto se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 2,5% de metanol en DCM, para dar el compuesto deseado (4,00 g) como un sólido blanco.

Espectro de masa: $M+H^+$ 401.

10 [2-Cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol

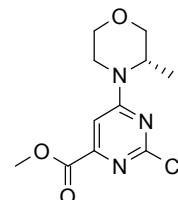


Se disolvió 2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxilato de metilo (3,15 g) en THF seco (20 ml) y se enfrió hasta 0°C en nitrógeno. A esto se añadió gota a gota una disolución de borohidruro de litio (2,0M en THF, 6,09 ml). La disolución se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se paralizó con agua (20 ml), y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (150 ml) seguido por salmuera (50 ml). Los productos orgánicos se concentraron *a vacío* para dar el compuesto deseado (2,44 g) como un sólido blanco.

Espectro RMN: RMN 1H (399,9 MHz, $DMSO-d_6$) 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)

20 Espectro de masa: $M+H^+$ 244.

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



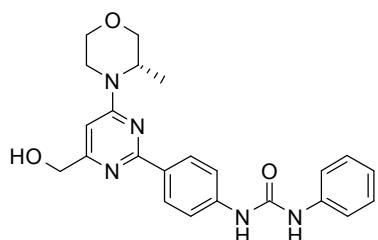
Se disolvió 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (5,00 g) en DCM (120 ml). Se disolvió (3S)-3-metilmorfolina (2,49 g) en trietilamina (3,70 ml), y se añadió gota a gota DCM (10 ml) a la disolución durante 10 minutos. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, después la mezcla se concentró *a vacío* y se disolvió en DCM (300 ml). Los productos orgánicos se lavaron con agua (150 ml) y se secaron ($MgSO_4$). El material bruto se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 2,5% de metanol en DCM, para dar el compuesto deseado (3,15 g) como un sólido blanco.

Espectro RMN: RMN 1H (399,9 MHz, $DMSO-d_6$) 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 masa: $M+H^+$ 272.

Ejemplo 6:

1-[4-[4-(Hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea



Se disolvieron 1-(4-bromo-fenil)-3-fenil-urea (960 mg), acetato de potasio (969 mg), bis(pinacolato)diboro (1,01 g) en 1,4 dioxano (50 ml). La disolución se desgasificó durante 5 minutos, después se añadió aducto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicitropaladio(II) diclorometano (162 mg), y la reacción se calentó hasta 80°C durante 3 horas.

5 Se añadió Mmás aducto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicitropaladio(II) diclorometano (162 mg), y la reacción se agitó a 80°C durante otras 3 horas. Se añadieron [2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol (803 mg), etanol (3,75 ml), disolución 2M de carbonato de sodio (6,9 ml) y aducto 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicitropaladio(II) diclorometano (162 mg), y el calentamiento se continuó durante 16 horas. Se añadieron más etanol (5 ml) y aducto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicitropaladio(II) diclorometano (162 mg), y la reacción se dejó agitar durante otras 5 horas antes de dejarla enfriar y neutralizarla con ácido clorhídrico 2M. La mezcla de reacción se pasó a través de tres columnas SCX-2, cada vez cargando la muestra y lavando con metanol, y después eliminando el material deseado con amoniaco 7N en metanol. La disolución se concentró a vacío, y el residuo se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 5% de metanol en DCM, para dar el material deseado (398 mg) como un sólido blanco.

10 15 Espectro RMN: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 3,20–3,24 (1H, m), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,47 (2H, d), 4,50 (1H, s), 5,39 (1H, t), 6,68 (1H, s), 6,97–7,01 (1H, m), 7,28–7,31 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,46–7,48 (2H, m), 7,52–7,56 (2H, m), 8,25–8,27 (2H, m), 8,68 (1H, s), 8,87 (1H, s)

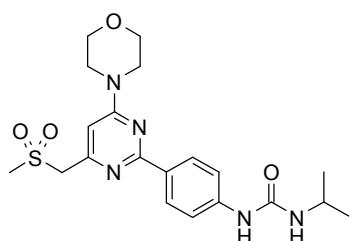
Espectro de masa: M+H⁺ 419.

Prueba (a): 0,56 μM.

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

Ejemplo 7:

3-[4-[4-(Metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]-1-propan-2-il-urea



25 Se calentaron 4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]anilina (70 mg, 0,2 mmoles) e isocianato de isopropilo (0,1 ml, 1 mmol) en dioxano (2 ml) a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo Triturada con acetato de etilo. La suspensión se filtró, y el sólido blanco se lavó con acetato de etilo y éter dietílico, y después se secó a vacío a 60°C toda la noche para producir el compuesto del título (38 mg).

Espectro LCMS: MH+ 434, Tiempo de retención 1,66 min., Método: Básico Monitor

30 Espectro RMN: RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11 (d, 6H), 3,2 (s, 3H), 3,7 (m, 8H), 3,76 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 6,05 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 8,2 (d, 2H), 8,54 (s, 1H)

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga a partir de XXX usando el isocianato apropiado.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
7a		1-(4-methylphenyl)-3-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il]pirimidin-2-il]phenylurea	482,03	2,15
7b		3-(4-chlorophenyl)-1-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il]pirimidin-2-il]phenylurea	501,95	2,26
7c		1-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il]pirimidin-2-il]phenyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]urea	536,00	2,39
7d		1-(3,5-dimethylphenyl)-3-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il]pirimidin-2-il]phenylurea	496,05	2,29
7e		3-[2-(difluoromethoxy)phenyl]-1-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il]pirimidin-2-il]phenylurea	533,97	2,25
7f		3-(4-fluorophenyl)-1-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il]pirimidin-2-il]phenylurea	485,97	2,07
7g		3-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il]pirimidin-2-il]phenylurea	519,96	2,29
7h*		1-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il]pirimidin-2-il]phenyl-3-phenylurea	468,56	3,00

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
7i*		1-(4-metoxifenil)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	498,60	2,93
7j*		3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morpholin-4-yl-pirimidin-2-yl]phenyl]-1-pentyl-urea	462,64	3,02
7k*		3-(3,4-difluorofenil)-1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	504,59	
7l*		3-ciclohexil-1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	474,63	3,02
7m*		1-etil-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-yl-pirimidin-2-il]fenil]urea	420,60	2,49
7n*		3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-yl-pirimidin-2-yl]fenil]-1-propil-urea	434,61	2,66
7o*		1-(3-etylfenil)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	496,62	3,29
7p*		3-(2-furilmetil)-1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	472,58	2,76

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
7q*		1-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-tiofen-2-il)urea	502,58	2,96
7r*		1-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]-3-tiophen-2-il-urea	474,54	2,92

* Los compuestos se purificaron adicionalmente mediante HPLC prep.

Ejemplo 7a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 2,25 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,71 (s, 8H), 4,49 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,26 (d, 2H), 8,6 (s, 1H), 8,88 (s, 1H)

5 **Ejemplo 7b:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 3,22 (s, 3H), 3,70 (s, 8H), 4,49 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,28 (d, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,95 (s, 1H)

Ejemplo 7c: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 3,21 (s, 3H), 3,72 (s, 8H), 4,49 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,65 (m, 4H), 8,3 (d, 2H), 9,40 (s, 1H), 9,13 (s, 1H)

Ejemplo 7d: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 2,23 (s, 6H), 3,21 (s, 3H), 3,72 (bs, 8H), 4,49 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,55 (d, 2H), 8,28 (d, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,92 (s, 1H)

10 **Ejemplo 7e:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 3,21 (s, 3H), 3,72 (s, 8H), 4,49 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,59 (d, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,3 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 9,60 (s, 1H)

Ejemplo 7f: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 3,22 (s, 3H), 3,70 (bs, 8H), 4,49 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 8,26 (d, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,90 (s, 1H)

15 **Ejemplo 7g:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 3,21 (s, 3H), 3,72 (s, 8H), 4,49 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,95 (s, 1H), 9,05 (s, 1H)

Ejemplo 7i: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 3,22 (s, 3H), 3,70 (bs, 8H), 4,49 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,28 (d, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,95 (s, 1H)

Ejemplo 7j: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,88 (m, 3H), 1,39 (m, 4H), 1,43 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,70 (bs, 8H), 4,47 (s, 2H), 6,2 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 8,66 (s, 1H)

20 **Ejemplo 7m:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05 (t, 3H), 3,12 (q, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,7 (bs, 8H), 4,46 (s, 2H), 6,19 (t, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 8,21 (d, 2H), 8,69 (s, 1H)

Ejemplo 7n: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,87 (m, 3H), 1,45 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,70 (bs, 8H), 4,45 (s, 2H), 6,14 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 8,69 (s, 1H)

25 **Ejemplo 7o:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (t, 3H), 2,55 (q, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,70 (bs, 8H), 4,49 (s, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,19 (t, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 8,26 (d, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,92 (s, 1H)

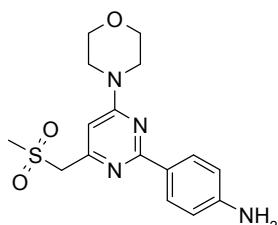
Ejemplo 7p: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 3,20 (s, 3H), 3,70 (bs, 8H), 4,31 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,61 (t, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,59 (s, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,77 (s, 1H)

Ejemplo 7q: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 2,98 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,70 (bs, 8H), 4,47 (s, 2H), 6,29 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,50 (d, 2H), 8,21 (d, 2H), 8,80 (s, 1H)

30 Prueba (a): Ejemplo (7) 0,17 μM; Ejemplo (7a) 0,28 μM; Ejemplo (7b) 0,42 μM; Ejemplo (7c) 1,7 μM; Ejemplo (7d) 2,6 μM; Ejemplo (7e) 2,6 μM; Ejemplo (7f) 0,029 μM; Ejemplo (7g) 1,3 μM; Ejemplo (7h) 0,24 μM; Ejemplo (7i) 0,032 μM; Ejemplo (7j) 1,9 μM; Ejemplo (7k) 0,72 μM; Ejemplo (7l) 7 μM; Ejemplo (7m) 0,081 μM; Ejemplo (7n) 0,2 μM; Ejemplo (7o) 1,7 μM; Ejemplo (7p) 3,8 μM; Ejemplo (7q) 1,7 μM; Ejemplo (7r) 0,19 μM.

A continuación se describe la preparación de 4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]anilina:

4-[4-(Metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]anilina

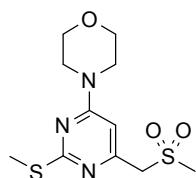


5 Se añadieron a una vasija de microondas 2-metilsulfanil-4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina (1,00 g, 3,3 mmoles), ácido 4-aminofenilborónico (904 mg, 6,60 mmoles), tiofeno-2-carboxilato de cobre(I) (1,64 g, 8,58 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (153 mg, 0,04 equiv., 0,13 mmoles) y se añadió 1,4-dioxano (20 ml). El sistema se desgasificó con N₂, se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 130°C durante 1 hora. Despues de enfriar la reacción se vertió en agua, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (988 mg).

10 Espectro LCMS: MH+ 349,41, Tiempo de retención 1,43 Método: Ácido Monitor

Espectro RMN: RMN ¹H (300,132 MHz, DMSO) δ 3,20 (3H, s), 3,61–3,83 (8H, m), 4,43 (2H, s), 5,57 (1H, s), 6,60 (2H, d), 6,70 (1H, s), 8,04 (2H, d)

2-Metilsulfanil-4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina

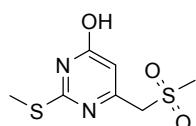


15 20 Se calentó a reflujo 2-metilsulfanil-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-ol (15 g, 63,97 mmoles) en oxícloruro de fósforo (100 ml) durante aproximadamente 1 hora. El oxícloruro de fósforo se evaporó, y el residuo se neutralizó con disolución de hidróxido de sodio y se extrajo en acetato de etilo. Despues la mezcla resultante se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el producto de cloro bruto. Despues esto se disolvió en DCM, se añadió morfolina (319 mmoles, 28 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Despues de terminar, el precipitado resultante se recogió como un sólido blanco. La concentración del filtrado proporcionó más sólido, dando un rendimiento combinado de 13,7 g.

Espectro RMN: RMN ¹H (300,132 MHz, DMSO) δ 2,45 (s, 3H), 3,49–3,74 (m, 8H), 4,37 (s, 2H), 6,66 (s, 1H) ppm.

Espectro LCMS: MH+ 304,50, Tiempo de retención 1,49min, Método: Básico Monitor

2-Metilsulfanil-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-4-ol



25

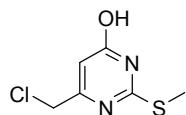
Se suspendió 6-(clorometil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ol (19,07 g, 100 mmoles) en acetonitrilo (400 ml). A esta suspensión agitada se añadieron sal sódica del ácido metanosulfínico (12,255 g, 120 mmoles) y DMF (100 ml). La reacción se calentó después hasta 100°C para dar una suspensión oscura y se monitorizó mediante LCMS. Una vez completada, los disolventes se eliminaron, y el producto resultante se añadió a MeOH:DCM 1:1 (200 ml) y se acidificó con ácido acético (10 ml). El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua (200 ml) y MeOH (100 ml) y se secó toda la noche a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, 16,45 g.

Espectro RMN: RMN ¹H (300,132 MHz, DMSO) δ 2,50 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 13,09 (s, 1H) ppm.

Espectro LCMS: MH+ 235,2, Tiempo de retención 0,5 minutos, Método: Básico Temprano 5min

35

6-(Clorometil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ol



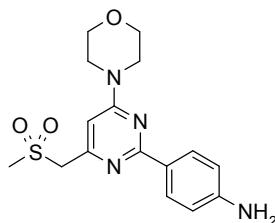
Se disolvieron sulfato de S-metil-2-tiopseudourea (20 g, 71,85 mmoles), 4-cloroacetooacetato de etilo (10,755 ml, 79,04 mmoles) y carbonato de sodio (13,925 g, 107,78 mmoles) en agua (100 ml) y se agitaron a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se monitorizó mediante TLC, y una vez completada, el precipitado de la reacción se recogió y el sobrenadante se neutralizó con ácido clorhídrico 6N para producir más precipitado de la reacción el cual también se recogió. El precipitado acumulado se lavó después con agua (x3), y se obtuvo un sólido blancuzco. Éste se secó *a vacío* a 60°C durante 48 horas para producir el compuesto deseado como un sólido blanco/amarillo pálido, 43,2 g.

Espectro RMN: RMN ^1H (300,132 MHz, CDCl_3) δ 2,59 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 12,70 (s, 1H) ppm

Espectro de masa: M^+ 190

También se puede preparar 4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]anilina a partir de 2,4-dicloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina como se describe a continuación

4-(Metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]anilina

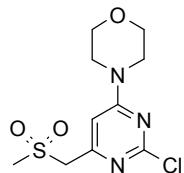


Se disolvió 2-cloro-4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina (5 g, 17,1 mmoles), en una mezcla de DMF:DME:agua:etanol (16,5 ml:41 ml:18 ml:12 ml), se añadieron 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (5,62 g, 25,6 mmoles), una disolución acuosa 2M de carbonato de sodio (25 ml), y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (600 mg), y la mezcla se puso a refljo durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo en DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El material bruto se disolvió en un mínimo de DCM caliente, después se añadió hexano, y el precipitado se filtró para dar el material deseado (1,6 g).

Espectro LCMS: MH+349, Tiempo de retención 1,48min, Método: Básico Monitor

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,20 (3H, s), 3,67–3,72 (8H, m), 4,43 (2H, s), 5,55–5,56 (2H, m), 6,59 (2H, d), 6,70 (1H, s), 8,03 (2H, d)

2-Cloro-4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina



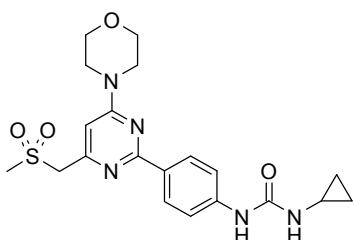
Una suspensión de 2,4-dicloro-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (10,56 g) en DCM (230 ml) se agitó magnéticamente (en nitrógeno) y se enfrió hasta -5°C. Se añadió trietilamina (6,78 ml) seguido por la adición gota a gota de una disolución de morfolina (3,85 ml) en DCM (30 ml), manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de -5°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después la mezcla orgánica se lavó con agua (300 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para obtener un sólido marrón el cual se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 50% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado (6,81 g) como un sólido blanco.

Espectro RMN: RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,12 (3H, s), 3,63 (4H, s), 3,68–3,70 (4H, m), 4,45 (2H, s), 6,96 (1H, s)

Espectro de masa: MH+ 292.

Ejemplo 8:

3-Ciclopropil-1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea



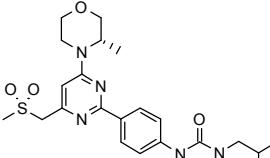
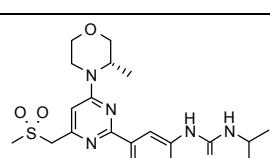
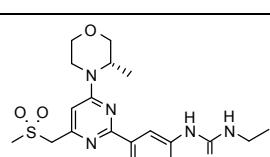
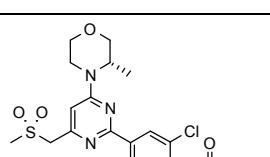
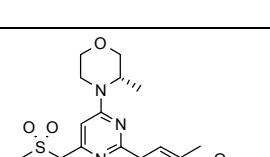
Una mezcla de *N*-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo (94 mg, 0,2 mmoles), ciclopropilamina (0,069 ml, 1 mmol), y trietilamina (0,090 ml, 0,65 mmoles), en NMP (1–2 ml) se calentó a 50–70°C durante 2 horas. Después la mezcla se purificó directamente usando HPLC prep. (método Monitor Básico) para dar el material deseado.

5

Espectro LCMS : MH+432, Tiempo de retención 2,42 min., Método Básico

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga a partir del carbamato de fenilo requerido y la amina apropiada, usando NMP o DMF como el disolvente.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)	Notas
8a		1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]-3-terc-butil-urea	448	2,82	
8b		N-[2-[[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]carbamoylamino]ethyl]acetamida	478	2,24	
8c		1-(2-dimetilaminoethyl)-1-metil-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	478	2,6	
8d		3-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	472	2,11	
8e		1-ciclopropil-1-metil-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	446	2,45	

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)	Notas
8f		1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-metilpropil)urea	462	2,84	
8g		1-[3-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-propan-2-il-urea	448	1,71	Purificada mediante trituración con metanol
8h		3-Etil-1-[3-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	434	1,71	Purificada mediante recristalización a partir de metanol
8i		1-[2-Cloro-4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-etil-urea	468	1,78	
8j		3-Metil-1-[2-metil-4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	434	1,28	

Ejemplo 8g: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11 (d, 6H), 1,26 (d, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,25 (d, 1H), 3,48–3,55 (m, 1H), 3,65–3,68 (m, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,80 (t, 1H), 3,98–4,02 (m, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 5,98 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,65–7,68 (m, 1H), 7,86–7,88 (m, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,43 (s, 1H)

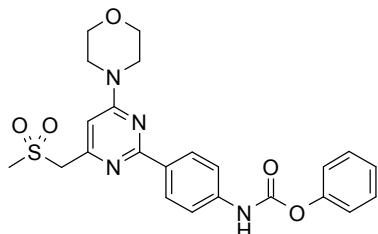
5 **Ejemplo 8h:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (t, 3H), 1,26 (d, 3H), 3,09–3,14 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,48–3,55 (m, 1H), 3,65–3,68 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,98–4,02 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,51 (s, 3H), 6,08 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,64–7,67 (m, 1H), 7,86–7,88 (m, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,55 (s, 1H)

10 **Ejemplo 8i:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09 (t, 3H), 1,25 (d, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,20–3,26 (m, 1H), 3,47–3,53 (m, 1H), 3,63–3,67 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,97–4,01 (m, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,13 (t, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,17–8,20 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,33 (d, 1H)

15 **Ejemplo 8j:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (d, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,68 (d, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,22–3,26 (m, 1H), 3,47–3,54 (m, 1H), 3,63–3,67 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,97–4,01 (m, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,49 (s, 3H), 6,56 (q, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,06–8,09 (m, 2H)

Prueba (a): Ejemplo (8) 0,031 μM; Ejemplo (8a) 0,47 μM; Ejemplo (8b) 0,42 μM; Ejemplo (8c) 2,2 μM; Ejemplo (8d) 0,57 μM; Ejemplo (8e) 0,28 μM; Ejemplo (8f) 0,3 μM; Ejemplo (8g) 0,96 μM; Ejemplo (8h) 0,92 μM; Ejemplo (8i) 1,4 μM; Ejemplo (8j) 0,16 μM.

A continuación se describe la preparación de N-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]carbamato de fenilo.

N-[4-[4-(Metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo

Se añadió cloroformiato de fenilo (1,33 ml, 10,6 mmoles) a 0–5°C a una mezcla de hidrogenocarbonato de sodio (1,34 g, 15,9 mmoles) y 4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]anilina (3,7 g, 10,6 mmoles) en dioxano (150 ml). La reacción se agitó a RT durante 3 horas, se evaporó, y después se diluyó en DCM. La mezcla orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener una espuma amarilla pálida la cual se trituró con hexano/éter, y después se filtró produciendo el material deseado como un sólido blanco (5,4 g).

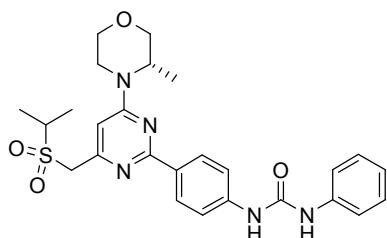
Espectro LCMS MH+470, Tiempo de retención 2,18 Método: Básico Monitor

Espectro RMN¹H RMN (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 3,22 (3H, s), 3,58 (4H, s), 3,73 (4H, s), 4,50 (2H, s), 6,88 (1H,s), 7,24–7,30 (3H, m), 7,43–7,47 (2H, m), 7,63 (2H, d), 8,30 (2H, d), 10,45 (1H,s).

Los siguientes carbamatos de fenilo se prepararon de manera análoga a partir de la anilina apropiada.

Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)	RMN ¹ H (400,13 MHz, DMSO-d ₆)
	<i>N</i> -[4-[4-[3 <i>S</i>]-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo	483	2,37	
	<i>N</i> -[3-[4-[3 <i>S</i>]-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo	482	2,36	δ 1,26 (d, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,21–3,29 (m, 1H), 3,49–3,54 (m, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,64–3,68 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,98–4,06 (m, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,23–7,31 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,44–7,47 (m, 2H), 7,61–7,66 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,02–8,05 (m, 1H), 8,50 (t, 1H), 10,36 (s, 1H)
	<i>N</i> -[2-cloro-4-[3 <i>S</i>]-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo	517	2,40	δ 1,26 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,24–3,25 (m, 1H), 3,48–3,54 (m, 1H), 3,64–3,68 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,98–4,02 (m, 1H), 4,18–4,23 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,14–7,18 (m, 1H), 7,24–7,28 (m, 2H), 7,42–7,45 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,29–8,31 (m, 1H), 8,39 (d, 1H), 9,83 (s, 1H)
	<i>N</i> -[2-metil-4-[3 <i>S</i>]-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo	496	1,61	

Las preparaciones de las anilinas requeridas arriba se describieron anteriormente.

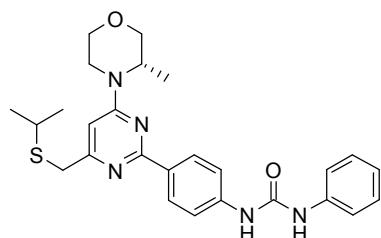
Ejemplo 9:**1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfanilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea**

5 Se disolvió 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfanilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea (78 mg) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (75%) (34 mg) seguido inmediatamente por permanganato de sodio (40 mg). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se cargó en una columna SCX-2, la columna se lavó con metanol y el material deseado se eluyó con amoniaco 7N en metanol. Las fracciones se concentraron *a vacío* para dar el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido (77 mg).

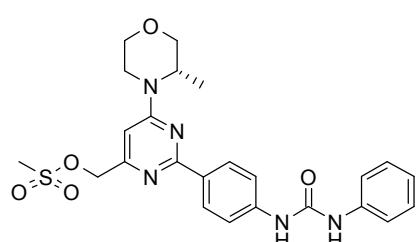
10 **Espectro RMN:** RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 (3H, d), 1,31–1,38 (6H, m), 3,18–3,24 (1H, m), 3,48–3,58 (2H, m), 3,64–3,68 (1H, m), 3,79 (1H, d), 3,98–4,01 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,48 (3H, s), 6,79 (1H, s), 6,97–7,01 (1H, m), 7,28–7,31 (1H, m), 7,31 (1H, d), 7,46–7,49 (2H, m), 7,56–7,58 (2H, m), 8,25 (2H, d), 8,73 (1H, s), 8,92 (1H, s)

Espectro de masa: M+H⁺ 510.

Prueba (a): 0,59 μM .

15 1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfanilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea

20 Se disolvió Isopropilmercaptano (0,075 ml) en acetonitrilo (5 ml) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,12 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, y después se añadió 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea (228 mg) en acetonitrilo (5 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos, y después se concentró *a vacío*. El residuo se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 2,5% de metanol en DCM, para dar el compuesto deseado (78 mg) como una goma.

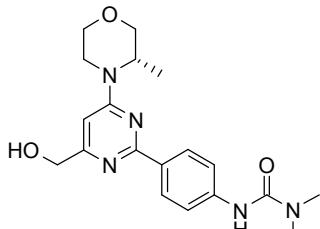
Espectro de masa: M+H⁺ 478.**1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea**

25 Se disolvió 1-[4-[4-(hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea (388 mg) en DCM (15 ml) y trietilamina (0,194 ml), y la disolución se enfrió hasta 0°C. se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,108 ml), y la reacción se agitó durante 90 min. a 0°C. La mezcla de reacción se concentró *a vacío* y se repartió entre DCM (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró *a vacío* para dar el compuesto deseado (273 mg) como un sólido.

La preparación de 1-[4-[4-(hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea se describió anteriormente.

Ejemplo 10:

3-[4-[4-(Hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-1,1-dimetil-urea



5

Se disolvieron 3-(4-bromofenil)-1,1-dimetil-urea (825 mg), acetato de potasio (998 mg), y bis(pinacolato)diboro (1,03 g) en 1,4 dioxano (45 ml). La disolución se desgasificó durante 5 minutos, después se añadió aducto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicitropaladio(II) diclorometano (167 mg), y la reacción se calentó hasta 85°C durante 3 horas. Se añadieron [2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol (828 mg), etanol (3,75 ml), disolución 2M de carbonato de sodio (8,53 ml) y aducto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicitropaladio(II) diclorometano (167 mg), y el calentamiento se continuó durante 16 horas. La reacción se enfrió y se evaporó hasta sequedad, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (125 ml) y agua (100 ml). Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *a vacío*. El material bruto se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 5% de metanol en DCM, para dar el material deseado (737 mg) como un sólido blanco.

10

Espectro RMN: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,22–1,24 (3H, m), 2,95 (6H, s), 3,16–3,23 (1H, m), 3,46–3,53 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,45–4,50 (3H, m), 5,38 (1H, t), 6,66 (1H, s), 7,55–7,59 (2H, m), 8,18–8,22 (2H, m), 8,45 (1H, s)

15

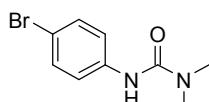
Espectro de masa: M+H⁺ 372.

Prueba (a): 19 μM.

20

A continuación se describe la preparación de 3-(4-bromofenil)-1,1-dimetil-urea.

3-(4-Bromofenil)-1,1-dimetil-urea



25

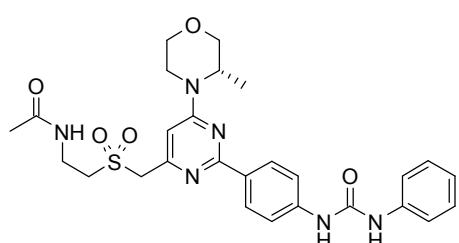
Se disolvió isocianato de 4-bromofenilo (1,00 g) en THF (30 ml). Se añadió dimetilamina (2,0M en THF, 2,78 ml) a la disolución, y la reacción se agitó a RT durante 2 horas. La reacción se filtró, se concentró *a vacío*, y el residuo se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 5% de metanol en DCM, para dar el material deseado (830 mg) como un sólido blanco.

Espectro RMN: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,90 (6H, s), 7,37–7,40 (2H, m), 7,45–7,47 (2H, m), 8,37 (1H, s)

Espectro de masa: M+H⁺ 244.

Ejemplo 11:

N-[2-[[6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamoyl]acetamida



Se disolvió *N*–[2–[(6–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]–2–[4–(fenilcarbamoilamino)fenil]pirimidin–4–il]metilsulfanil]–etil]acetamida (100 mg) en 1,4–dioxano (6 ml) y agua (1 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió ácido 3–cloroperbenzoico (75%) (40 mg) seguido inmediatamente por permanganato de sodio (47 mg). La reacción se dejó agitar a RT durante 2 horas. Se añadieron ácido 3–cloroperbenzoico (4 mg) y permanganato de sodio (4 mg) adicionales, y la reacción se agitó durante una hora extra. La reacción se cargó en una columna SCX–2, se lavó con metanol, y el material deseado se eliminó con amoniaco 7N en metanol. El material deseado se aisló como un sólido blanco (102 mg).

5

Espectro RMN: RMN ^1H (DMSO– d_6) δ 1,25 (3H, d), 1,84 (3H, s), 3,18–3,24 (1H, m), 3,48–3,54 (2H, m), 3,52 (1H, s), 3,58 (2H, q), 3,64–3,68 (1H, m), 3,79 (1H, d), 3,98–4,01 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,49 (1H, s), 4,53 (2H, s), 6,80 (1H, s), 6,99 (1H, t), 7,31 (2H, d), 7,46–7,49 (2H, m), 7,57 (2H, d), 8,16 (1H, t), 8,27 (2H, d), 8,70 (1H, s), 8,92 (1H, s)

10

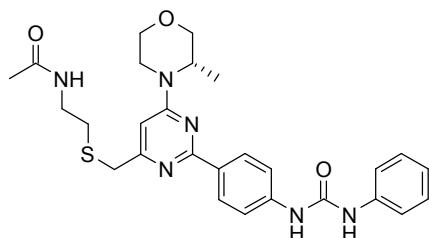
Espectro de masa: $M+\text{H}^+$ 553.

Prueba (a): 0,14 μM .

A continuación se describe la preparación de *N*–[2–[(6–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]–2–[4–(fenilcarbamoilamino)fenil]pirimidin–4–il]metilsulfanil]–etil]acetamida.

15

N–[2–[(6–[(3*S*)–3–Metilmorfolin–4–il]–2–[4–(fenilcarbamoilamino)fenil]pirimidin–4–il]metilsulfanil]–etil]acetamida



Se disolvió *N*–acetyl cisteamina (0,086 ml) en acetonitrilo (5 ml). Despues se añadió DBU (0,120 ml) a la disolución y se dejó agitar a RT durante 15 minutos. Se añadió 1–[4–[4–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfoniloximetil)pirimidin–2–il]fenil]–3–fenil–urea (228 mg) en acetonitrilo (5 ml) a la reacción y se agitó durante 30 minutos. La reacción se concentró a vacío, y el residuo bruto se purificó en sílice, eluyendo con 5% de metanol en DCM, para dar el compuesto deseado (100 mg) como un sólido blanco.

20

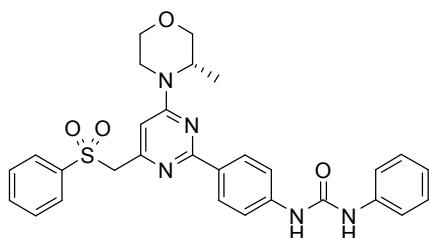
Espectro de masa: $M+\text{H}^+$ 521.

La preparación de 1–[4–[4–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfoniloximetil)pirimidin–2–il]fenil]–3–fenil–urea se describió anteriormente.

25

Ejemplo 12:

1–[4–[4–(Bencenosulfonilmetil)–6–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]–3–fenil–urea



Se disolvió 1–[4–[4–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(fenilsulfanilmetil)pirimidin–2–il]fenil]–3–fenil–urea (62 mg) en 1,4–dioxano (6 ml) y agua (1 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió ácido 3–cloroperbenzoico (75%) (26 mg) seguido inmediatamente por permanganato de sodio (30 mg). La reacción se dejó agitar a RT durante 2 horas, y después se añadieron ácido 3–cloroperbenzoico (4 mg) y permanganato de sodio (4 mg) adicionales. La reacción se agitó durante 1 hora extra, después la reacción se cargó en una columna SCX–2, se lavó con metanol, y el material deseado se eliminó con amoniaco 7N en metanol. El material deseado se aisló como un sólido amarillo pálido (64 mg).

30

Espectro RMN: RMN ^1H (DMSO– d_6) δ 1,20 (3H, d), 3,14–3,21 (1H, m), 3,45–3,52 (1H, m), 3,61–3,65 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–3,99 (1H, m), 4,10 (1H, d), 4,38 (1H, s), 4,71 (2H, s), 6,63 (1H, s), 6,99 (1H, m), 7,31 (2H, d), 7,46 (4H, t), 7,63 (2H, t), 7,73–7,78 (1H, m), 7,82 (1H, d), 7,82–7,84 (1H, m), 7,87 (2H, d), 8,69 (1H, s), 8,87 (1H, s).

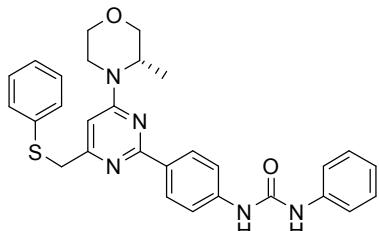
35

Espectro de masa: $M+\text{H}^+$ 544.

Prueba (a): 0,23 µM.

A continuación se describe la preparación de 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(fenilsulfanilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea.

1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(fenilsulfanilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea



5

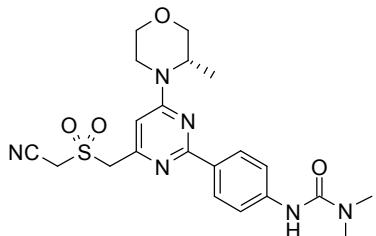
Se disolvió tiofenol (0,029 ml) en acetonitrilo (3 ml). Después se añadió DBU (0,043 ml) a la disolución y se dejó agitar a RT durante 15 minutos. Se añadió 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea (80 mg) a la reacción y se agitó durante 30 minutos. La reacción se concentró *a vacío*, y el residuo se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 5% de metanol en DCM, para dar el material deseado (62 mg) como un sólido blanco.

10

Espectro de masa: M+H⁺ 512.

Ejemplo 13:

3-[4-[4-(Cianometilsulfanilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-1,1-dimetil-urea



15

Se disolvió 3-[4-[4-(cianometilsulfanilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-1,1-dimetil-urea (162 mg) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (75%) (79 mg) seguido inmediatamente por permanganato de sodio (92 mg). La reacción se dejó agitar a RT durante 2 horas. Se añadieron ácido 3-cloroperbenzoico (40 mg) y permanganato de sodio (45 mg) adicionales, y la reacción se agitó durante 1 hora, después se añadieron ácido 3-cloroperbenzoico (40 mg) y permanganato de sodio (45 mg) adicionales, y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se cargó en una columna SCX-2, se lavó con metanol, y el material deseado se eliminó con amoniaco 7N en metanol. El material deseado se aisló como un sólido blanco (17 mg).

20

Espectro RMN: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 2,96 (6H, s), 3,18 (1H, d), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,79 (1H, d), 3,98–4,01 (1H, m), 4,17 (1H, s), 4,46 (1H, d), 4,74 (2H, s), 5,10 (2H, d), 6,82 (1H, s), 7,59–7,61 (2H, m), 8,21–8,23 (2H, m), 8,49 (1H, s)

25

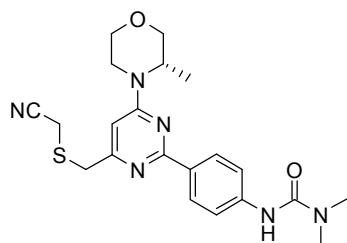
Espectro de masa: M+H⁺ 459.

Prueba (a): 2,1 µM.

A continuación se describe la preparación de 3-[4-[4-(cianometilsulfanilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-1,1-dimetil-urea.

30

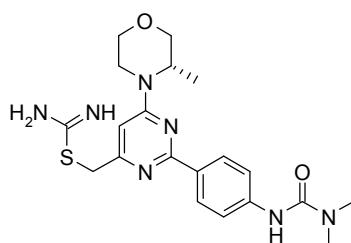
3-[4-[4-(Cianometilsulfanilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-1,1-dimetil-urea



Se disolvió 3-[4-[4-(carbamimidioilsulfanilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-1,1-dimetil-urea (0,38 mmoles) en DMF (2 ml). Se trató con bromoacetonitrilo (0,030 ml) y después con hidróxido de sodio (61 mg) en agua (1 ml) y se agitó a RT durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró *a vacío*, y el residuo se cargó en una columna SCX-2, se lavó con metanol y el material deseado se eliminó con amoniaco 7N en metanol. El material deseado se aisló y se usó sin cromatografía adicional.

Espectro de masa: M+H⁺ 427.

3-[4-[4-(Carbamimidioilsulfanilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-1,1-dimetil-urea

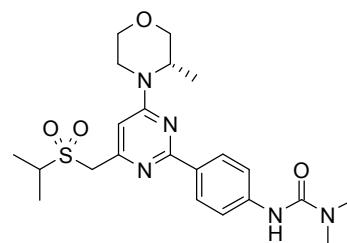


Se disolvió 3-[4-[4-(hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-1,1-dimetil-urea (140 mg) en DCM (5 ml) y trietilamina (0,079 ml), y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,044 ml), y la reacción se agitó durante 15 minutos a RT. El disolvente se eliminó a presión reducida y se reemplazó con etanol (5 ml), y después se añadió tiourea (32 mg). La reacción se calentó después hasta 70°C durante 30 minutos, después se dejó enfriar y se concentró *a vacío* para dar el material deseado que se usó sin purificación adicional.

Espectro de masa: M+H⁺ 430.

Ejemplo 14:

1,1-Dimetil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfanilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea



Se disolvió 1,1-dimetil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfanilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea (163 mg) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (75%) (79 mg) seguido inmediatamente por permanganato de sodio (92 mg). La reacción se dejó agitar a RT durante 2 horas, y después se añadieron ácido 3-cloroperbenzoico (20 mg) y permanganato de sodio (25 mg) adicionales. La reacción se dejó agitar durante 1 hora, después se cargó en una columna SCX-2, se lavó con metanol, y el material deseado se eliminó con amoniaco 7N en metanol. El material deseado (90 mg) se aisló como un sólido blanco.

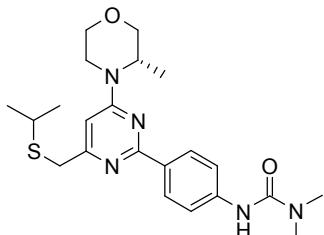
Espectro RMN: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 1,35–1,37 (6H, m), 2,95 (6H, s), 3,21–3,26 (2H, m), 3,47–3,54 (2H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,24 (1H, m) 4,45–4,47 (2H, m), 6,78 (1H, s), 7,58–7,61 (2H, m), 8,17–8,20 (2H, m), 8,48 (1H, s)

Espectro de masa: M+H⁺ 462.

Prueba (a): 0,42 μM.

A continuación se describe la preparación de 1,1-dimetil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfanilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea.

1,1-Dimetil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfanilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea

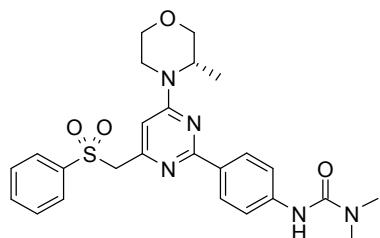


- 5 Se disolvió 3-[4-[4-(hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-1,1-dimetil-urea (140 mg) en DCM (5 ml) y trietilamina (0,079 ml), y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,044 ml), y la reacción se agitó durante 15 minutos a RT antes de concentrarla *a vacío* para dar el mesilato, que se usó sin purificación adicional. Se disolvió isopropilmercaptano (0,062 ml) en acetonitrilo (5 ml). Después se añadió DBU (0,099 ml) a la disolución y se dejó agitar a RT durante 5 minutos. El mesilato bruto anterior se suspendió en acetonitrilo (5 ml) y se añadió a la disolución de tiol. La reacción se dejó agitar a RT durante 1 hora, después se añadió DBU adicional (0,099 ml), y la reacción se agitó a RT durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró *a vacío* para dar el material deseado que se usó sin purificación adicional.
- 10

Espectro de masa: M+H⁺ 430.

Ejemplo 15:

- 15 **3-[4-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-1,1-dimetil-urea**



- 20 Se disolvió 1,1-dimetil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(fenilsulfanilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea (158 mg) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (75%) (89 mg) seguido inmediatamente por permanganato de sodio (96 mg). La reacción se dejó agitar a RT durante 16 horas, y después se añadieron ácido 3-cloroperbenzoico (20 mg) y permanganato de sodio (25 mg) adicionales. La reacción se dejó agitar durante 1 hora, después se cargó en una columna SCX-2, se lavó con metanol, y el material deseado se eliminó con amoniaco 7N en metanol. El material deseado se aisló como un sólido blanco (90 mg).

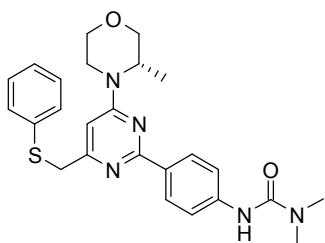
- 25 Espectro RMN: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, d), 2,95 (6H, s), 3,13–3,20 (1H, m), 3,44–3,51 (1H, m), 3,61–3,65 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,07 (1H, t), 4,36 (1H, s), 4,70 (2H, s), 6,62 (1H, s), 7,47–7,49 (2H, m), 7,62 (2H, t), 7,72–7,75 (1H, m), 7,79–7,84 (4H, m), 8,43 (1H, s)

Espectro de masa: M+H⁺ 496.

Prueba (a): 1 μM.

A continuación se describe la preparación de 1,1-dimetil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(fenilsulfanilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea.

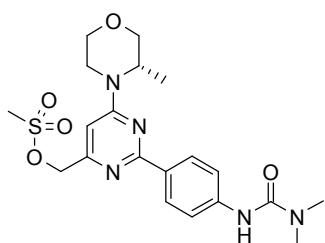
- 30 1,1-Dimetil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(fenilsulfanilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea



Se disolvió tiofenol (0,062 ml) en acetonitrilo (5 ml). Después se añadió DBU (0,141 ml) a la disolución y se dejó agitar a RT durante 5 minutos. Se suspendió 1,1-dimetil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea (154 mg) en acetonitrilo (5 ml) y se añadió al tiol. La reacción se dejó agitar a RT 1 hora, y después se concentró *a vacío* para dar el material deseado que se usó sin purificación adicional.

Espectro de masa: M+H⁺ 464.

1,1-Dimetil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea

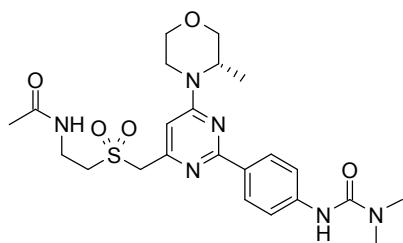


Se disolvió 3-[4-[4-(hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-1,1-dimetil-urea (384 mg) en DCM (12 ml) y trietilamina (0,216 ml), y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,121 ml), y la reacción se agitó durante 15 minutos a RT antes de concentrarla *a vacío* para dar el material deseado.

Espectro de masa: M+H⁺ 450.

Ejemplo 16:

N-[2-[[2-[4-(Dimetilcarbamoolamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilsulfoni]-etil]acetamida



Se disolvió N-[2-[[2-[4-(dimethylcarbamoyl)phenyl]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]methylsulfoni]-etil]acetamida (158 mg) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (75%) (116 mg) seguido inmediatamente por permanganato de sodio (134 mg). La reacción se dejó agitar a RT durante 1 hora, después se cargó en una columna SCX-2, se lavó con metanol, y el material deseado se eliminó con amoniaco 7N en metanol. El material deseado (84 mg) se aisló como un sólido blanco.

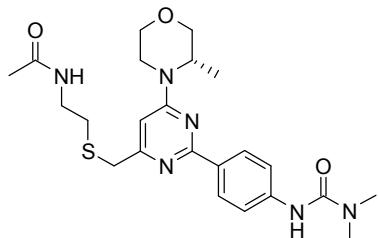
Espectro RMN: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 1,83 (3H, s), 2,96 (6H, s), 3,20–3,25 (1H, m), 3,47–3,50 (1H, m), 3,52 (2H, d), 3,57 (2H, q), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,51 (3H, m), 6,78 (1H, s), 7,58–7,61 (2H, m), 8,16–8,19 (1H, m), 8,19–8,22 (2H, m), 8,49 (1H, s)

Espectro de masa: M+H⁺ 505.

Prueba (a): 4 μM.

A continuación se describe la preparación de *N*–[2–[[2–[4–(Dimetilcarbamolamino)fenil]–6–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–4–il]metilsulfanil]etil]acetamida.

N–[2–[[2–[4–(Dimetilcarbamolamino)fenil]–6–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–4–il]metilsulfanil]etil]acetamida



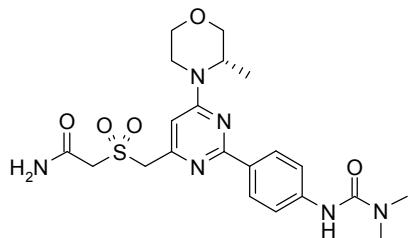
- 5 Se disolvió *N*-acetilcisteamina (0,064 ml) en acetonitrilo (5 ml). Después se añadió DBU (0,141 ml) a la disolución y se dejó agitar a RT durante 5 minutos. Se suspendió 1,1-dimetil–3–[4–[4–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonoximetil)pirimidin–2–il]fenil]urea (154 mg) en acetonitrilo (5 ml) y se añadió al tiol. La reacción se dejó agitar a RT 1 hora, y después se concentró a vacío para dar el material deseado.

Espectro de masa: M+H⁺ 473.

10

Ejemplo 17:

2–[[2–[4–(Dimetilcarbamolamino)fenil]–6–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–4–il]metilsulfanil]acetamida



- 15 Se disolvió 2–[[2–[4–(dimethylcarbamoyl)phenyl]–6–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–4–il]metilsulfanil]acetamida (158 mg) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió ácido 3–cloroperbenzoico (75%) (123 mg) seguido inmediatamente por permanganato de sodio (143 mg). La reacción se dejó agitar a RT durante 1 hora, después se cargó en una columna SCX–2, se lavó con metanol, y el material deseado se eliminó con amoniaco 7N en metanol. El material deseado (55 mg) se aisló como un sólido blanco.

20 Espectro RMN: RMN ¹H (DMSO–d₆) δ 1,25 (3H, d), 2,96 (6H, s), 3,22–3,26 (1H, m), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,27 (2H, s), 4,47 (1H, s), 4,67 (2H, s), 6,77 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,58–7,61 (2H, m), 7,79 (1H, s), 8,17–8,21 (2H, m), 8,49 (1H, s)

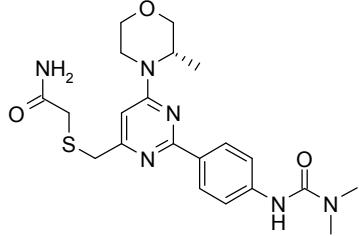
Espectro de masa: M+H⁺ 477.

Prueba (a): 1,1 μM.

A continuación se describe la preparación de 2–[[2–[4–(dimethylcarbamoyl)phenyl]–6–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–4–il]metilsulfanil]acetamida.

25

2–[[2–[4–(Dimethylcarbamoyl)phenyl]–6–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–4–il]metilsulfanil]acetamida



Se disolvió dimetil–3–[4–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonoximetil)pirimidin–2–il]fenil]urea (154 mg) en etanol (5 ml) y se añadió tiourea (29 mg). La reacción se calentó después hasta 70°C durante 30 minutos antes de concentrarla a vacío. El residuo se disolvió en DMF (2 ml) y se trató con 2–bromoacetamida (52 mg) seguido por

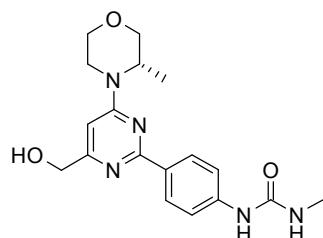
hidróxido de sodio (55 mg) en agua (1 ml) y se agitó a RT durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío, después se cargó en una columna SCX-2, se lavó con metanol, y el material deseado se eliminó con amoniaco 7N en metanol. El material deseado se usó sin purificación adicional.

Espectro de masa: M+H⁺ 445.

5

Ejemplo 18:

1-[4-[4-(Hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea



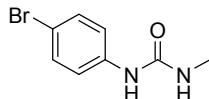
Se disolvieron 1-(4-bromofenil)-3-metil-urea (2,50 g), acetato de potasio (3,21 g), y bis(pinacolato)diboro (3,33 g) en 1,4 dioxano (120 ml). La disolución se desgasificó durante 5 minutos, después se añadió aducto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicitrropaladio(II) diclorometano (535 mg), y la reacción se calentó hasta 90°C durante 3 horas. Se añadió aducto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicitrropaladio(II) diclorometano (250 mg) adicional, y el calentamiento se continuó durante 1 hora. Se añadió aducto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicitrropaladio(II) diclorometano (250 mg) adicional, y el calentamiento se continuó durante 1 hora adicional. Se añadieron [2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol (2,66 mg), etanol (9,5 ml), disolución 2M de carbonato de sodio (27,3 ml) y aducto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicitrropaladio(II) diclorometano (535 mg), y el calentamiento se continuó durante 16 horas. La reacción se enfrió y se evaporó hasta sequedad, y después el residuo se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y agua (100 ml). Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 5% de metanol en DCM, para dar el material deseado (1,25 g) como un sólido marrón.

20 Espectro RMN: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 2,66 (3H, d), 3,18–3,23 (1H, m), 3,46–3,52 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,96–3,99 (1H, m), 4,16 (1H, d), 4,45 (2H, d), 4,49 (1H, d), 5,38 (1H, t), 6,05 (1H, q), 6,66 (1H, s), 7,46–7,48 (2H, m), 8,18–8,21 (2H, m), 8,69 (1H, s)

Espectro de masa: M+H⁺ 358.

Prueba (a): 0,12 μM.
25 A continuación se describe la preparación de 1-(4-bromofenil)-3-metil-urea.

1-(4-Bromofenil)-3-metil-urea



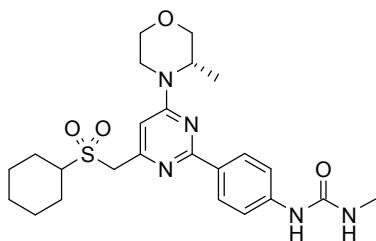
30 Se disolvió isocianato de 4-bromofenilo (2,50 g) en THF (75 ml). Se añadió metilamina (2,0M en THF, 75 ml) a la disolución y se agitó a RT durante 1 hora. La reacción se filtró y se sometió a vacío hasta sequedad. El material bruto se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 5% de metanol en DCM, para dar el material deseado (2,65 g) como un sólido blanco.

Espectro RMN: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,64 (3H, d), 6,03 (1H, d), 7,37 (4H, s), 8,61 (1H, s)

Espectro de masa: M+H⁺ 229.

Ejemplo 19:

35 **1-[4-[4-(Ciclohexilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea**



Se disolvió 1-[4-[4-(cyclohexylsulfanil)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-methyl-urea (0,35 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (75%) (121 mg) a la disolución seguido inmediatamente por permanganato de sodio (140 mg), y las reacciones se agitaron a RT durante 1 hora. Se añadieron ácido 3-cloroperbenzoico (75%) (121 mg) y permanganato de sodio (140 mg) adicionales, y las reacciones se dejaron agitar a RT durante 1 hora. Se añadieron ácido 3-cloroperbenzoico (75%) (121 mg) y permanganato de sodio (140 mg) adicionales, y las reacciones se dejaron agitar a RT durante otra hora, y después se cargaron en una columna SCX-3. La columna se lavó con metanol, y el material deseado se eliminó con amoniaco 7N en metanol. El material bruto se purificó mediante HPLC prep. (básica) para dar el material deseado (74 mg) como un sólido blanco.

Especro RMN: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,18–1,32 (7H, m), 1,42 (1H, d), 1,48 (1H, d), 1,68 (1H, d), 1,89 (2H, d), 2,25 (3H, d), 2,32–2,34 (1H, m), 2,66 (3H, d), 3,46–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,43 (3H, s), 6,08 (1H, t), 6,77 (1H, s), 7,50–7,52 (2H, m), 8,19–8,21 (2H, m)

Especro de masa: M+H⁺ 488.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga a partir de los sulfuros apropiados.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺
19a		1-[4-[4-(bencenosulfonil)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-methyl-urea	482
19b		1-[4-[4-[4-(4-fluorofenil)sulfonil]metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-methyl-urea	500
19c		N-[4-[[2-[4-(methylcarbamoyl)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilsulfonil]fenil]acetamida	539
19d		3-methyl-1-[4-[4-(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-sulfonil)metil]pirimidin-2-il]fenil]-urea	448

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+
19e		1-[4-[4-(2-hidroxietilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea	450
19f		3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(pyridin-4-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	483

Ejemplo 19a: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,18 (3H, d), 2,66 (3H, q), 3,11–3,19 (1H, m), 3,43–3,50 (1H, m), 3,60–3,63 (1H, m), 3,75 (1H, d), 3,94–3,98 (1H, m), 4,08 (1H, d), 4,35 (1H, s), 4,69 (2H, s), 6,04 (1H, q), 6,59 (1H, s), 7,36–7,38 (2H, m), 7,61 (2H, t), 7,71–7,75 (1H, m), 7,79–7,81 (3H, m), 7,82 (1H, s), 8,69 (1H, s)

5 **Ejemplo 19b:** RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, d), 2,66 (3H, d), 3,14–3,21 (1H, m), 3,45–3,51 (1H, m), 3,61–3,65 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,11 (1H, d), 4,37 (1H, s), 4,71 (2H, s), 6,04 (1H, q), 6,64 (1H, s), 7,37–7,41 (2H, m), 7,43–7,48 (2H, m), 7,77–7,80 (2H, m), 7,85–7,89 (2H, m), 8,71 (1H, s)

10 **Ejemplo 19c:** RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,18 (3H, d), 2,13 (3H, s), 2,60–2,61 (3H, m), 2,67 (3H, q), 2,68 (1H, s), 3,44–3,49 (1H, m), 4,08 (1H, d), 4,35 (1H, s), 4,60 (2H, s), 6,05 (1H, q), 6,54 (1H, s), 7,37–7,39 (2H, m), 7,70 (2H, d), 7,77 (2H, d), 7,82 (2H, d), 8,68 (1H, s), 10,37 (1H, s)

Ejemplo 19d: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,35–1,37 (7H, m), 2,66–2,69 (3H, m), 3,21–3,25 (1H, m), 3,47–3,54 (2H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,46 (3H, s), 6,08 (1H, q), 6,77 (1H, s), 7,49–7,51 (2H, m), 8,17–8,19 (2H, m), 8,73 (1H, s)

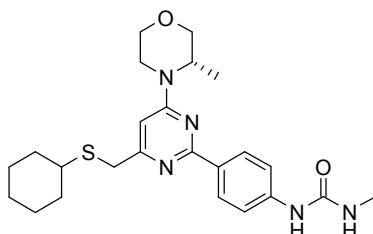
15 **Ejemplo 19c:** RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 2,66 (2H, s), 2,68 (2H, q), 3,21–3,26 (1H, m), 3,51 (3H, t), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,89–3,94 (2H, m), 3,97–4,01 (1H, m), 4,50 (3H, s), 5,18 (1H, t), 6,07 (1H, d), 6,76 (1H, s), 7,49–7,51 (2H, m), 8,20–8,22 (2H, m), 8,74 (1H, s)

Ejemplo 19f: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,20–1,25 (3H, m), 2,66 (3H, t), 3,15–3,21 (1H, m), 3,45–3,51 (1H, m), 3,61–3,65 (1H, m), 3,77 (1H, t), 3,95–3,99 (1H, m), 4,11 (1H, d), 4,39 (1H, s), 4,87 (2H, s), 6,05 (1H, q), 6,71 (1H, s), 7,35–7,37 (2H, m), 7,64–7,66 (2H, m), 7,81–7,82 (2H, m), 8,70 (1H, d), 8,90 (1H, d), 8,91 (1H, s)

20 Prueba (a): Ejemplo (19) 0,25 μM; Ejemplo (19a) 0,0047 μM; Ejemplo (19b) 0,033 μM; Ejemplo (19c) 0,022 μM; Ejemplo (19d) 0,066 μM; Ejemplo (19e) 0,011 μM; Ejemplo (19f) 0,027 μM.

A continuación se describe la preparación de 1-[4-[4-(ciclohexilsulfanilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea.

1-[4-[4-(Ciclohexilsulfanilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea



25

Se disolvió ciclohexanol (0,61 mmoles) en acetonitrilo (4 ml). Después se añadió DBU (0,050 ml), y la disolución se dejó agitar a RT durante 5 minutos. Se disolvió 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximétile)pirimidin-2-il]fenil]urea (151 mg) en acetonitrilo (2 ml) y se añadió DBU (0,054 ml), y las reacciones se agitaron a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el material deseado que se usó sin purificación adicional.

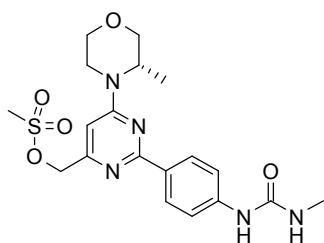
30

Los siguientes sulfuros se obtuvieron de una manera análoga a partir de 3-metil-1-[4-[*(3S)-3-metilmorfolin-4-il*]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenilurea y el tiol apropiado.

Estructura	NOMBRE
	3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(fenilsulfanilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea
	1-[4-[4-[(4-fluorophenyl)sulfanil]metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil-3-methylurea
	<i>N</i> -[4-[2-[4-(methylcarbamoyl)phenyl]sulfanil]metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]phenylacetamide
	3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ylsulfanil)metil]pirimidin-2-il]phenylurea
	1-[4-[4-(2-hydroxyethylsulfanil)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]phenyl-3-methylurea
	3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(pyridin-4-ylsulfanil)metil]pirimidin-2-il]phenylurea

5 A continuación se describe la preparación de 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]urea.

3-Metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]urea



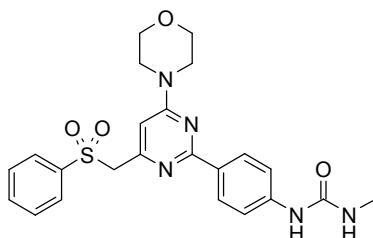
Se disolvió parcialmente 1-[4-[4-(hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea (1,24 g) en DCM (30 ml) y trietilamina (0,724 ml), y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,405 ml), y la reacción se agitó durante 15 minutos a RT, y después se concentró a vacío para dar el material deseado.

5

Espectro de masa: M+H⁺ 436.

Ejemplo 20:

3-[4-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]-1-metil-urea



10 Se disolvió (4-{4-morfolin-4-il-6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidin-2-il}fenil)carbamato de fenilo (250 mg, 0,45 mmoles) en DMF (5 ml). Se añadió trietilamina (0,188 ml, 1,35 mmoles) seguido por metilamina (2M en THF, 1,1 ml), y la disolución se calentó a 50°C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a vacío. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en sílice, eluyendo con 0–5% de metanol en DCM para dar el material deseado como un sólido blanco (120 mg).

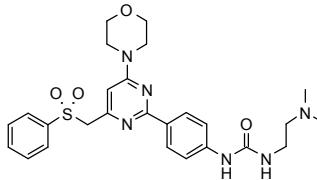
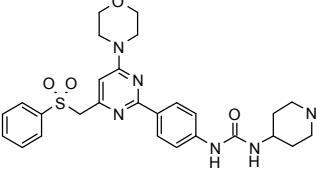
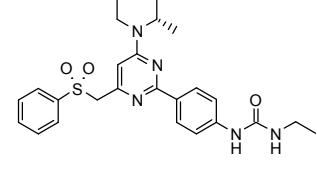
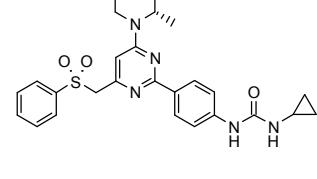
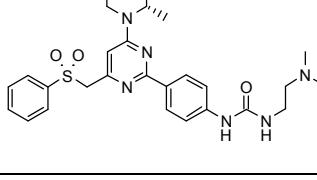
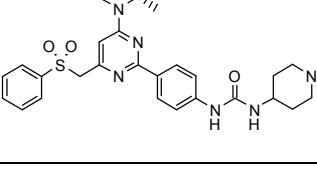
15 Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 2,66 (d, 3H), 3,63 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 6,05 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,63 (t, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,80 (m, 3H), 8,69 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH⁺ 468, tiempo de retención 1,76 min., Método Básico 5 min.

Los compuestos mostrados en la tabla se prepararon de una manera análoga a N'-(4-{4-morfolin-4-il-6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidin-2-il}fenil)urea, haciendo reaccionar la amina apropiada con el carbamato de apropiado y mediante purificación mediante cromatografía en sílice o mediante HPLC preparativa.

20

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
20a		3-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]-1-ethyl-urea	482	1,98
20b		1-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]-3-ciclopropil-urea	494	1,92

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
20c		3-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]-1-(2-dimetilaminoetil)urea	525	1,98
20d		3-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]-1-(1-metil-4-piperidil)urea	551	1,93
20e		3-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]-1-(2-metoxietil)urea	512	1,77
20f		3-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-1-etil-urea	496	2,06
20g		1-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-ciclopropilurea	508	2,08
20h		1-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-dimetilaminoetil)urea	539	1,94
20i		1-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(1-metil-4-piperidil)urea	565	1,94

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
20j		1-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-metoxietil)urea	526	1,98
20k		3-metil-1-[4-[4-morfolin-4-il-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	434	1,47
20l		1-etil-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	448	1,61
20m		3-ciclopropil-1-[4-[4-morfolin-4-il-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	460	1,63
20n		3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-morfolin-4-il-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	491	1,59
20o		3-(1-metil-4-piperidil)-1-[4-[4-morfolin-4-il-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	517	1,61
20p		3-(2-metoxietil)-1-[4-[4-morfolin-4-il-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	478	1,53

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
20q		1-ethyl-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]-6-(propan-2-ylsulfonil)methyl]pirimidin-2-yl]phenylurea	462	1,75
20r		3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]-6-(propan-2-ylsulfonil)methyl]pirimidin-2-yl]phenylurea	474	1,77
20s		3-(2-dimetilaminoethyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]-6-(propan-2-ylsulfonil)methyl]pirimidin-2-yl]phenylurea	505	1,76
20t		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]-6-(propan-2-ylsulfonil)methyl]pirimidin-2-yl]phenyl]-3-(1-methyl-4-piperidil)urea	531	1,77
20u		3-(2-metoxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]-6-(propan-2-ylsulfonil)methyl]pirimidin-2-yl]phenylurea	492	1,67

Ejemplo 20a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,00 (t, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,56 (s, 4H), 3,63 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 6,07 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,55 (t, 2H), 7,71 (m, 5H), 8,54 (s, 1H)

Ejemplo 20b: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,42 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,71 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 6,41 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,63 (t, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,81 (m, 4H), 8,49 (s, 1H)

Ejemplo 20c: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 2,20 (s, 6H), 2,38 (t, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,63 (s, 4H), 3,70 (s, 4H), 4,69 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,62 (t, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,81 (t, 4H), 8,87 (s, 1H)

Ejemplo 20d: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,49 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,63 (s, 4H), 3,70 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 6,46 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,63 (t, 2H), 7,74 (t, 2H), 7,81 (m, 3H), 8,76 (s, 1H)

Ejemplo 20e: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 3,27 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 3,63 (s, 4H), 3,71 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 6,25 (t, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,62 (t, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,81 (m, 4H), 8,73 (s, 1H)

Ejemplo 20f: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (t, 3H), 1,25 (d, 3H), 3,12 (m, 3H), 3,47 (t, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 6,14 (t, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,62 (t, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,81 (m, 4H), 8,62 (s, 1H)

Ejemplo 20g: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,42 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,20 (d, 3H), 2,55 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,09 (d, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,63 (t, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,82 (m, 4H), 8,49 (s, 1H)

Ejemplo 20h: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (d, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,40 (t, 2H), 3,21 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 6,21 (t, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,62 (t, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 8,90 (s, 1H)

Ejemplo 20i: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (d, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,02 (t, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,65 (t, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,81 (m, 4H), 8,52 (s, 1H)

Ejemplo 20j: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (d, 3H), 3,15 (t, 1H), 3,29 (m, 5H), 3,40 (t, 2H), 3,47 (t, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 6,25 (t, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,62 (t, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,82 (d, 4H), 8,73 (s, 1H)

Ejemplo 20k: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (d, 6H), 2,66 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,72 (s, 8H), 4,47 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 8,18 (d, 2H), 8,76 (s, 1H)

Ejemplo 20l: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (t, 3H), 1,35 (d, 6H), 3,12 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,72 (s, 8H), 4,47 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 8,18 (d, 2H), 8,68 (s, 1H)

Ejemplo 20m: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,42 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,38 (d, 6H), 2,56 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,72 (s, 8H), 4,46 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 8,19 (d, 2H), 8,55 (s, 1H)

Ejemplo 20n: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (d, 6H), 2,85 (d, 6H), 3,20 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,72 (s, 8H), 4,46 (s, 2H), 6,56 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 8,21 (d, 2H), 9,10 (s, 1H)

Ejemplo 20o: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (d, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,97 (d, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,78 (s, 2H), 3,16 (d, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,72 (s, 8H), 4,46 (s, 2H), 6,44 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 8,65 (s, 1H)

Ejemplo 20p: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,38 (d, 6H), 3,28 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,72 (s, 8H), 4,46 (s, 2H), 6,28 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 8,77 (s, 1H)

Ejemplo 20q: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (t, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,36 (m, 6H), 3,13 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,46 (s, 3H), 6,17 (t, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 8,18 (d, 2H), 8,65 (s, 1H)

Ejemplo 20r: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,42 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,37 (d, 6H), 2,57 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 6,44 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 8,19 (d, 2H), 8,53 (s, 1H)

Ejemplo 20s: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (d, 3H), 1,36 (m, 6H), 2,18 (s, 6H), 2,34 (t, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,06 (q, 2H), 4,17 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 6,17 (t, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 8,18 (d, 2H), 8,89 (s, 1H)

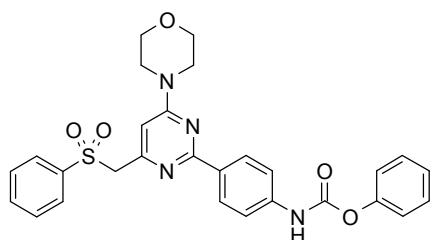
Ejemplo 20t: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (d, 3H), 1,36 (m, 6H), 1,42 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,03 (t, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,65 (d, 2H), 3,18 (d, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 8,18 (d, 2H), 8,56 (s, 1H)

Ejemplo 20u: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (d, 4H), 1,36 (m, 6H), 3,18 (d, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 6,28 (t, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 8,19 (d, 2H), 8,77 (s, 1H)

Prueba (a): Ejemplo (20) 0,043 μM ; Ejemplo (20a) 0,15 μM ; Ejemplo (20b) 0,17 μM ; Ejemplo (20c) 1 μM ; Ejemplo (20d) 1,6 μM ; Ejemplo (20e) 2,1 μM ; Ejemplo (20f) 0,035 μM ; Ejemplo (20g) 0,039 μM ; Ejemplo (20h) 0,44 μM ; Ejemplo (20i) 0,7 μM ; Ejemplo (20j) 0,75 μM ; Ejemplo (20k) 0,036 μM ; Ejemplo (20l) 0,074 μM ; Ejemplo (20m) 0,081 μM ; Ejemplo (20n) 0,86 μM ; Ejemplo (20o) 1,3 μM ; Ejemplo (20p) 0,91 μM ; Ejemplo (20q) 0,039 μM ; Ejemplo (20r) 0,094 μM ; Ejemplo (20s) 0,62 μM ; Ejemplo (20t) 0,6 μM ; Ejemplo (20u) 0,27 μM .

A continuación se describen las preparaciones de los carbamatos (4-[4-morfolin-4-il-6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidin-2-il]fenil)carbamato de fenilo, (4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidin-2-il]fenil)carbamato de fenilo, (4-[4-[(isopropilsulfonil)metil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]fenil)carbamato de fenilo, (4-[4-[(isopropilsulfonil)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil)carbamato de fenilo.

(4-[4-Morfolin-4-il-6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidin-2-il]fenil)carbamato de fenilo

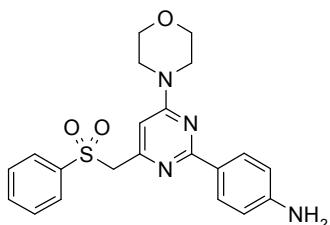


Se disolvió (4-{4-morfolin-4-il-6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidin-2-il}fenil)amina (1 g, 2,44 mmoles) en dioxano (10 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (307 mg, 3,65 mmoles), seguido por cloroformiato de fenilo (0,307 ml, 2,44 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el aceite resultante se repartió entre 10 ml de DCM y 10 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *a vacío*. El sólido color crema obtenido se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–50% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como un sólido blanco (790 mg).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 3,64 (s, 4H), 3,70 (m, 4H), 4,71 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,45 (t, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,62 (t, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,85 (m, 4H), 10,38 (s, 1H)

10 Espectro LCMS: MH+ 531, tiempo de retención 2,61 min., Método Básico 5 min.

(4-{4-Morfolin-4-il-6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidin-2-il}fenil)amina

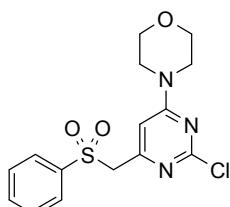


15 Se disolvió 4-{2-cloro-6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidin-4-il}morpholina (3,3 g, 9,33 mmoles) en una disolución de 18% de DMF en una mezcla de dimetoxietano:agua:etanol 7:3:2 (36 ml). Después se añadieron [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]amina (3,07 g, 13,99 mmoles), disolución 2M de carbonato de sodio (12 ml) y catalizador de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (328 mg, 0,47 mmoles), y la reacción se puso a refluro a 90°C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *a vacío*. El aceite bruto se disolvió en DCM y se filtró para eliminar el material insoluble. Un sólido beige precipitó de los filtrados, y los filtrados se filtraron nuevamente. El sólido se analizó y se encontró que era el material deseado (2,2 g).

20 Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 3,60 (m, 4H), 3,69 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,48 (d, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,74 (t, 1H), 7,82 (m, 2H)

Espectro LCMS: MH+ 411, tiempo de retención 1,70 min., Método Básico 5 min.

25 4-{2-Chloro-6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidin-4-il}morpholina

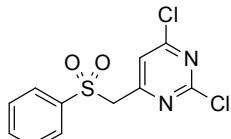


30 Se disolvió 2,4-dicloro-6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidina (6 g, 19,8 mmoles) en DCM (50 ml) y se agitó (en nitrógeno) a -5°C. Se añadió trietilamina (3,06 ml, 21,8 mmoles) para dar una disolución marrón clara. Se disolvió morfolina (1,65 ml, 19,8 mmoles) en DCM, y se añadió gota a gota manteniendo la reacción por debajo de -5°C. Despues el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó después con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *a vacío*. El material bruto se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–50% de acetato de etilo en DCM para dar el material deseado como un sólido blanco (4 g).

Especro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 3,53 (s, 4H), 3,65 (t, 4H), 4,61 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,64 (t, 2H), 7,77 (m, 3H)

Especro LCMS: MH+ 354, tiempo de retención 1,50 min., Método Básico 5 min.

2,4-dicloro-6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidina



5

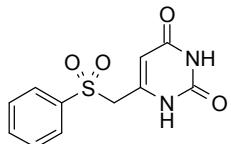
Se añadió 6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidin-2,4 (1H,3H)-diona (13,3 g, 49 mmoles) a oxicloruro de fósforo (100 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió después hasta la temperatura ambiente, y el exceso de oxicloruro de fósforo se eliminó *a vacío*. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 100 ml) y se disolvió en DCM. Esta mezcla se vertió entonces lentamente sobre hielo (1 l) y se agitó durante 20 minutos, y después se extrajo con DCM (3 x 500 ml). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y después se concentraron *a vacío* para dar el material deseado como un sólido marrón (12 g). El material se usó sin purificación adicional.

Especro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 4,97 (s, 2H), 7,65 (t, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,79 (m, 3H)

Especro LCMS: M-H 301, tiempo de retención 2,08 min., Método Básico 5 min.

15

6-[(Fenilsulfonil)metil]pirimidin-2,4 (1H,3H)-diona



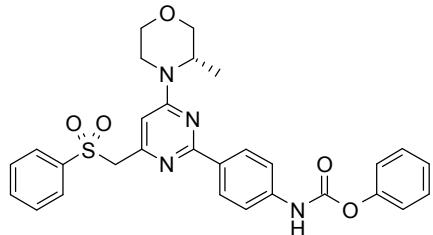
Se disolvió 6-(clorometil)-1*H*-pirimidin-2,4-diona (8 g, 50 mmoles) en DMF (200 ml), y se añadió sal sódica del ácido bencenosulfínico (9,8 g, 60 mmoles). La reacción se calentó hasta 125°C durante 2 horas, después se dejó enfriar, y la suspensión se filtró y se concentró *a vacío* para dar un sólido amarillo. El material bruto se lavó con agua (100 ml), se filtró, y después se trituró con acetonitrilo para dar el material deseado como un sólido color crema (13,2 g). El material se usó sin purificación adicional.

Especro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 4,46 (s, 2H), 7,69 (t, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,87 (m, 3H), 10,85 (s, 1H), 11,11 (s, 1H)

La 6-(clorometil)-1*H*-pirimidin-2,4-diona es un material comercialmente disponible.

25

(4-{4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidin-2-il}fenil)carbamato de fenilo

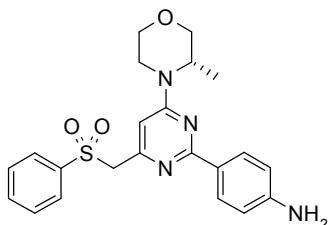


Se disolvió (4-{4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidin-2-il}fenil)amina (2 g, 4,71 mmoles) en dioxano (20 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (594 mg, 7,07 mmoles), seguido por cloroformiato de fenilo (0,593 ml, 4,71 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el aceite resultante se repartió entre 20 ml de DCM y 20 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *a vacío*. El sólido color crema obtenido se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–50% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como un sólido blanco (1,1 g).

Especro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (d, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,45 (t, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,62 (t, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 10,38 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+ 545, tiempo de retención 2,7 min., Método Básico 5 min.

(4-{4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidin-2-il}fenil)amina

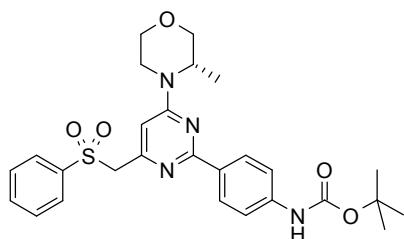


Se disolvió (4-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidin-2-il}fenil)carbamato de *terc*-butilo (3,1 g, 5,91 mmoles) en DCM (20 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (20 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a *vacío* para dar el material deseado como un sólido beige (2,5 g).

Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (d, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,67 (d, 3H), 7,65 (m, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,84 (m, 3H)

Espectro LCMS: MH+ 425, tiempo de retención 2,03 min., Método Básico 5 min.

(4-{4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidin-2-il}fenil)carbamato de *terc*-butilo

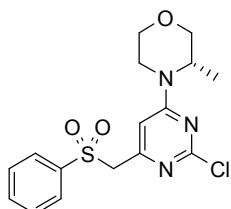


Se disolvió (3S)-4-{2-cloro-6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidin-4-il}-3-metilmorfolina (3,2 g, 8,70 mmoles) en una disolución de 18% de DMF en una mezcla de dimetoxietano:agua:etanol 7:3:2 (36 ml). Después se añadieron [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato de *terc*-butilo (4,16 g, 13,05 mmoles), disolución 2M de carbonato de sodio (8 ml) y catalizador de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (306 mg, 0,43 mmoles), y la reacción se puso a refljo a 90°C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a *vacío*. El sólido bruto se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–30% de acetato de etilo en DCM para dar el material deseado como un sólido beige (3,1 g).

Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (d, 3H), 1,49 (s, 9H), 3,16 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,82 (m, 4H), 9,49 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+ 525, tiempo de retención 2,80 min., Método Básico 5 min.

(3S)-4-{2-cloro-6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidin-4-il}-3-metilmorfolina



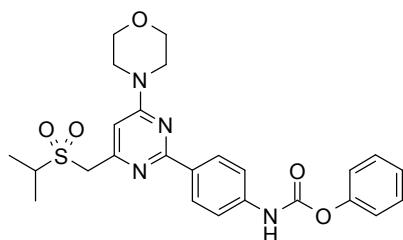
Se disolvió 2,4-dicloro-6-[(fenilsulfonil)metil]pirimidina (2,8 g, 9,24 mmoles) en DCM (20 ml) y se agitó (en nitrógeno) a -5°C. Se añadió trietilamina (1,42 ml, 10,17 mmoles) para dar una disolución marrón clara. Se disolvió (3S)-3-metilmorfolina (935 mg, 9,24 mmoles) en DCM, y se añadió gota a gota manteniendo la reacción por debajo de -5°C. Después el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó después con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *a vacío*. El material bruto se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–50% de acetato de etilo en DCM para dar el material deseado como un sólido blanco (2,6 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,15 (d, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,92 (m, 2H), 4,15 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,80 (m, 2H)

Espectro LCMS: MH+ 368, tiempo de retención 1,95 min., Método Básico 5 min.

(4-{4-[(Isopropilsulfonil)metil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}fenil)carbamato de fenilo

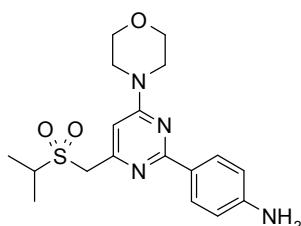


Se disolvió (4-{4-[(isopropilsulfonil)metil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}fenil)amina (1,5 g, 3,98 mmoles) en dioxano (10 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (503 mg, 5,98 mmoles), seguido por cloroformiato de fenilo (0,502 ml, 3,98 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el aceite resultante se repartió entre 10 ml de DCM y 10 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *a vacío*. El sólido color crema obtenido se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–50% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como un sólido blanco (1,5 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,30 (d, 6H), 3,45 (m, 1H), 3,65 (s, 8H), 4,40 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,38 (t, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,22 (d, 2H), 10,37 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+ 497, tiempo de retención 2,54 min., Método Básico 5 min.

(4-{4-[(Isopropilsulfonil)metil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}fenil)amina

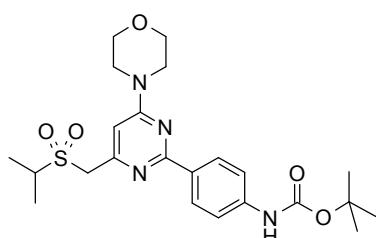


Se disolvió (4-{4-[(isopropilsulfonil)metil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}fenil)carbamato de *terc*-butilo (2,7 g, 5,67 mmoles) en DCM (20 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (20 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *a vacío* para dar el material deseado como un sólido color crema (2,1 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 (d, 6H), 3,50 (m, 1H), 3,67 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 4,41 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,60 (d, 2H), 6,70 (s, 1H), 8,03 (d, 2H)

Espectro LCMS: MH+ 377, tiempo de retención 1,61 min., Método Básico 5 min.

(4-{4-[(Isopropilsulfonil)metil]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}fenil)carbamato de *terc*-butilo

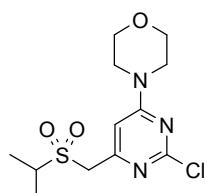


Se disolvió 4-{2-cloro-6-[*(isopropilsulfonil)metil*]pirimidin-4-il}morfolina (1,5 g, 4,69 mmoles) en una disolución de 18% de DMF en una mezcla de dimetoxietano:agua:etanol 7:3:2 (36 ml). Despues se añadieron ácido {4-[*(terc-butoxicarbonil)amino*]fenil}borónico (1,67 g, 7,04 mmoles), disolución 2M de carbonato de sodio (12 ml) y catalizador de diclorobis(*trifenilfosfina*)paladio (165 mg, 0,23 mmoles), y la reacción se puso a reflujo a 90°C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *a vacío*. El aceite bruto se disolvió en DCM y se filtró para eliminar el material insoluble. Un sólido marrón precipitó de los filtrados, y los filtrados se filtraron nuevamente. El sólido se analizó y se encontró que era el material deseado (1,9 g).

10 Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (d, 6H), 1,50 (s, 9H), 3,52 (m, 1H), 3,72 (s, 8H), 4,46 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 8,22 (d, 2H), 9,56 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+ 477, tiempo de retención 2,50 min., Método Básico 5 min.

4-{2-Cloro-6-[*(fenilsulfonil)metil*]pirimidin-4-il}morfolina

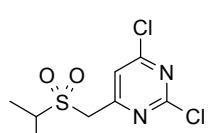


15 Se disolvió 2,4-dicloro-6-[*(isopropilsulfonil)metil*]pirimidina (2,65 g, 9,85 mmoles) en DCM (50 ml) y se agitó (en nitrógeno) a -5°C. Se añadió trietilamina (1,5 ml, 10,84 mmoles) para dar una disolución marrón clara. Se disolvió morfolina (0,86 ml, 9,85 mmoles) en DCM, y se añadió gota a gota manteniendo la reacción por debajo de -5°C. Despues el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó después con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *a vacío*. El material bruto se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–50% de acetato de etilo en DCM para dar el material deseado (2,5 g).

20 Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30 (d, 6H), 3,42 (m, 1H), 3,62 (s, 4H), 3,68 (m, 4H), 4,42 (s, 2H), 6,95 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+ 320, tiempo de retención 1,51 min., Método Básico 5 min.

25 2,4-Dicloro-6-[*(isopropiltio)metil*]pirimidina

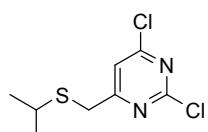


30 Se disolvió 2,4-dicloro-6-[*(isopropiltio)metil*]pirimidina (6,2 g, 26,16 mmoles) en DCM (100 ml) y se añadió en porciones ácido 3,5-diclorobencenocarboperoxoico (13,5 g, 78,4 mmoles) durante 10 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó después con bicarbonato de sodio saturado acuoso (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *a vacío* para dar un sólido color crema. La purificación mediante cromatografía en fase normal, eluyendo con 0–50% de acetato de etilo en iso-hexano dio el material deseado como un sólido color crema (5,3 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (d, 6H), 3,43 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 7,87 (s, 1H)

Espectro LCMS: M-H 267, tiempo de retención 1,64 min., Método Básico 5 min.

35 2,4-Dicloro-6-[*(isopropiltio)metil*]pirimidina



Se añadió 6-[*(isopropiltio)metil*]pirimidin-2,4 (1*H*,3*H*)-diona (8 g, 40 mmoles) a oxicloruro de fósforo (100 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió después hasta la temperatura ambiente, y el

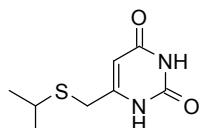
5

exceso de oxícloruro de fósforo se eliminó *a vacío*. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 100 ml) y se disolvió en DCM. Esta mezcla se vertió despacio lentamente sobre hielo (1 l) y se agitó durante 20 minutos, y después se extrajo con DCM (3 x 500 ml). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y después se concentraron *a vacío* para dar el material deseado como un aceite marrón (6,5 g). El material se usó sin purificación adicional.

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (d, 6H), 2,96 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 7,82 (s, 1H)

Espectro LCMS: Tiempo de retención 2,51 min., Método Básico 5 min.

6-[Isopropiltio]metilpirimidin-2,4 (1H,3H)-diona



10 Se disolvió 6-(clorometil)-1*H*-pirimidin-2,4-diona (8 g, 50 mmoles) en acetonitrilo (200 ml), y se añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (13 ml, 87,19 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadió isopropilmercaptano (8,1 ml, 87,19 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante unas 2 horas adicionales. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el aceite marrón resultante se disolvió en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *a vacío*. El aceite resultante se chromatografió en sílice, eluyendo con 0–10% de metanol en DCM para dar el material deseado como un sólido blanco (8 g).

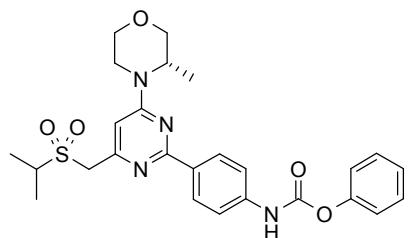
15

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (d, 6H), 2,90 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 5,49 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 10,94 (s, 1H)

Espectro LCMS: M-H 199, tiempo de retención 0,63 min., Método Básico 5 min.

20 La 6-(clorometil)-1*H*-pirimidin-2,4-diona es un material comercialmente disponible.

(4-[Isopropilsulfonil]metil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-ilfenil)carbamato de fenilo

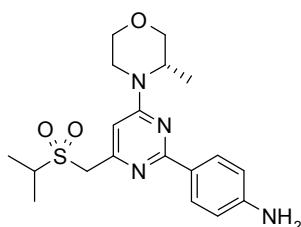


25 Se disolvió (4-[isopropilsulfonil]metil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-ilfenilamina (1,5 g, 3,84 mmoles) en dioxano (10 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (485 mg, 5,76 mmoles), seguido por cloroformiato de fenilo (0,484 ml, 3,84 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el aceite resultante se repartió entre 10 ml de DCM y 10 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *a vacío*. El sólido color crema obtenido se chromatografió en sílice, eluyendo con 0–50% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como un sólido blanco (1,8 g).

30 Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 (d, 3H), 1,30 (m, 6H), 3,17 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,38 (t, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,22 (d, 2H), 10,37 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+ 511, tiempo de retención 2,67 min., Método Básico 5 min.

(4-[Isopropilsulfonil]metil)-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-ilfenil)amina



Se disolvió (4-{4-[*(isopropilsulfonil)metil*]-6-[*(3S)-3-metilmorfolin-4-il*]pirimidin-2-il}fenil)carbamato de *terc*-butilo (3,2 g, 6,52 mmoles) en DCM (20 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (20 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para dar el material deseado como un sólido color crema (2,4 g).

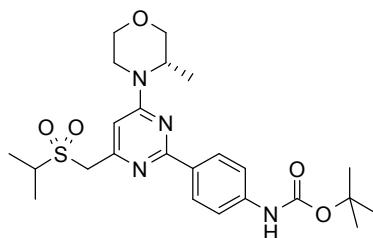
5

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (d, 3H), 1,35 (m, 6H), 3,19 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,14 (d, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 6,60 (d, 2H), 6,66 (s, 1H), 8,02 (d, 2H)

Espectro LCMS: MH+ 391, tiempo de retención 1,84 min., Método Básico 5 min.

10

(4-{4-[*(Isopropilsulfonil)metil*]-6-[*(3S)-3-metilmorfolin-4-il*]pirimidin-2-il}fenil)carbamato de *terc*-butilo



15

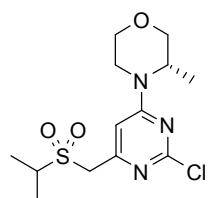
Se disolvió (3*S*)-4-{2-cloro-6-[*(isopropilsulfonil)metil*]pirimidin-4-il}-3-metilmorfolina (2,0 g, 5,99 mmoles) en una disolución de 18% de DMF en una mezcla de dimetoxietano:agua:etanol 7:3:2 (16 ml). Después se añadieron ácido {4-[*(terc*-butoxicarbonil)amino]fenil}borónico (2,13 g, 8,99 mmoles), disolución 2M de carbonato de sodio (8 ml) y catalizador de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (211 mg, 0,30 mmoles), y la reacción se puso a refljo a 90°C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El sólido color crema obtenido se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–50% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como un sólido marrón (3,2 g).

20

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (m, 6H), 1,50 (s, 9H), 3,24 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,18 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 8,21 (d, 2H), 9,55 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+ 491, tiempo de retención 2,67 min., Método Básico 5 min.

(3*S*)-4-{2-Cloro-6-[*(isopropilsulfonil)metil*]pirimidin-4-il}-3-metilmorfolina



25

Se disolvió 2,4-dicloro-6-[*(isopropilsulfonil)metil*]pirimidina (2,65 g, 9,85 mmoles) en DCM (50 ml) y se agitó (en nitrógeno) a -5°C. Se añadió trietilamina (1,5 ml, 10,84 mmoles) para dar una disolución marrón clara. Se disolvió 3*S*-3-metilmorfolina (997 mg, 9,85 mmoles) en DCM, y se añadió gota a gota manteniendo la reacción por debajo de -5°C. Despues el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó después con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–50% de acetato de etilo en DCM para dar el material deseado como un sólido blanco (2 g).

30

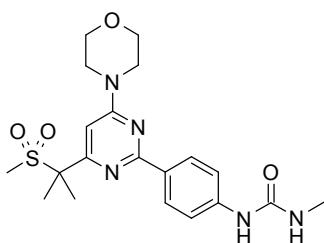
Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (d, 3H), 1,31 (d, 6H), 3,22 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 6,91 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+ 332, tiempo de retención 1,70 min., Método Básico 5 min.

35

Ejemplo 21:

3-Metil-1-[4-[4-(2-metilsulfonilpropan-2-il)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea



Se disolvió (4-{4-[1-metil-1-(metilsulfonil)ethyl]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}fenil)carbamato de fenilo (116 mg, 0,22 mmoles) en DMF (3 ml). Se añadió trietilamina (0,098 ml, 0,7 mmoles) seguido por metilamina (2M en THF, 0,6 ml, 1,17 mmoles). La mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el material deseado como un sólido blanco (54 mg).

5

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,77 (s, 6H), 2,66 (d, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,73 (s, 8H), 6,06 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,74 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+ 434, tiempo de retención 1,64 min., Método Básico 5 min.

10

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga a partir de (4-{4-[1-metil-1-(metilsulfonil)ethyl]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}fenil)carbamato de fenilo o (4-{4-[1-metil-1-(metilsulfonil)ethyl]-6-[$(3S)$ -3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}fenil)carbamato de fenilo y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)
21a		1-ethyl-3-[4-[4-(2-metilsulfonilpropan-2-il)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	448	1,78
21b		3-ciclopropil-1-[4-[4-(2-metilsulfonilpropan-2-il)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	460	1,91
21c		3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-(2-metilsulfonilpropan-2-il)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	491	1,71
21d		3-(1-metil-4-piperidil)-1-[4-[4-(2-metilsulfonilpropan-2-il)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	517	1,75

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
21e		3-(2-metoxietil)-1-[4-[4-(2-methylsulfonylpropan-2-yl)-6-morfolin-4-yl]pirimidin-2-yl]phenylurea	478	1,72
21f		3-methyl-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl]pirimidin-2-yl]phenylurea	448	1,76
21g		1-ethyl-3-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl]pirimidin-2-yl]phenylurea	462	1,92
21h		3-cyclopropyl-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl]pirimidin-2-yl]phenylurea	474	1,93
21i		3-(2-dimethylaminoethyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl]pirimidin-2-yl]phenylurea	505	1,83
21j		1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl]pirimidin-2-yl]-3-(1-methyl-4-piperidinyl)phenylurea	531	1,86
21k		3-(2-metoxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl]pirimidin-2-yl]phenylurea	492	1,84

Ejemplo 21a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (t, 3H), 1,77 (s, 6H), 3,04 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 3,73 (s, 8H), 6,15 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,66 (s, 1H)

Ejemplo 21b: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,42 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,77 (s, 6H), 2,57 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,73 (s, 8H), 6,43 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,54 (s, 1H)

Ejemplo 21c: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,77 (s, 6H), 2,18 (s, 6H), 2,34 (t, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,73 (s, 8H), 6,15 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,90 (s, 1H)

Ejemplo 21d: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40 (m, 2H), 1,77 (s, 6H), 2,03 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,73 (s, 8H), 6,18 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,57 (s, 1H)

Ejemplo 21e: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,77 (s, 6H), 3,04 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 3,73 (s, 8H), 6,26 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,79 (s, 1H)

Ejemplo 21f: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (d, 3H), 1,70 (s, 6H), 2,59 (d, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 5,99 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 8,16 (d, 2H), 8,67 (s, 1H)

Ejemplo 21g: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,00 (t, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,70 (d, 6H), 2,96 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,52 (s, 1H), 6,09 (t, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 8,16 (d, 2H), 8,59 (s, 1H)

Ejemplo 21h: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,42 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,23 (d, 3H), 1,78 (d, 6H), 2,56 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,60 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,54 (s, 1H)

Ejemplo 21i: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (d, 3H), 1,77 (d, 6H), 2,18 (s, 6H), 2,34 (t, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,19 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,59 (s, 1H), 6,16 (t, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 8,23 (d, 2H), 8,90 (s, 1H)

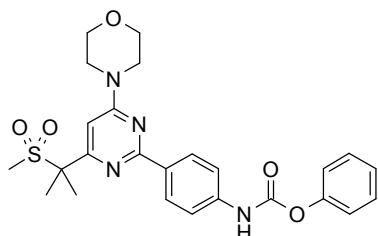
Ejemplo 21j: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (s, 3H), 1,41 (m, 2H), 1,78 (d, 6H), 1,81 (m, 2H), 2,02 (t, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,61 (s, 1H), 6,18 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 8,23 (d, 2H), 8,57 (s, 1H)

Ejemplo 21k: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (d, 3H), 1,77 (d, 6H), 3,03 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,40 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,60 (s, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,78 (s, 1H)

Prueba (a): Ejemplo (21) 0,05 μM ; Ejemplo (21a) 0,73 μM ; Ejemplo (21b) 0,36 μM ; Ejemplo (21c) 0,48 μM ; Ejemplo (21d) 0,27 μM ; Ejemplo (21e) 1 μM ; Ejemplo (21f) 0,017 μM ; Ejemplo (21g) 0,02 μM ; Ejemplo (21h) 0,028 μM ; Ejemplo (21i) 0,076 μM ; Ejemplo (21j) 0,51 μM ; Ejemplo (21k) 0,31 μM .

A continuación se describen las preparaciones de (4-{4-[1-metil-1-(metilsulfonil)ethyl]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}fenil)carbamato de fenilo y (4-{4-[1-metil-1-(metilsulfonil)ethyl]-6-[{(3S)-3-metilmorfolin-4-il}pirimidin-2-il}fenil)carbamato de fenilo.

(4-{4-[1-metil-1-(metilsulfonil)ethyl]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}fenil)carbamato de fenilo

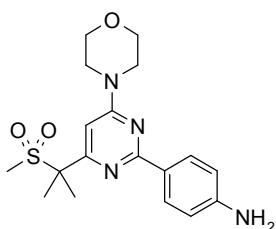


Se disolvió (4-{4-[1-metil-1-(metilsulfonil)ethyl]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}fenil)amina (1,5 g, 3,98 mmoles) en dioxano (15 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (503 mg, 5,98 mmoles), seguido por cloroformiato de fenilo (0,502 ml, 3,98 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío, y el aceite resultante se repartió entre 20 ml de DCM y 20 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El sólido color crema obtenido se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–50% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como un sólido blanco (700 mg).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (d, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,45 (t, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,62 (t, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 10,38 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+ 545, tiempo de retención 2,7 min., Método Básico 5 min.

(4-{4-[1-Metil-1-(metilsulfonil)ethyl]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il}fenil)amina

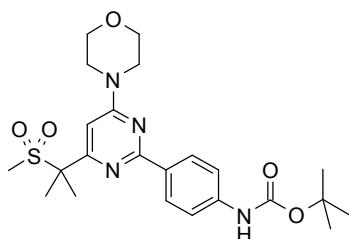


Se disolvió (4-{4-[1-metil-1-(metilsulfonil)ethyl]-6-morfolin-4-il}pyrimidin-2-yl)carbamato de *terc*-butilo (2,6 g, 5,46 mmoles) en DCM (20 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (20 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para dar el material deseado como un sólido color crema (2,1 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,75 (s, 6H), 3,03 (s, 3H), 3,71 (s, 8H), 5,56 (s, 2H), 6,61 (d, 2H), 6,69 (s, 1H), 8,07 (d, 2H)

Espectro LCMS: MH+ 377, tiempo de retención 1,84 min., Método Básico 5 min.

10 (4-{4-[1-Metil-1-(metilsulfonil)ethyl]-6-morfolin-4-il}pyrimidin-2-yl)carbamato de *terc*-butilo

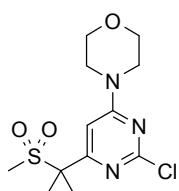


Se disolvió (3*S*)-4-{2-cloro-6-[1-metil-1-(metilsulfonil)ethyl]pirimidin-4-il}-3-metilmorfolina (1,75 g, 5,47 mmoles) en una disolución de 18% de DMF en una mezcla de dimetoxietano:agua:etanol 7:3:2 (18 ml). Después se añadieron [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato de *terc*-butilo (2,62 g, 8,2 mmoles), disolución 2M de carbonato de sodio (8 ml) y catalizador de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (192 mg, 0,27 mmoles), y la reacción se puso a refluo a 90°C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El sólido bruto se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–30% de acetato de etilo en DCM para dar el material deseado como un sólido blanco (2,6 g).

20 Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,50 (s, 9H), 1,77 (s, 6H), 3,04 (s, 3H), 3,73 (s, 8H), 6,80 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 8,26 (d, 2H), 9,54 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+ 477, tiempo de retención 2,66 min., Método Básico 5 min.

4-{2-Cloro-6-[1-metil-1-(metilsulfonil)ethyl]pirimidin-4-il}morfolina

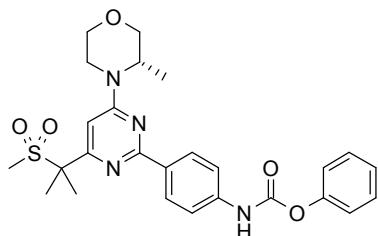


25 Se disolvió 4-{2-chloro-6-[(metilsulfonil)methyl]pyrimidin-4-il}morfolina (2,9 g, 9,94 mmoles) en DMF (20 ml), y la reacción se enfrió hasta -5°C. Se añadió t-butóxido de sodio (956 mg, 9,94 mmoles) a la reacción, seguido por yodometano (0,6 ml, 9,94 mmoles), manteniendo la temperatura a -5°C. Después se añadieron un segundo equivalente de t-butóxido de sodio (956 mg, 9,94 mmoles) y yodometano (0,6 ml, 9,94 mmoles), y la reacción se agitó a -5°C durante 1 hora, y después a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió DCM (20 ml), y la reacción se lavó con HCl acuoso 2M (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El sólido bruto se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–50% de acetato de etilo en DCM para dar el material deseado como un sólido blanco (1,7 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,68 (s, 6H), 2,99 (s, 3H), 3,67 (s, 8H), 6,91 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+ 320, tiempo de retención 1,67 min., Método Básico 5 min.

(4-[4-[1-Metil-1-(metilsulfonil)ethyl]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil)carbamato de fenilo

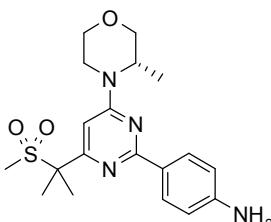


5 Se disolvió (4-[4-[1-metil-1-(metilsulfonil)ethyl]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil)amina (3,6 g, 8,77 mmoles) en dioxano (20 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (1,1 g, 13,15 mmoles), seguido por cloroformato de fenilo (1,1 ml, 8,77 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío, y el aceite resultante se repartió entre 20 ml de DCM y 20 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El sólido color crema obtenido se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–50% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como un sólido blanco (2 g).

10 Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,24 (d, 3H), 1,78 (d, 6H), 3,04 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,61 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,64 (d, 2H), 8,34 (d, 2H), 10,43 (s, 1H)

Espectro LCMS: MH+ 511, tiempo de retención 2,7 min., Método Básico 5 min.

(4-[4-[1-Metil-1-(metilsulfonil)ethyl]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil)amina



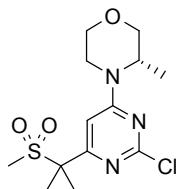
15

Se disolvió (3S)-4-[2-cloro-6-[1-metil-1-(metilsulfonil)ethyl]pirimidin-4-il]-3-metilmorfolina (2,2 g, 6,59 mmoles) en una disolución de 18% de DMF en una mezcla de dimetoxietano:agua:etanol 7:3:2 (18 ml). Despues se añadieron [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]amina (2,17 g, 9,89 mmoles), disolución 2M de carbonato de sodio (8 ml) y catalizador de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (232 mg, 0,33 mmoles), y la reacción se puso a refluo a 90°C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El sólido bruto se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–10% de metanol en DCM para dar el material deseado como un aceite marrón (3,6 g).

Espectro LCMS: MH+ 389, tiempo de retención 1,00 min., Método Básico 5 min.

25

(3S)-4-[2-Cloro-6-[1-metil-1-(metilsulfonil)ethyl]pirimidin-4-il]-3-metilmorfolina



30

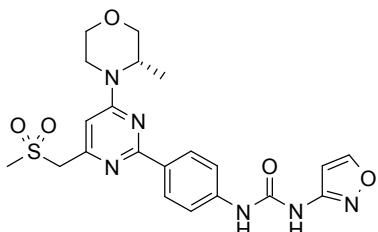
Se disolvió (3S)-4-[2-cloro-6-[1-metil-1-(metilsulfonil)ethyl]pirimidin-4-il]-3-metilmorfolina (2,1 g, 6,87 mmoles) en DMF (20 ml), y la reacción se enfrió hasta -5°C. Se añadió t-butóxido de sodio (650 mg, 6,87 mmoles) a la reacción, seguido por yodometano (0,4 ml, 6,87 mmoles), manteniendo la temperatura a -5°C. Despues se añadieron un segundo equivalente de t-butóxido de sodio (650 mg, 6,87 mmoles) y yodometano (0,4 ml, 6,87 mmoles), y la reacción se agitó a -5°C durante 1 hora, y después a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió DCM (20 ml), y la reacción se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2M (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El sólido bruto se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–50% de acetato de etilo en DCM para dar el material deseado (2,2 g).

Especro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21 (d, 3H), 1,68 (s, 6H), 2,74 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,45 (s, 1H), 6,86 (s, 1H)

Especro LCMS: MH+ 334, tiempo de retención 1,85 min., Método Básico 5 min.

Ejemplo 22:

5 1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-(1,2-oxazol-3-il)urea



Se disolvió *N*-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo (170 mg, 0,35 mmoles) en DMF (1,5 ml). Se añadió trietilamina (0,147 ml, 1,06 mmoles). Se añadió 1,2-oxazol-3-amina (198 mg, 2,35 mmoles), y la reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. La reacción se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en fase inversa para dar el material deseado como un sólido blanco (81 mg).

10 Especro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,24–1,26 (3H, m), 3,21 (3H, s), 3,23–3,26 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,68 (1H, m), 3,79 (1H, d), 3,98–4,01 (1H, m), 4,17–4,20 (1H, m), 4,50 (3H, s), 6,81 (1H, s), 6,87 (1H, d), 7,58 (2H, d), 8,29 (2H, d), 8,75 (1H, d), 9,07 (1H, s), 9,62 (1H, s)

Especro LCMS: MH+ 473, Tiempo de retención 1,63 min., Método Ácido Monitor

15 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga a partir de *N*-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)
22a		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-pirimidin-2-il-urea	484	1,60
22b		1-(2,6-dimetilfenil)-3-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-(6-oxo-1H-piridin-2-il)urea	510	1,98
22c		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-(6-oxo-1H-piridin-2-il)urea	499	1,35
22d		3-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-1-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)urea	487	1,72

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
22e		3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]phenyl]-1-(5-methyl-1,2-oxazol-4-yl)urea	487	1,46
22f		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]phenyl]-3-(1-methyl-1,2-oxazol-4-yl)urea	486	1,27
22g		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]phenyl]-3-(2-oxo-1H-pyridin-4-yl)urea	499	1,21
22h		3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]phenyl]-1-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)urea	514	1,29
22i		1-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]phenyl]urea	500	1,21

Ejemplo 22a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (3H, d), 3,22 (3H, s), 3,24–3,26 (1H, m), 3,48–3,55 (1H, m), 3,65–3,68 (1H, m), 3,79 (1H, d), 3,98–4,02 (1H, m), 4,20 (1H, d), 4,51 (3H, s), 6,82 (1H, s), 7,16 (1H, t), 7,71–7,73 (2H, m), 8,30–8,33 (2H, m), 8,70 (2H, d), 10,21 (1H, s), 11,63 (1H, s)

5 **Ejemplo 22b:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24–1,26 (3H, m), 2,23 (6H, s), 3,21 (3H, s), 3,23 (1H, d), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,17–4,20 (1H, m), 4,49 (3H, s), 6,79 (1H, s), 7,08 (3H, d), 7,55–7,59 (2H, m), 7,78 (1H, s), 8,23–8,27 (2H, m), 9,00 (1H, s)

10 **Ejemplo 22c:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (3H, d), 3,22 (3H, s), 3,24 (1H, d), 3,48–3,55 (1H, m), 3,64–3,68 (1H, m), 3,79 (1H, d), 3,98–4,02 (1H, m), 4,19 (1H, d), 4,51 (3H, s), 6,24 (1H, d), 6,81 (1H, s), 7,56 (1H, t), 7,70 (2H, d), 8,28–8,30 (2H, m), 9,28 (1H, s)

15 **Ejemplo 22d:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 2,38 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,23 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,68 (1H, m), 3,79 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,50 (3H, s), 6,57 (1H, d), 6,81 (1H, s), 7,56 (2H, d), 8,27–8,29 (2H, m), 9,05 (1H, d), 9,46 (1H, s)

20 **Ejemplo 22e:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 2,37 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,22–3,26 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,18 (1H, s), 4,49 (3H, s), 6,80 (1H, s), 7,55–7,58 (2H, m), 8,18 (1H, s), 8,25–8,27 (2H, m), 8,67 (1H, d), 8,99 (1H, s)

25 **Ejemplo 22f:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,22–3,26 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,77–3,30 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,97–4,01 (1H, m), 4,18 (1H, s), 4,49 (3H, s), 6,79 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,53–7,57 (2H, m), 7,76 (1H, s), 8,23–8,26 (2H, m), 8,39 (1H, s), 8,84 (1H, s)

Ejemplo 22g: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,23–3,26 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,68 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,50 (3H, s), 6,25–6,27 (1H, m), 6,46 (1H, d), 6,81 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,55–7,57 (2H, m), 8,27–8,29 (2H, m), 8,92 (1H, s), 9,05 (1H, s), 11,04 (1H, s)

Ejemplo 22h: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 (3H, d), 2,01 (3H, s), 2,10 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,25 (1H, d), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64 (3H, s), 3,66–3,70 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,49 (3H, s), 6,78 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,53–7,57 (2H, m), 8,22–8,24 (2H, m), 8,80 (1H, s)

Ejemplo 22i: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 (3H, d), 2,03 (3H, s), 2,09 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,25 (1H, d), 3,47–3,54 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,49 (3H, s), 6,78 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,55 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,81 (1H, s), 12,04 (1H, s)

Prueba (a): Ejemplo (22a) 0,06 μM ; Ejemplo (22b) 1,6 μM ; Ejemplo (22d) 0,0048 μM ; Ejemplo (22e) 0,56 μM ; Ejemplo (22f) 0,091 μM ; Ejemplo (22g) 0,0045 μM ; Ejemplo (22h) 1,5 μM ; Ejemplo (22i) 4,3 μM .

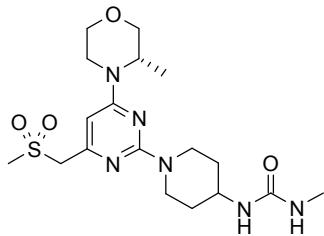
Prueba (c): Ejemplo (22c) 0,21 μM .

La preparación de *N*–[4–[4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonilmethyl)pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo se describió anteriormente.

15

Ejemplo 23:

3–Metil–1–[1–[4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonilmethyl)pirimidin–2–il]–4–piperidil]urea



Se disolvió *N*–[1–[4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonilmethyl)pirimidin–2–il]–4–piperidil]carbamato de fenilo (220 mg, 0,45 mmoles) en DMF (3 ml). Se añadió trietilamina (0,188 ml, 1,35 mmoles), seguido por metilamina 2M en THF (1,2 ml, 2,25 mmoles). La mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en fase normal usando un gradiente de 0–6% de metanol en DCM para dar un aceite que, después de la trituración con éter dietílico, dio el material deseado como un sólido blanco (153 mg).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,17 (3H, d), 1,20–1,27 (2H, m), 1,77 (2H, d), 2,54 (3H, d), 2,99 (2H, d), 3,08 (1H, d), 3,12 (3H, s), 3,37–3,40 (1H, m), 3,43 (1H, d), 3,57 (1H, d), 3,71 (1H, d), 3,91 (1H, d), 3,94 (1H, d), 4,23 (2H, s), 4,26 (1H, d), 4,42 (2H, d), 5,57 (1H, q), 5,83 (1H, d), 6,14 (1H, s)

Espectro LCMS: MH+ 427, Tiempo de retención 0,85 min., Método Ácido 5 Minutos

El siguiente compuesto se preparó de manera análoga a partir de *N*–[1–[4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonilmethyl)pirimidin–2–il]–4–piperidil]carbamato de fenilo y la amina apropiada.

30

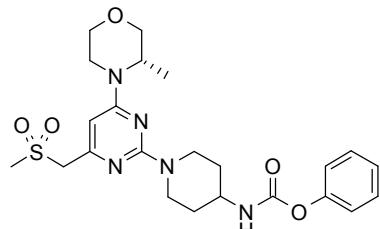
Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)	Notas
23a		1–ethyl–3–[1–[4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonilmethyl)pirimidin–2–il]–4–piperidil]urea	441	1,03	Purificada mediante cromatografía de fase inversa

Ejemplo 23a: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (3H, t), 1,13–1,18 (3H, m), 1,20–1,26 (2H, m), 1,77 (2H, d), 2,97–3,03 (4H, m), 3,05–3,10 (1H, m), 3,12 (3H, s), 3,38–3,45 (1H, m), 3,55–3,59 (1H, m), 3,63 (1H, t), 3,71 (1H, d), 3,92 (1H, d), 3,92 (1H, d), 4,23 (2H, s), 4,27 (1H, m), 4,41 (2H, d), 5,64 (1H, t), 5,77 (1H, d), 6,14 (1H, s)

Prueba (a): Ejemplo (23) 5,6 μ M; Ejemplo (23a) 3,7 μ M.

A continuación se describe la preparación de *N*-[1-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-4-piperidil]carbamato de fenilo.

N-[1-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-4-piperidil]carbamato de fenilo



5

Se disolvió 1-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-amina (500 mg, 1,35 mmoles) en dioxano (10 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (171 mg, 1,50 mmoles). Despues se añadió gota a gota durante 2 minutos cloroformiato de fenilo (0,171 ml, 1,35 mmoles). La suspensión se agitó a RT durante 3 horas. Se añadieron cloroformiato de fenilo (0,021 ml, 0,27 mmoles) y bicarbonato de sodio (21 mg, 0,12 mmoles). La agitación a temp. ambiente se continuó durante 1 hora, y la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). El agua se extrajo con una segunda porción de acetato de etilo (10 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar el material deseado como una espuma (701 mg).

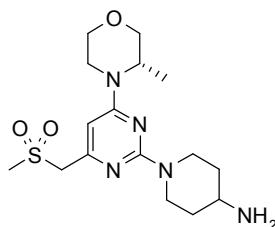
10

Espectro RMN: RMN 1 H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 (3H, d), 1,34–1,44 (2H, m), 1,86 (2H, d), 2,99 (2H, d), 3,11 (1H, d), 3,13 (3H, s), 3,40–3,46 (1H, m), 3,60 (2H, d), 3,72 (2H, d), 3,91–3,96 (2H, m), 4,25 (2H, s), 4,28 (1H, m), 4,52 (2H, d), 6,16 (1H, s), 7,10 (2H, d), 7,20 (1H, t), 7,38 (2H, t), 7,76 (1H, d)

15

Espectro LCMS: MH+ 490, Tiempo de retención 1,58 min., Método Ácido Monitor

1-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-amina



20

Se disolvió *N*-[1-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-4-piperidil]carbamato de *terc*-butilo (1,30 g, 2,77 mmoles) en metanol (10 ml). Se añadió ácido clorhídrico 4M en dioxano (10 ml). La reacción se agitó a RT durante 3 horas. Se añadió bicarbonato de sodio saturado acuoso hasta que se alcanzó pH 7, y los disolventes orgánicos se eliminaron *a vacío*. Se añadió agua (20 ml), y el producto se extrajo en acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se extrajo con una segunda porción de acetato de etilo (25 ml). Los productos orgánicos combinados se evaporaron para dar el material deseado como una espuma amarilla (1,05 g).

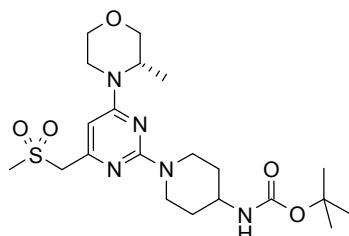
25

Espectro RMN: RMN 1 H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (3H, d), 1,69–1,73 (2H, m), 2,75–2,80 (1H, m), 2,87–2,94 (2H, m), 3,07 (1H, d), 3,11 (1H, m), 3,12 (3H, s), 3,39–3,45 (1H, m), 3,55–3,62 (1H, m), 3,69–3,73 (1H, m), 3,90–3,94 (2H, m), 4,22 (2H, s), 4,26 (1H, s), 4,43 (1H, s), 4,46 (1H, d), 6,12 (1H, s)

Espectro LCMS: MH+ 370, Tiempo de retención 0,48 min., Método Ácido Monitor

30

N-[1-[4-[(3*S*)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-4-piperidil]carbamato de *terc*-butilo



2–Cloro–4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonilmetil)pirimidina (1,00 g, 3,27 mmoles), carbonato de potasio (498 mg, 3,60 mmoles) y N–(4–piperidil)carbamato de *terc*–butilo (721 mg, 3,60 mmoles). Se añadió acetonitrilo (10 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. El acetonitrilo se evaporó para dejar un sólido blanco que se repartió entre agua (40 ml) y acetato de etilo (60 ml). Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con una segunda porción de acetato de etilo (40 ml). Los productos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad para dar el material deseado como un sólido color crema (1,32 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO–d₆) δ 1,16–1,18 (3H, m), 1,23–1,31 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,74 (2H, d), 2,91 (2H, t), 3,06–3,09 (1H, m), 3,11 (3H, s), 3,39–3,44 (1H, m), 3,49 (1H, s), 3,55–3,59 (1H, m), 3,71 (1H, d), 3,90 (1H, d), 3,94 (1H, d), 4,23 (2H, s), 4,26 (1H, d), 4,50 (2H, d), 6,14 (1H, s), 6,78 (1H, d)

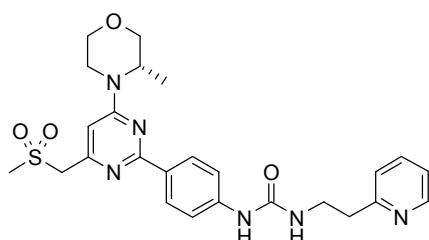
10

Espectro LCMS: MH+ 470, Tiempo de retención 1,39 min., Método Ácido Monitor

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

Ejemplo 24:

1–[4–[4–[(3S)–3–Metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonilmetil)pirimidin–2–il]fenil]–3–(2–piridin–2–iletil)urea



15

Se disolvió *N*–[4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonilmetil)pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo (242 mg, 0,50 mmoles) en DMF (1,5 ml). Se añadió trietilamina (0,209 ml, 1,50 mmoles). Se añadió 2–piridin–2–iletanamina (306 mg, 2,50 mmoles). La reacción se agitó a 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en fase inversa para dar el material deseado como un sólido blanco (239 mg).

20

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO–d₆) δ 1,24 (3H, d), 2,94 (2H, t), 3,21 (3H, s), 3,22–3,26 (1H, m), 3,48 (1H, d), 3,50–3,54 (2H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,00 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,48 (3H, s), 6,26 (1H, t), 6,77 (1H, s), 7,22–7,26 (1H, m), 7,30 (1H, d), 7,47–7,51 (2H, m), 7,71–7,75 (1H, m), 8,19–8,22 (2H, m), 8,52–8,54 (1H, m), 8,77 (1H, s)

Espectro LCMS: MH+ 511, Tiempo de retención 1,67 min., Método Básico 5 Minutos

25

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga a partir del carbamato apropiado y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)
24a		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-(pyridin-3-yletil)urea	497	1,56
24b		3-[2-(1H-imidazol-4-il)ethyl]-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	500	1,42

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
24c		3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]phenyl]-1-[(5-methyl-2-pyrazinyl)methyl]urea	512	1,52
24d		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]phenyl]-3-(2-pyridylmethyl)urea	497	1,62
24e		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]phenyl]-3-(4-pyridylmethyl)urea	497	1,55
24f		3-[(4-methoxyphenyl)methyl]-1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]phenyl]urea	526	2,04
24g		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]phenyl]-3-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]urea	500	1,50
24h		3-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]phenyl]-1-[(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)methyl]urea	501	1,73
24i		3-[(3-dimethylaminophenyl)methyl]-1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]phenyl]urea	539	2,15

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
24j		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]pyrimidin-2-yl]phenyl]-3-(1,3-tiazol-5-yl)urea	503	1,58
24k		3-methyl-1-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]pyrimidin-2-yl]pirazol-3-yl]urea	410	2,18
24l		1-ethyl-3-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]pyrimidin-2-yl]pirazol-3-yl]urea	424	2,29
24m		3-ciclopropil-1-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]pyrimidin-2-yl]pirazol-3-yl]urea	436	2,30
24n		3-metil-1-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]propan-2-yl]pyrimidin-2-yl]4-piperidil]urea	455	1,63
24o		1-ethyl-3-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]propan-2-yl]pyrimidin-2-yl]4-piperidil]urea	469	1,76
24p		3-ciclopropil-1-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonyl]propan-2-yl]pyrimidin-2-yl]4-piperidil]urea	481	1,80

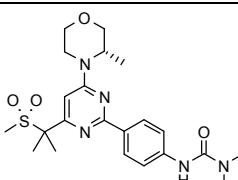
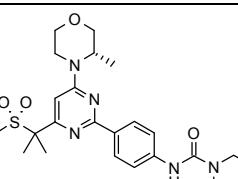
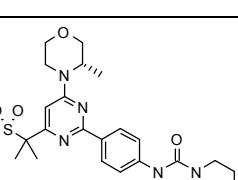
Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
24q		1-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]4-piperidil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea	535	1,69
24r		3-ciclopropil-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmethyl)pirimidin-2-il]piridin-2-il]urea	446	1,56
24s		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-(1,2-oxazol-3-il)urea	501	1,64
24t		3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]-1-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)urea	515	2,22
24u		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-pirimidin-2-il-urea	512	2,10
24v		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-(1H-pirazol-3-il)urea	500	2,05
24w		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea	510	2,40
24x		3-(6-metoxipiridin-3-il)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	541	2,14

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
24y		3-(5-fluoropiridin-2-il)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	529	2,39
24z		1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]pirimidin-2-il]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea	530	1,68
24aa		3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetyl)pirimidin-2-il]fenil]urea	446	1,38
24ab		1-[2,6-difluoro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea	484	2,44
24ac		3-[2,6-difluoro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]-1-etil-urea	498	2,56
24ad		3-ciclopropil-1-[2,6-difluoro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	510	2,58
24ae		1-[2,6-difluoro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea	564	2,46

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
24af		1-ethyl-3-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-yl)pirimidin-2-yl]urea	464	1,86
24ag		3-ciclopropil-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-yl)pirimidin-2-yl]urea	476	1,88
24ah		3-metil-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-yl)pirimidin-2-yl]urea	449	1,77
24ai		1-ethyl-3-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-yl)pirimidin-2-yl]urea	463	1,92
24aj		3-ciclopropil-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-yl)pirimidin-2-yl]urea	475	1,95
24ak		3-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-yl)pirimidin-2-yl]phenyl]-1-propyl-urea	476	1,92
24al		1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]-3-[6-(2-metilsulfonilpropan-2-yl)pirimidin-2-yl]phenyl]-3-propan-2-yl-urea	476	2,08

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
24am		3-ciclobutil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	488	2,15
24an		3-(1-hidroxi-2-metil-propan-2-il)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	506	1,88
24ao		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-(piridin-3-ilmetil)urea	525	1,83
24ap		3-[2(R)-1-hidroxipropan-2-il]-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	492	1,71
24aq		3-(ciclopropilmetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	488	2,14
24ar		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-(piridin-4-ilmetil)urea	525	1,81
24as		3-(3-hidroxipropil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	492	1,66

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
24at		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-metilpropil)urea	490	2,24
24au		3-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	514	1,76
24av		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea	528	1,93
24aw		3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]-1-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]urea	529	2,01
24ax		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-(1-piridin-3-ilmetil)urea	539	1,91
24ay		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-(1H-pirazol-3-ilmetil)urea	514	1,75
24az		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-3-il)metil]urea	528	1,84

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
24ba		1,1-dimethyl-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	462	1,87
24bb		N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]morpholina-4-carboxamida	504	1,84
24bc		4-hidroxi-N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]piperidina-1-carboxamida	518	1,68

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
24bd		3-hidroxi-N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]piperidina-1-carboxamida	518	1,75
24be		N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]azetidina-1-carboxamida	474	1,91
24bf		3-hidroxi-N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]azetidina-1-carboxamida	490	1,62
24bg		1-ciclopropil-1-metil-3-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenilurea	488	2,18
24bh		3-metil-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]pirimidin-2-il]urea	450	1,70
24bi		1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]pirimidin-2-il]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea	529	1,75
24bj		3-(2-hidroxietil)-1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]urea	478	1,61

Ejemplo 24a: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,22–3,26 (1H, m), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,35 (2H, d), 4,48 (3H, s), 6,77 (1H, t), 6,78 (1H, s), 7,35–7,38 (1H, m), 7,52 (2H, d), 7,71–7,74 (1H, m), 8,22 (2H, d), 8,46–8,47 (1H, m), 8,55 (1H, d), 8,88 (1H, s)

Ejemplo 24b: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 2,67 (2H, t), 3,21 (3H, s), 3,24 (1H, d), 3,34–3,39 (2H, m), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,00 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,48 (3H, s), 6,23 (1H, t), 6,77 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,49–7,51 (2H, m), 7,55 (1H, d), 8,21 (2H, s), 8,79 (1H, s), 11,81 (1H, s)

Ejemplo 24c: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 2,48 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,22–3,26 (1H, m), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,00 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,45 (2H, d), 4,49 (3H, s), 6,78 (1H, s), 6,85 (1H, t), 7,50–7,53 (2H, m), 8,21–8,23 (2H, m), 8,49–8,51 (2H, m), 9,01 (1H, s)

Ejemplo 24d: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,25 (1H, d), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,44 (2H, d), 4,49 (3H, s), 6,78 (1H, s), 6,84 (1H, t), 7,27–7,30 (1H, m), 7,37 (1H, d), 7,51–7,55 (2H, m), 7,76–7,80 (1H, m), 8,22 (2H, d), 8,53–8,55 (1H, m), 9,04 (1H, s)

Ejemplo 24e: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,23–3,26 (1H, m), 3,50–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97 (1H, d), 4,00–4,19 (1H, m), 4,36 (2H, d), 4,48 (2H, s), 4,49 (1H, s), 6,78 (1H, s), 6,81 (1H, t), 7,30–7,31 (2H, m), 7,51–7,55 (2H, m), 8,21–8,24 (2H, m), 8,51–8,52 (2H, m), 8,96 (1H, s)

Ejemplo 24f: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,24 (1H, d), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,25 (2H, d), 4,48–4,48 (2H, m), 6,59 (1H, t), 6,78 (1H, s), 6,89–6,92 (2H, m), 7,23–7,26 (2H, m), 7,50–7,52 (2H, m), 8,20–8,23 (2H, m), 8,76 (1H, s)

Ejemplo 24g: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 3,24 (1H, d), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,76 (1H, s), 3,79 (3H, s), 3,97–4,01 (1H, m), 4,13 (2H, d), 4,19 (1H, s), 4,48 (2H, s), 4,49 (1H, s), 6,42 (1H, t), 6,77 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,49–7,51 (2H, m), 7,59 (1H, s), 8,20–8,22 (2H, m), 8,69 (1H, s)

Ejemplo 24h: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 2,38 (3H, s), 3,25 (1H, d), 3,48–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,32 (2H, d), 4,48 (2H, s), 4,49 (1H, s), 6,16 (1H, d), 6,71 (1H, t), 6,78 (1H, s), 7,50–7,53 (2H, m), 8,21–8,24 (2H, m), 8,91 (1H, s)

Ejemplo 24i: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 2,88 (6H, s), 3,21 (3H, s), 3,25 (1H, d), 3,50–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,25 (2H, d), 4,48 (1H, d), 4,49 (2H, s), 6,59 (2H, t), 6,63 (1H, d), 6,68 (1H, d), 6,78 (1H, s), 7,14 (1H, t), 7,51 (2H, d), 8,22 (2H, d), 8,77 (1H, s)

Ejemplo 24j: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 3,21 (3H, d), 3,23–3,26 (1H, m), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,17 (1H, s), 4,49 (1H, d), 4,49 (2H, s), 4,54 (2H, d), 6,78 (1H, s), 6,80 (1H, t), 7,50–7,54 (2H, m), 7,79 (1H, d), 8,21–8,24 (2H, m), 8,87 (1H, s), 8,97 (1H, d)

Ejemplo 24k: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 2,69 (3H, d), 3,19 (1H, d), 3,25 (3H, s), 3,48 (1H, d), 3,63 (1H, d), 3,77 (1H, d), 3,96–3,99 (1H, m), 4,12 (1H, s), 4,44 (1H, m), 4,48 (2H, s), 6,49 (1H, d), 6,72 (1H, s), 6,78 (1H, s), 8,44 (1H, d), 9,30 (1H, s)

Ejemplo 24l: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,08 (3H, t), 1,25 (3H, d), 3,12–3,19 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,24 (1H, m), 3,45–3,52 (1H, m), 3,62–3,65 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,12 (1H, s), 4,45 (1H, m), 4,48 (2H, s), 6,46 (1H, d), 6,78 (1H, s), 6,89 (1H, s), 8,44 (1H, d), 9,22 (1H, s)

Ejemplo 24m: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,39–0,43 (2H, m), 0,64–0,69 (2H, m), 1,25 (3H, d), 2,56–2,60 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,25 (1H, m), 3,45–3,52 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,12 (1H, s), 4,45 (1H, s), 4,48 (2H, s), 6,47 (1H, d), 6,78 (1H, s), 7,09 (1H, s), 8,44 (1H, d), 9,16 (1H, s)

Ejemplo 24n: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (3H, d), 1,18–1,24 (2H, m), 1,64 (6H, s), 1,77 (2H, d), 2,54 (3H, d), 2,98 (3H, s), 3,02 (2H, t), 3,08–3,12 (1H, m), 3,39–3,45 (1H, m), 3,55–3,60 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,69–3,74 (1H, m), 3,90–3,93 (1H, m), 3,98 (1H, d), 4,36 (1H, d), 4,42 (2H, d), 5,57 (1H, q), 5,82 (1H, s), 6,14 (1H, s)

Ejemplo 24o: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98 (3H, t), 1,15 (3H, t), 1,20–1,27 (2H, m), 1,64 (6H, s), 1,77 (2H, d), 2,98 (4H, s), 3,00–3,02 (2H, m), 3,05 (1H, d), 3,08–3,12 (1H, m), 3,39–3,45 (1H, m), 3,55–3,60 (1H, m), 3,64 (1H, d), 3,71 (1H, d), 3,90–3,93 (1H, m), 3,99 (1H, d), 4,36 (1H, d), 4,42 (2H, d), 5,64 (1H, t), 5,76 (1H, d), 6,14 (1H, s)

Ejemplo 24p: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,29–0,33 (2H, m), 0,53–0,57 (2H, m), 1,16 (3H, d), 1,31 (2H, m), 1,64 (6H, s), 1,76 (2H, d), 2,09 (3H, s), 2,37–2,43 (1H, m), 2,75 (1H, s), 2,98 (3H, s), 2,96–3,01 (1H, m), 3,05–3,12 (1H, m), 3,39–3,45 (1H, m), 3,55–3,59 (1H, m), 3,66 (1H, t), 3,71 (1H, d), 3,90–3,93 (1H, m), 3,99 (1H, d), 4,36 (1H, d), 4,44 (2H, d), 5,72 (1H, d), 5,97 (1H, d), 6,14 (1H, s)

Ejemplo 24q: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16 (3H, d), 1,18–1,27 (2H, m), 1,64 (6H, s), 1,78 (2H, d), 2,98 (3H, s), 3,00 (1H, s), 3,03 (1H, d), 3,08–3,12 (1H, m), 3,39–3,45 (1H, m), 3,58 (1H, d), 3,65 (1H, t), 3,71 (1H, t), 3,78

(3H, s), 3,89–3,93 (1H, m), 4,00 (3H, d), 4,35 (1H, s), 4,41 (2H, d), 5,82 (1H, d), 5,89 (1H, t), 6,14 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,51 (1H, s)

Ejemplo 24r: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,47–0,50 (2H, m), 0,66–0,71 (2H, m), 1,25 (3H, d), 2,61–2,67 (1H, m), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,19 (1H, d), 4,49 (3H, d), 6,83 (1H, s), 7,54 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,48–8,51 (1H, m), 9,09 (1H, d), 9,32 (1H, s)

Ejemplo 24s: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,78 (6H, s), 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), 3,97–4,01 (1H, m), 4,25 (1H, d), 4,61 (1H, s), 6,77 (1H, s), 6,87 (1H, d), 7,58 (2H, d), 8,31 (2H, d), 8,75 (1H, d), 9,07 (1H, s), 9,61 (1H, s)

Ejemplo 24t: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,78 (6H, d), 2,38 (3H, d), 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), 3,97–4,01 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,61 (1H, d), 6,57 (1H, d), 6,77 (1H, s), 7,55–7,58 (2H, m), 8,31 (2H, d), 9,05 (1H, s), 9,46 (1H, s)

Ejemplo 24u: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,78 (6H, d), 3,04 (3H, s), 3,19–3,25 (1H, m), 3,47–3,53 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,83 (3H, s), 3,97–4,00 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,61 (1H, s), 6,76 (1H, s), 6,80 (1H, d), 7,57 (2H, d), 7,83–7,86 (1H, m), 8,21 (1H, d), 8,29 (2H, d), 8,62 (1H, s), 8,97 (1H, s)

Ejemplo 24v: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 1,79 (6H, d), 3,04 (3H, s), 3,19–3,26 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,00 (1H, m), 4,25 (1H, d), 4,63 (1H, s), 5,42 (1H, s), 5,90 (1H, d), 6,78 (1H, s), 7,84 (2H, d), 8,06 (1H, d), 8,34 (2H, d), 9,84 (1H, s)

Ejemplo 24w: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 1,78 (6H, d), 3,04 (3H, s), 3,20–3,25 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,61 (1H, s), 6,76 (1H, s), 6,99 (1H, t), 7,30 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,57 (2H, d), 8,30 (2H, d), 8,71 (1H, s), 8,91 (1H, s)

Ejemplo 24x: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 1,78 (6H, d), 3,04 (3H, s), 3,20–3,25 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,61 (1H, s), 6,76 (1H, s), 6,99 (1H, t), 7,30 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,57 (2H, d), 8,30 (2H, d), 8,71 (1H, s), 8,91 (1H, s)

Ejemplo 24y: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 1,78 (6H, d), 3,04 (3H, s), 3,19–3,26 (1H, m), 3,48–3,54 (1H, m), 3,64–3,68 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,25 (1H, d), 4,62 (1H, s), 6,77 (1H, s), 7,61 (2H, d), 7,71–7,76 (1H, m), 7,78–7,82 (1H, m), 8,29 (1H, d), 8,32 (2H, d), 9,38 (1H, s), 9,87 (1H, s)

Ejemplo 24z: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,77 (6H, s), 3,00 (3H, s), 3,02–3,23 (1H, m), 3,46–3,51 (1H, m), 3,64 (1H, d), 3,76 (1H, d), 3,80 (3H, s), 3,95–3,98 (1H, m), 4,28 (1H, m), 4,29 (2H, d), 4,63 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,63 (1H, s), 9,25 (1H, t), 9,36 (2H, s), 10,09 (1H, s)

Ejemplo 24aa: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,41–0,45 (2H, m), 0,63–0,68 (2H, m), 1,25 (3H, d), 2,53–2,59 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,25 (1H, d), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,68 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,49 (3H, s), 6,44 (1H, d), 6,78 (1H, s), 7,52 (2H, d), 8,22 (2H, d), 8,55 (1H, s)

Ejemplo 24ab: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 1,79 (6H, d), 2,66 (3H, d), 3,02 (3H, s), 3,20–3,27 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,27 (1H, d), 4,63 (1H, s), 6,27 (1H, q), 6,86 (1H, s), 7,95–8,01 (2H, m), 8,14 (1H, s)

Ejemplo 24ac: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (3H, t), 1,25 (3H, d), 1,79 (6H, d), 3,01 (3H, s), 3,09–3,15 (2H, m), 3,20–3,27 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,27 (1H, d), 4,63 (1H, s), 6,36 (1H, t), 6,85 (1H, s), 7,95–8,01 (2H, m), 8,05 (1H, s)

Ejemplo 24ad: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,43–0,47 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,25 (3H, d), 1,79 (6H, d), 2,53–2,58 (1H, m), 3,02 (3H, s), 3,20–3,27 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,27 (1H, d), 4,63 (1H, s), 6,66 (1H, d), 6,86 (1H, s), 7,97 (2H, d), 8,00 (1H, s)

Ejemplo 24ae: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 1,79 (6H, d), 3,02 (3H, s), 3,20–3,27 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,81 (3H, s), 3,97–4,01 (1H, m), 4,12 (2H, d), 4,27 (1H, d), 4,63 (1H, s), 6,63 (1H, t), 6,86 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,97–8,01 (2H, m), 8,09 (1H, s)

Ejemplo 24af: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (3H, t), 1,25 (3H, d), 1,78 (6H, d), 3,02 (3H, s), 3,20–3,24 (1H, m), 3,27–3,29 (2H, m), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,28 (1H, d), 4,64 (1H, s), 6,84 (1H, s), 9,06 (1H, t), 9,39 (2H, s), 10,01 (1H, s)

Ejemplo 24ag: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,54–0,57 (2H, m), 0,70–0,74 (2H, m), 1,25 (3H, d), 1,78 (3H, s), 1,78 (3H, s), 2,68–2,73 (1H, m), 3,02 (3H, s), 3,19–3,27 (1H, m), 3,46–3,53 (1H, m), 3,63–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,28 (1H, d), 4,63 (1H, s), 6,84 (1H, s), 9,13 (1H, d), 9,38 (2H, s), 10,07 (1H, s)

Ejemplo 24ah: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,78 (3H, s), 1,78 (3H, s), 2,76 (3H, d), 3,03 (3H, s), 3,20–3,26 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,25 (1H, d), 4,62 (1H, s), 6,80 (1H, s), 7,42–7,45 (1H, m), 8,15 (1H, d), 8,52–8,55 (1H, m), 9,14 (1H, d), 9,48 (1H, s)

Ejemplo 24ai: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 (3H, t), 1,24 (3H, d), 1,78 (3H, s), 1,78 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,19–3,23 (2H, m), 3,24–3,26 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,25 (1H, d), 4,61 (1H, s), 6,80 (1H, s), 7,46–7,49 (1H, m), 8,17 (1H, t), 8,52–8,55 (1H, m), 9,14 (1H, d), 9,40 (1H, s)

Ejemplo 24aj: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,47–0,51 (2H, m), 0,67–0,71 (2H, m), 1,24 (3H, d), 1,78 (3H, s), 1,78 (3H, s), 2,61–2,67 (1H, m), 3,02 (3H, s), 3,19–3,26 (1H, m), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,26 (1H, d), 4,62 (1H, s), 6,80 (1H, s), 7,53 (1H, d), 8,16 (1H, s), 8,53–8,56 (1H, m), 9,13 (1H, d), 9,33 (1H, s)

Ejemplo 24ak: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,90 (3H, t), 1,24 (3H, d), 1,42–1,49 (2H, m), 1,78 (6H, d), 3,04 (3H, s), 3,18–3,25 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,00 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,61 (1H, d), 6,21 (1H, t), 6,74 (1H, s), 7,49–7,52 (2H, m), 8,23–8,25 (2H, m), 8,66 (1H, s)

Ejemplo 24al: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12 (6H, d), 1,24 (3H, d), 1,77 (3H, s), 1,78 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,21–3,24 (1H, m), 3,48–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,76–3,81 (2H, m), 3,97–4,00 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,60 (1H, d), 6,07 (1H, d), 6,74 (1H, s), 7,47–7,51 (2H, m), 8,23 (2H, d), 8,55 (1H, s)

Ejemplo 24am: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,59–1,66 (2H, m), 1,78 (6H, d), 1,84–1,89 (2H, m), 2,19–2,25 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,21–3,25 (1H, m), 3,48–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,00 (1H, m), 4,15 (1H, q), 4,23 (1H, d), 4,60 (1H, d), 6,47 (1H, d), 6,74 (1H, s), 7,49 (2H, d), 8,24 (2H, d), 8,58 (1H, s)

Ejemplo 24an: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,25–1,25 (5H, m), 1,78 (6H, s), 3,04 (3H, s), 3,19–3,24 (1H, m), 3,40 (2H, d), 3,50 (1H, d), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,59 (1H, s), 4,96 (1H, t), 6,01 (1H, s), 6,74 (1H, s), 7,46 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,74 (1H, s)

Ejemplo 24ao: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,78 (6H, d), 3,04 (3H, s), 3,19–3,25 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,00 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,36 (2H, d), 4,60 (1H, d), 6,75 (1H, s), 6,78 (1H, t), 7,36–7,39 (1H, m), 7,53 (2H, d), 7,72–7,75 (1H, m), 8,25 (2H, d), 8,46–8,48 (1H, m), 8,55 (1H, d), 8,88 (1H, s)

Ejemplo 24ap: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09 (3H, d), 1,24 (3H, d), 1,77 (3H, s), 1,78 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,19–3,25 (1H, m), 3,34–3,42 (2H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,65 (1H, d), 3,70–3,74 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,00 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,60 (1H, s), 4,79 (1H, t), 6,10 (1H, d), 6,74 (1H, s), 7,49 (2H, d), 8,24 (2H, d), 8,73 (1H, s)

Ejemplo 24aq: RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,18–0,22 (2H, m), 0,42–0,47 (2H, m), 0,94–0,98 (1H, m), 1,24 (3H, d), 1,77 (3H, s), 1,78 (3H, s), 3,00 (2H, t), 3,04 (3H, s), 3,18–3,25 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,00 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,60 (1H, s), 6,27 (1H, t), 6,74 (1H, s), 7,50 (2H, d), 8,24 (2H, d), 8,70 (1H, s)

Ejemplo 24ar: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 1,76 (3H, s), 1,77 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,20–3,24 (1H, m), 3,46–3,52 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,36 (2H, d), 4,60 (1H, s), 6,74 (1H, s), 6,83 (1H, t), 7,30–7,31 (2H, m), 7,51–7,55 (2H, m), 8,23–8,26 (2H, m), 8,51–8,52 (2H, m), 9,01 (1H, s)

Ejemplo 24as: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 1,56–1,62 (2H, m), 1,76 (3H, s), 1,77 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,14–3,19 (2H, m), 3,20–3,24 (1H, m), 3,44–3,47 (2H, m), 3,49–3,52 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,22 (1H, s), 4,52 (1H, t), 4,59 (1H, s), 6,22 (1H, t), 6,74 (1H, s), 7,48–7,51 (2H, m), 8,23 (2H, d), 8,75 (1H, s)

Ejemplo 24at: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,88 (6H, d), 1,22 (3H, t), 1,66–1,73 (1H, m), 1,74–1,76 (3H, m), 1,77 (3H, s), 2,94 (2H, t), 3,04 (3H, s), 3,20–3,24 (1H, m), 3,46–3,53 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,22 (1H, s), 4,60 (1H, s), 6,26 (1H, t), 6,74 (1H, s), 7,48–7,51 (2H, m), 8,23 (2H, d), 8,68 (1H, s)

Ejemplo 24au: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 1,76 (3H, s), 1,77 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,17–3,24 (1H, m), 3,46–3,53 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,32 (2H, d), 4,60 (1H, s), 6,64 (1H, t), 6,74 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,50–7,53 (2H, m), 8,22–8,26 (2H, m), 8,96 (1H, s), 11,87 (1H, s)

Ejemplo 24av: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 1,76 (3H, s), 1,77 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,17–3,24 (1H, m), 3,46–3,53 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,76 (1H, s), 3,79 (3H, s), 3,96–4,00 (1H, m), 4,12 (2H, d), 4,23 (1H, s), 4,60 (1H, s), 6,44 (1H, t), 6,74 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,50 (2H, d), 7,60 (1H, s), 8,24 (2H, d), 8,74 (1H, s)

Ejemplo 24aw: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 1,76 (3H, s), 1,77 (3H, s), 2,38 (3H, d), 3,04 (3H, s), 3,17–3,24 (1H, m), 3,46–3,53 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,32 (2H, d), 4,60 (1H, s), 6,16 (1H, d), 6,71 (1H, s), 6,74 (1H, s), 7,52 (2H, d), 8,25 (2H, d), 8,96 (1H, s)

Ejemplo 24ax: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, d), 1,44 (3H, d), 1,76 (3H, s), 1,76 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,19–3,24 (1H, m), 3,45–3,52 (1H, m), 3,62–3,65 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,23 (1H, d), 4,59 (1H, s), 4,88 (1H, t), 6,74 (1H, s), 6,81 (1H, d), 7,36–7,39 (1H, m), 7,48 (2H, d), 7,75–7,78 (1H, m), 8,23 (2H, d), 8,45–8,47 (1H, m), 8,59 (1H, d), 8,71 (1H, s)

5 **Ejemplo 24ay:** RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 1,76 (3H, s), 1,77 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,17–3,24 (1H, m), 3,46–3,53 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,22–4,33 (1H, m), 4,28 (2H, d), 4,60 (1H, s), 6,18 (1H, s), 6,52 (1H, s), 6,74 (1H, s), 7,51 (2H, d), 7,67 (1H, s), 8,25 (2H, d), 8,84 (1H, s), 12,64 (1H, s)

10 **Ejemplo 24az:** RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24–1,76 (5H, m), 1,77 (3H, s), 3,20 (1H, d), 3,47–3,53 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,76–3,80 (4H, m), 3,96–4,00 (1H, m), 4,23 (2H, d), 4,25 (1H, s), 4,60 (1H, s), 6,14 (1H, d), 6,52 (1H, t), 6,74 (1H, s), 7,51 (2H, d), 7,61 (1H, d), 8,24 (2H, d), 8,84 (1H, s)

15 **Ejemplo 24ba:** RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 1,77 (3H, s), 1,77 (3H, s), 2,95 (6H, s), 3,04 (3H, s), 3,20–3,24 (1H, m), 3,49 (1H, d), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,23 (1H, s), 4,60 (1H, s), 6,75 (1H, s), 7,59 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,52 (1H, s)

20 **Ejemplo 24bb:** RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 1,77 (3H, s), 1,77 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,17–3,24 (1H, m), 3,45 (4H, t), 3,49–3,52 (1H, m), 3,61–3,63 (4H, m), 3,65 (1H, s), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,25 (1H, d), 4,60 (1H, s), 6,75 (1H, s), 7,59 (2H, d), 8,25 (2H, d), 8,77 (1H, s)

25 **Ejemplo 24bc:** RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 1,29–1,38 (2H, m), 1,75–1,77 (2H, m), 1,77 (3H, s), 1,77 (3H, s), 3,04 (4H, s), 3,07–3,11 (2H, m), 3,16–3,24 (1H, m), 3,46–3,53 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,67–3,70 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,85 (2H, q), 3,96–4,00 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,60 (1H, s), 4,74 (1H, d), 6,74 (1H, s), 7,58 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,72 (1H, s)

30 **Ejemplo 24bd:** RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 1,33–1,41 (2H, m), 1,69–1,73 (1H, m), 1,77 (3H, s), 1,77 (3H, s), 1,85–1,88 (1H, m), 2,74–2,79 (1H, m), 2,91–2,97 (1H, m), 3,04 (3H, s), 3,17–3,24 (1H, m), 3,45–3,53 (2H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,76 (1H, s), 3,79 (1H, t), 3,93–4,00 (2H, m), 4,24 (1H, d), 4,60 (1H, s), 4,88 (1H, d), 6,74 (1H, s), 7,57–7,59 (2H, m), 8,21–8,24 (2H, m), 8,69 (1H, s)

35 **Ejemplo 24be:** RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, t), 1,76 (3H, s), 1,77 (3H, s), 2,15–2,23 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,18–3,24 (1H, m), 3,46–3,52 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,98 (5H, t), 4,22 (1H, s), 4,60 (1H, s), 6,74 (1H, s), 7,62 (2H, d), 8,22–8,25 (2H, m), 8,59 (1H, s)

40 **Ejemplo 24bf:** RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 1,76 (3H, s), 1,77 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,16–3,24 (1H, m), 3,46–3,53 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,71–3,75 (2H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,14–4,18 (2H, m), 4,24 (1H, d), 4,41–4,46 (1H, m), 4,60 (1H, s), 5,66 (1H, d), 6,74 (1H, s), 7,62 (2H, d), 8,22–8,25 (2H, m), 8,64 (1H, s)

45 **Ejemplo 24bg:** RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,68–0,72 (2H, m), 0,90 (2H, d), 1,23 (3H, d), 1,77 (3H, s), 1,78 (3H, s), 2,70–2,74 (1H, m), 2,87 (3H, s), 3,04 (3H, d), 3,17–3,24 (1H, m), 3,46–3,53 (1H, m), 3,63–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,25 (1H, d), 4,59 (1H, s), 6,75 (1H, s), 7,63–7,66 (2H, m), 8,24 (2H, d), 8,43 (1H, s)

50 **Ejemplo 24bh:** RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 1,77 (3H, s), 1,77 (3H, s), 2,80 (3H, d), 3,02 (3H, s), 3,18–3,26 (1H, m), 3,46–3,52 (1H, m), 3,62–3,65 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,27 (1H, d), 4,63 (1H, s), 6,84 (1H, s), 8,98 (1H, d), 9,37 (2H, s), 10,11 (1H, s)

55 **Ejemplo 24bi:** RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,78 (6H, d), 3,02 (3H, s), 3,18–3,26 (1H, m), 3,46–3,53 (1H, m), 3,63–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,80 (3H, s), 3,96–4,00 (1H, m), 4,24 (2H, d), 4,27 (1H, m), 4,61 (1H, s), 6,79 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,49–7,52 (1H, m), 7,62 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,53–8,56 (1H, m), 9,12 (1H, d), 9,45 (1H, s).

60 **Ejemplo 24bj:** RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 1,77 (6H, d), 3,03 (3H, s), 3,17 (2H, q), 3,23 (1H, d), 3,46 (2H, q), 3,49–3,53 (1H, m), 3,63–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,23 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,73 (1H, t), 6,25 (1H, t), 6,74 (1H, s), 7,50 (2H, d), 8,24 (2H, d), 8,81 (1H, s)

Prueba (a): Ejemplo (24) 0,34 μM ; Ejemplo (24a) 0,082 μM ; Ejemplo (24b) 0,038 μM ; Ejemplo (24c) 0,56 μM ; Ejemplo (24d) 4,4 μM ; Ejemplo (24e) 0,81 μM ; Ejemplo 4,5 μM ; Ejemplo (24g) 0,31 μM ; Ejemplo (24h) 4,4 μM ; Ejemplo (24i) 0,33 μM ; Ejemplo (24j) 0,22 μM ; Ejemplo (24k) 0,18 μM ; Ejemplo (24l) 0,84 μM ; Ejemplo (24m) 0,65 μM ; Ejemplo (24n) 3,2 μM ; Ejemplo (24o) 3,4 μM ; Ejemplo (24p) 0,89 μM ; Ejemplo (24q) 5,8 μM ; Ejemplo (24r) 0,34 μM ; Ejemplo (24s) 0,0047 μM ; Ejemplo (24t) 0,012 μM ; Ejemplo (24u) 0,12 μM ; Ejemplo (24v) 0,055 μM ; Ejemplo (24w) 0,034 μM ; Ejemplo (24x) 0,1 μM ; Ejemplo (24y) 2,2 μM ; Ejemplo (24z) 0,37 μM ; Ejemplo (24aa) 0,11 μM ; Ejemplo (24ab) 0,042 μM ; Ejemplo (24ac) 0,048 μM ; Ejemplo (24ad) 0,51 μM ; Ejemplo (24ae) 0,24 μM ; Ejemplo (24bh) 0,012 μM ; Ejemplo (24bi) 0,43 μM ; Ejemplo (24bj) 0,051 μM .

5

Prueba (c): Ejemplo (24af) 1,4 μ M; Ejemplo (24ag) 0,32 μ M; Ejemplo (24ah) 0,51 μ M; Ejemplo (24ai) 0,26 μ M; Ejemplo (24aj) 0,45 μ M; Ejemplo (24ak) 0,21 μ M; Ejemplo (24al) 0,038 μ M; Ejemplo (24am) 0,21 μ M; Ejemplo (24an) 1,8 μ M; Ejemplo (24ao) 0,24 μ M; Ejemplo (24ap) 0,077 μ M; Ejemplo (24aq) 2 μ M; Ejemplo (24ar) 0,049 μ M; Ejemplo (24as) 0,22 μ M; Ejemplo (24at) 0,089 μ M; Ejemplo (24au) 2,4 μ M; Ejemplo (24av) 4,9 μ M; Ejemplo (24aw) 3,4 μ M; Ejemplo (24ax) 0,64 μ M; Ejemplo (24ay) 7,9 μ M; Ejemplo (24az) 5,6 μ M; Ejemplo (24ba) 5,1 μ M; Ejemplo (24bb) 7,8 μ M; Ejemplo (24bc) 0,69 μ M; Ejemplo (24bd) 3,2 μ M; Ejemplo (24be) 4,9 μ M; Ejemplo (24bf) 6,7 μ M; Ejemplo (24bg) 2,4 μ M.

10

La preparación de *N*-[4-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo y (4-{4-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}fenil)carbamato de fenilo se describió anteriormente.

Los siguientes carbamatos se prepararon a partir de la anilina o amina apropiadas, de manera análoga al *N*-[1-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-4-piperidil]carbamato de fenilo descrito anteriormente.

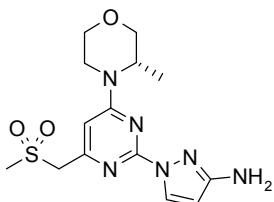
Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)	Notas
	<i>N</i> -[1-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]pirazol-3-il]carbamato de fenilo	495	2,09	Purificado mediante cromatografía usando 0–55% de acetato de etilo en isohexano
	<i>N</i> -[1-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-4-piperidil]carbamato de fenilo	518	2,34	
	<i>N</i> -[5-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]pirimidin-2-il]carbamato de fenilo	513	2,21	Purificado mediante cromatografía usando 0–3% de metanol en DCM
	<i>N</i> -[5-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]piridin-2-il]carbamato de fenilo	512	2,60	Purificado mediante cromatografía usando 0–3% de metanol en DCM
	2,6-difluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)propan-2-il)pirimidin-2-il)fenilcarbamato de (S)-fenilo	547	2,67	

15

2,6-difluoro-4-(4-(3-metilmorfolino)-6-(2-(metilsulfonil)propan-2-il)pirimidin-2-il)fenilcarbamato de (S)-Fenilo: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d6) δ 1,25 (3H, d), 1,79 (6H, d), 3,00 (3H, s), 3,20–3,27 (1H, m), 3,47–3,55 (1H, m), 3,58 (15H, s), 3,65 (1H, d), 3,75 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,28 (1H, d), 4,63 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,21 (2H, d), 7,27 (1H, t), 7,44 (2H, t), 8,08 (2H, d), 9,96 (1H, s)

A continuación se describe la preparación de 1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]pirazol-3-amina.

1-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]pirazol-3-amina



- 5 Se disolvieron 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina (1,00 g), 1H-pirazol-3-amina (300 mg) y carbonato de potasio (498 mg) en butironitrilo (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). El agua se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en sílice, eluyendo con 0-5% de metanol en DCM para dar el material deseado (635 mg).
- 10

Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 3,20 (3H, s), 3,24 (1H, m), 3,43-3,50 (1H, m), 3,60-3,64 (1H, m), 3,75 (1H, d), 3,94-3,98 (1H, m), 4,06-4,12 (1H, m), 4,43 (1H, s), 4,43 (2H, s), 5,25 (2H, s), 5,75 (1H, s), 5,80 (1H, d), 6,66 (1H, s), 8,26 (1H, d)

Espectro LCMS: MH+ 490, Tiempo de retención 1,58 min., Método Ácido Monitor

- 15 Se preparó 1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-amina a partir de (3S)-4-[2-cloro-6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]pirimidin-4-il]-3-metilmorfolina y N-(4-piperidil)carbamato de *terc*-butilo en un procedimiento de dos etapas análogo a 1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-amina.

Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)
	1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-amina	398	0,94
	N-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-4-piperidil]carbamato de <i>terc</i> -butilo	498	2,43

- 20 **1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-amina:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (3H, d), 1,75 (6H, s), 1,83-1,87 (2H, m), 2,88 (1H, d), 2,91 (5H, s), 2,94 (1H, d), 3,17-3,25 (1H, m), 3,50-3,57 (1H, m), 3,68 (1H, d), 3,70 (2H, s), 3,75-3,77 (1H, m), 3,92 (1H, s), 3,95-3,99 (2H, m), 4,30 (1H, d), 4,61 (2H, d), 6,06 (1H, s)

- 25 **N-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-4-piperidil]carbamato de *terc*-butilo:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (5H, d), 1,27 (2H, d), 1,30-1,35 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,54 (6H, s), 1,98 (2H, d), 2,04 (4H, s), 2,90 (3H, s), 2,95-3,01 (2H, m), 3,17-3,24 (1H, m), 3,50-3,57 (1H, m), 3,66-3,70 (2H, m), 3,76 (1H, d), 3,95-3,99 (2H, m), 4,29 (1H, d), 4,56 (2H, d), 6,07 (1H, s)

La preparación de (3S)-4-[2-cloro-6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]pirimidin-4-il]-3-metilmorfolina se describió anteriormente.

- 30 Se prepararon 5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]pirimidin-2-amina y 5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]piridin-2-amina a partir de (3S)-4-[2-

cloro-6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]pirimidin-4-il]-3-metilmorfolina de manera análoga a (4-{4-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il}fenil)amina, descrita anteriormente.

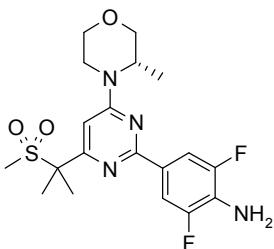
Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
	5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]pirimidin-2-amina	393	1,57
	5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]piridin-2-amina	392	1,16

5 **5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]pirimidin-2-amina:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 1,75–1,76 (6H, m), 3,00 (3H, s), 3,16–3,23 (1H, m), 3,45–3,52 (1H, m), 3,61–3,65 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,22 (1H, d), 4,57 (1H, s), 6,74 (1H, s), 7,11 (2H, s), 9,09 (2H, s)

10 **5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]piridin-2-amina:** RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (3H, d), 1,86 (6H, s), 2,93 (3H, s), 3,31–3,35 (1H, m), 3,56–3,62 (1H, m), 3,72–3,75 (1H, m), 3,82 (1H, d), 4,02–4,05 (1H, m), 4,12 (1H, d), 4,48–4,50 (1H, m), 4,83 (2H, s), 6,52–6,55 (1H, m), 6,59 (1H, s), 8,35–8,38 (1H, m), 9,08–9,09 (1H, m)

A continuación se describe la preparación de 2,6-difluoro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]anilina.

2,6-Difluoro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]anilina



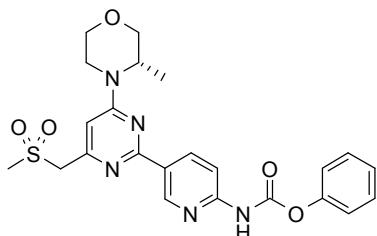
15 Se disolvieron 4-bromo-2,6-difluoro-anilina (400 mg, 1,92 mmoles), acetato de potasio (566 mg, 5,77 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (587 mg, 2,31 mmoles) en 1,4 dioxano (5 ml). La disolución se desgasificó durante 10 minutos, después se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicitropaladio (95 mg, 0,12 mmoles), y la reacción se agitó a 90°C durante 3 horas. Se añadieron (3S)-4-{2-cloro-6-[1-metil-1-(metilsulfonil)etil]pirimidin-4-il}-3-metilmorfolina (450 mg, 1,35 mmoles), etanol (1 ml), carbonato de sodio 2M (1 ml) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicitropaladio (95 mg, 0,12 mmoles), y el calentamiento se continuó durante 18 horas. La reacción se dejó enfriar hasta RT, después se añadió agua (50 ml), seguido por acetato de etilo (50 ml). El sólido no disuelto se eliminó por filtración. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con una segunda porción de acetato de etilo (30 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se disolvió en DCM (25 ml), se filtró para eliminar el material insoluble, y el filtrado se purificó mediante cromatografía en sílice, eluyendo con 0–35% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como un sólido blancuzco (402 mg).

30 **Espectro RMN:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 1,76 (6H, d), 3,00 (3H, s), 3,17–3,24 (1H, m), 3,45–3,51 (1H, m), 3,62–3,65 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,22 (1H, d), 4,57 (1H, s), 5,70 (2H, d), 6,73 (1H, s), 7,83–7,85 (2H, m)

Espectro LCMS: MH⁺ 427, Tiempo de retención 2,35 min., Método Ácido Monitor

A continuación se describe la preparación de *N*–[5–[4–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonilmetil)pirimidin–2–il]piridin–2–il]carbamato de fenilo.

N–[4–(3*S*)–3–Metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonilmetil)pirimidin–2–il]piridin–2–il]carbamato de fenilo



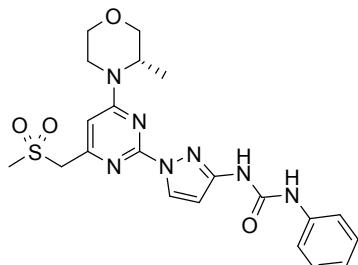
- 5 Se disolvió 5–[4–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonilmetil)pirimidin–2–il]piridin–2–amina (770 mg, 2,12 mmoles) en dioxano (10 ml) y se añadió bicarbonato de sodio (267 mg, 3,18 mmoles) para dar una suspensión amarilla fina. Se añadió gota a gota durante 10 minutos cloroformiato de fenilo (0,267 ml, 2,12 mmoles), controlando la exotermia usando un baño de agua, y la mezcla se agitó a RT durante 16 horas. Se añadieron bicarbonato de sodio (267 mg, 3,18 mmoles) y cloroformiato de fenilo (0,267 ml, 2,12 mmoles) adicionales, y la mezcla se agitó a RT durante 2 horas. Se añadió nuevamente cloroformiato de fenilo (0,267 ml, 2,12 mmoles), y la mezcla se agitó a RT durante 1 hora, y después se calentó hasta 35°C durante 16 horas. La reacción se evaporó hasta sequedad, y el residuo se repartió entre agua (15 ml) y acetato de etilo (20 ml). El sólido blanco se filtró y se lavó con agua (5 ml), DCM (5 ml) y metanol (5 ml). El sólido se secó a vacío a 40°C durante 5 horas para dar el producto como un sólido blanco (117 mg).
- 10

- 15 Espectro LCMS: MH⁺ 484, tiempo de retención 2,32 min., Método Ácido Monitor

La preparación de 5–[4–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonilmetil)pirimidin–2–il]piridin–2–amina se describió anteriormente.

Ejemplo 25:

1–[1–[4–[(3*S*)–3–Metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonilmetil)pirimidin–2–il]pirazol–3–il]–3–fenil–urea



20

Se disolvió 1–[4–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonilmetil)pirimidin–2–il]pirazol–3–amina (90 mg, 0,26 mmoles) en dioxano (4 ml). Se añadió isocianato de fenilo (0,024 ml, 0,22 mmoles) a la disolución resultante. La mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico (5 ml) para dar el material deseado como un sólido blanco (66 mg).

- 25 Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO–d₆) δ 1,26 (3H, d), 3,23 (3H, s), 3,40 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,98 (1H, d), 4,14 (1H, s), 4,47 (1H, m), 4,51 (2H, d), 6,60 (1H, d), 6,81 (1H, s), 7,01 (1H, t), 7,29–7,33 (2H, m), 7,47 (2H, d), 8,51 (1H, d), 9,18 (1H, s), 9,50 (1H, s)

- Espectro LCMS: MH⁺ 472, Tiempo de retención 1,86 min., Método Ácido 5 min.

- 30 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga a partir de 1–[4–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonilmetil)pirimidin–2–il]pirazol–3–amina y el isocianato apropiado.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
25a		3-(4-metoxifenil)-1-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]methyl]sulfonilmetil]pirimidin-2-il]pirazol-3-il]urea	502	1,98
25b		3-(4-fluorofenil)-1-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]methyl]sulfonilmetil]pirimidin-2-il]pirazol-3-il]urea	512	2,06

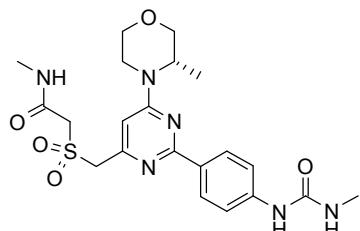
Ejemplo 25a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (3H, d), 3,47–3,53 (1H, m), 3,56 (1H, d), 3,63–3,67 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,78 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,14 (1H, s), 4,47 (1H, m), 4,50 (2H, s), 6,57 (1H, d), 6,81 (1H, s), 6,87–6,91 (2H, m), 7,35–7,39 (2H, m), 8,50 (1H, d), 9,04 (1H, s), 9,42 (1H, s)

5 **Ejemplo 25b:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (3H, d), 3,26 (1H, m), 3,46–3,53 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,14 (1H, s), 4,46 (1H, m), 4,50 (2H, s), 6,59 (1H, d), 6,81 (1H, s), 7,13–7,18 (2H, m), 7,45–7,50 (2H, m), 8,51 (1H, d), 9,17 (1H, s), 9,51 (1H, s)

Prueba (a): Ejemplo (25) 1,9 μM; Ejemplo (25a) 4,4 μM; Ejemplo (25b) 4,4 μM.

Ejemplo 26:

10 **N-Metil-2-[[2-[4-(metilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]pirimidin-4-il]metilsulfonil]acetamida**



15 Se disolvió N-metil-2-[[2-[4-(metilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]pirimidin-4-il]metilsulfonil]acetamida (0,35 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). Se añadieron a la disolución m-CPBA (75%) (121 mg) seguido inmediatamente por permanganato de sodio (140 mg), y la reacción se agitó a RT durante 1 h. Se añadió m-CPBA (75%) adicional (121 mg) seguido inmediatamente por permanganato de sodio (140 mg) a la disolución, y ésta se agitó a RT durante 1 h. Se añadió nuevamente m-CPBA (75%) adicional (121 mg) seguido inmediatamente por permanganato de sodio (140 mg), y la reacción se agitó a RT durante 1 h. La reacción se cargó en una columna SCX-3 (10 g) que se lavó con metanol, y el producto se eluyó con amoniaco 7N en metanol. El material fue purificado adicionalmente mediante HPLC prep. (básica) para dar el material deseado (30 mg) como un sólido blanco.

20 **Espectro RMN:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23–1,25 (3H, m), 2,66–2,70 (3H, m), 2,68 (1H, d), 3,21–3,26 (1H, m), 3,46–3,53 (3H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,00 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,29 (2H, s), 4,47 (1H, s), 4,67 (2H, s), 6,07 (1H, q), 6,76 (1H, s), 7,48–7,52 (2H, m), 8,17–8,20 (2H, m), 8,31 (1H, t), 8,74 (1H, s)

25 **Espectro de masa:** M+H⁺ 477.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga a partir de los sulfuros apropiados.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺
26a		2-[[2-[4-(methylcarbamoyl)phenyl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl)methylsulfonilacetamide	463
26b		N-[[2-[4-(methylcarbamoyl)phenyl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl)methylsulfonil]ethylacetamide	491

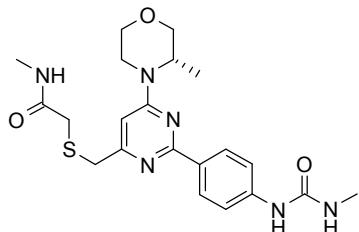
Ejemplo 26a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 2,66 (3H, d), 3,18–3,26 (1H, m), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,97–4,00 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,27 (2H, s), 4,48 (1H, s), 4,66 (2H, s), 6,07 (1H, q), 6,76 (1H, s), 7,48–7,52 (3H, m), 7,79 (1H, s), 8,17–8,21 (2H, m), 8,74 (1H, s)

5 **Ejemplo 26b:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,83 (3H, s), 2,66 (2H, s), 2,68 (2H, q), 3,21–3,26 (1H, m), 3,47–3,53 (2H, m), 3,52 (1H, s), 3,57 (2H, q), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,51 (2H, s), 6,06 (1H, q), 6,77 (1H, s), 7,48–7,52 (2H, m), 8,14–8,21 (3H, m), 8,74 (1H, s)

Prueba (a): Ejemplo (26) 0,029 μM; Ejemplo (26a) 0,037 μM; Ejemplo (26b) 0,041 μM.

10 A continuación se describe la preparación de *N*-metil-2-[[2-[4-(methylcarbamoyl)fenil]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl)methylsulfanilacetamide.

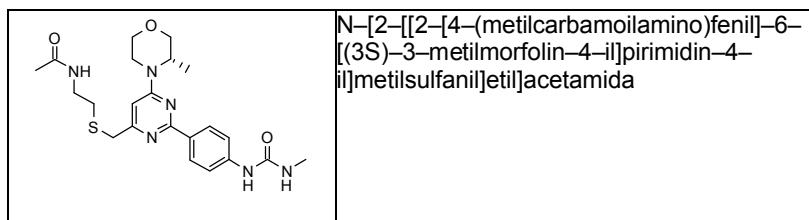
N-Metil-2-[[2-[4-(methylcarbamoyl)fenil]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl)methylsulfanilacetamide



15 Se disolvió *N*-metil-2-sulfanil-acetamida (0,61 mmoles) en acetonitrilo (4 ml). Despues se añadió DBU (0,050 ml) a la disolución y ésta se agitó a RT durante 5 min. Se añadieron una disolución de 3-metil-1-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(methylsulfonyloximetil)pirimidin-2-yl]fenilurea (151 mg) en acetonitrilo (2 ml) y DBU (0,054 ml), y la reacción se agitó a RT durante 2 h antes de concentrarla a vacío, y se usó inmediatamente en la etapa subsiguiente.

Los siguientes sulfuros se obtuvieron de manera análoga.

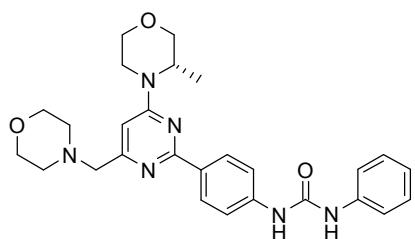
Estructura	NOMBRE
	2-[[2-[4-(methylcarbamoyl)phenyl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-yl)methylsulfanilacetamide



La preparación de 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]urea se describió anteriormente.

Ejemplo 27:

5 **1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(morpholin-4-ilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea**



10 Se disolvió 1-[4-[4-(hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea (90 mg) en DCM (5 ml) y trietilamina (0,045 ml), y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,026 ml), y la reacción se agitó durante 1 h a RT. Se añadió morfolina (0,2 ml), y la reacción se dejó a RT durante 72 horas antes de concentrarla *a vacío*, y se purificó mediante HPLC prep. (básica) para dar el compuesto deseado (64 mg) como un sólido blanco.

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21 (3H, d), 3,17 (4H, t), 3,46–3,52 (4H, m), 3,63 (4H, d), 3,65 (1H, s), 3,76 (1H, d), 3,95–3,98 (1H, m), 4,14 (1H, d), 4,49 (1H, s), 6,64 (1H, s), 6,97 (1H, t), 7,29 (2H, d), 7,45 (2H, d), 7,53 (2H, d), 8,25 (2H, d), 8,68 (1H, s), 8,87 (1H, s).

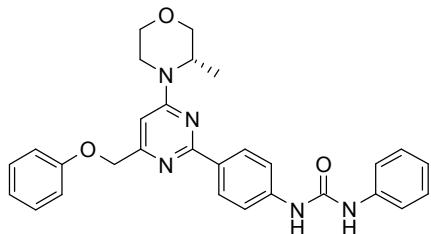
15 Espectro de masa: M+H $^+$ 489.

Prueba (a): 0,19 μM .

La preparación de 1-[4-[4-(hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea se describió anteriormente.

Ejemplo 28:

20 **1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(fenoximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea**



25 Se disolvió 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea en DCM (5 ml), se añadió fenol (41 mg), y la reacción se dejó agitar a RT durante 1 h. Se añadió DBU (0,2 ml), y la mezcla se dejó agitar durante 18 horas antes de concentrarla *a vacío*, y se purificó mediante HPLC prep. (básica) para dar el material deseado (26 mg) como un sólido blanco.

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,19–1,21 (3H, m), 3,18 (1H, s), 3,47–3,52 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,16 (1H, s), 4,51 (1H, s), 5,08 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,96–7,01 (2H, m), 7,07–7,10 (2H, m), 7,28–7,35 (4H, m), 7,48 (2H, d), 7,57 (2H, d), 8,28 (2H, d), 8,75 (1H, s), 8,95 (1H, s)

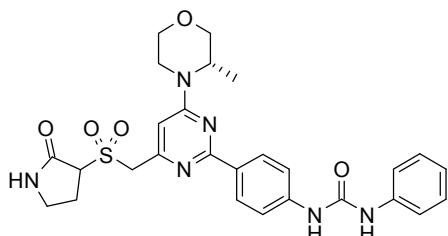
Espectro de masa: M+H $^+$ 496.

Prueba (a): 4,7 μ M.

La preparación de 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea se describió anteriormente.

Ejemplo 29:

5 **1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[(2-oxopirrolidin-3-il)sulfanilmetil]pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea**



Se disolvió 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2-oxopirrolidin-3-il)sulfanilmetil]pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea (0,26 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). Se añadió a la disolución m-CPBA (75%) (113 mg) seguido inmediatamente por permanganato de sodio (125 mg) y se dejó agitar a RT durante 1 h. La reacción se cargó en una columna SCX-2 (10 g) que se lavó con metanol, y el producto se eluyó con amoniaco 7N en metanol. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (básica) para dar el material deseado (18 mg) como un sólido blanco.

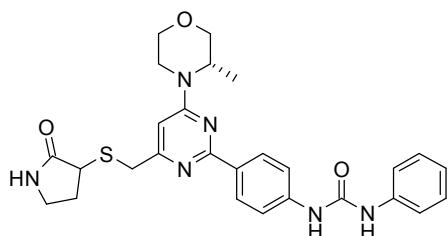
10 **Espectro RMN:** RMN 1 H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 2,32–2,34 (1H, m), 2,47 (1H, d), 3,24 (2H, t), 3,34 (2H, d), 3,51 (1H, t), 3,66 (1H, d), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,49 (1H, s), 4,58–4,63 (2H, m), 5,01 (1H, d), 6,79 (1H, s), 6,97–7,01 (1H, m), 7,28–7,32 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,46–7,48 (2H, m), 7,56–7,58 (2H, m), 8,24–8,27 (2H, m), 8,38 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,92 (1H, s)

15 **Espectro de masa:** M+H⁺ 551.

Prueba (a): 0,56 μ M.

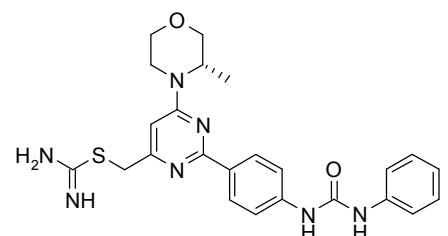
A continuación se describe la preparación de 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2-oxopirrolidin-3-il)sulfanilmetil]pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea.

20 **1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[(2-oxopirrolidin-3-il)sulfanilmetil]pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea**



25 Se disolvió 1-[4-[4-(carbamimidilo)sulfanilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea (125 mg) en DMF (3 ml). Después la disolución se trató con 3-bromo-pirrolidin-2-ona (48 mg) seguido por hidróxido de sodio (42 mg) en agua (1 ml), se calentó hasta 40°C y se dejó agitar durante 24 h. La reacción se diluyó en un poco de metanol y se cargó en una columna SCX-2 (20 g) que se lavó con metanol, y el producto deseado se eluyó con amoniaco 7N en metanol para dar el material deseado que se usó sin caracterización adicional.

1-[4-[4-(Carbamimidilo)sulfanilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea

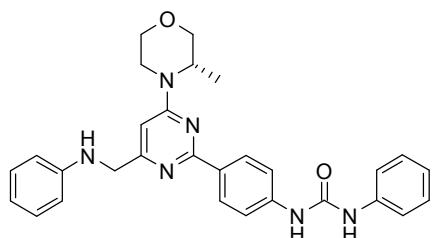


Se disolvió 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea (865 mg) en etanol (30 ml), y se añadió tiourea (146 mg). La reacción se calentó después hasta 70°C durante 30 min., después se dejó enfriar y se concentró a vacío para dar el material deseado que se usó sin caracterización adicional.

La preparación de 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea se describió anteriormente.

Ejemplo 30:

1-[4-[4-(Anilinometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea



Se añadió a anilina (0,097 ml, 1,06 mmoles) 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea (105 mg, 0,21 mmoles) disuelta en una disolución de DCM (5 ml), y se agitó a RT durante 18 h. La mezcla se sometió a vacío hasta sequedad, y se purificó mediante HPLC prep. (básica) para dar el material deseado (41 mg) como un sólido blanco.

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,15 (3H, d), 3,12–3,18 (1H, m), 3,43–3,50 (1H, m), 3,59–3,63 (1H, m), 3,74 (1H, d), 3,93–3,97 (1H, m), 4,10 (1H, d), 4,24 (2H, d), 4,39 (1H, s), 6,20 (1H, t), 6,55 (1H, d), 6,60 (1H, s), 6,63 (1H, d), 6,65 (1H, s), 6,97–7,01 (1H, m), 7,06–7,10 (2H, m), 7,28–7,32 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,46–7,49 (2H, m), 7,55–7,57 (2H, m), 8,29–8,31 (2H, m), 8,69 (1H, s), 8,88 (1H, s).

Espectro de masa: M+H $^+$ 495.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH $^+$
30a		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea	502
30b		1-[4-[4-[(ciclopropilamino)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea	459
30c		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(1-metil-4-piperidil)amino]metil]pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea	516
30d		1-[4-[4-[(ciclopropil-metil-amino)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea	473

Ejemplo 30a: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, d), 2,22 (3H, s), 2,44 (2H, d), 2,53 (2H, d), 2,56 (2H, s), 2,60–2,61 (1H, m), 2,67–2,69 (1H, m), 3,15–3,23 (1H, m), 3,46–3,54 (3H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,15 (1H, d), 4,47–4,49 (1H, m), 6,63 (1H, s), 6,97–7,01 (1H, m), 7,28–7,32 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,46–7,48 (2H, m), 7,53–7,56 (2H, m), 8,25–8,27 (2H, m), 8,69 (1H, s), 8,88 (1H, s)

Ejemplo 30b: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,30–0,31 (2H, m), 0,37–0,40 (2H, m), 1,23 (3H, d), 2,14–2,19 (1H, m), 3,15–3,23 (1H, m), 3,46–3,53 (1H, m), 3,63–3,66 (1H, m), 3,72 (2H, s), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,51 (1H, d), 6,67 (1H, s), 6,99–7,01 (1H, m), 7,28–7,32 (2H, m), 7,46–7,48 (2H, m), 7,53–7,56 (2H, m), 8,28 (2H, d), 8,69 (1H, s), 8,87 (1H, s)

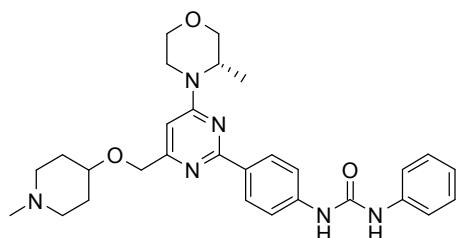
Ejemplo 30d: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,41 (2H, t), 0,45–0,49 (2H, m), 1,21 (3H, d), 1,90–1,95 (1H, m), 2,34 (3H, s), 3,14–3,21 (1H, m), 3,46–3,53 (1H, m), 3,63 (3H, t), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,13 (1H, d), 4,49 (1H, s), 6,54 (1H, s), 6,97–7,01 (1H, m), 7,28–7,32 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,46–7,48 (2H, m), 7,54–7,56 (2H, m), 8,26–8,28 (2H, m), 8,69 (1H, s), 8,87 (1H, s)

Prueba (a): Ejemplo (30) 0,9 μM ; Ejemplo (30a) 0,12 μM ; Ejemplo (30b) 0,18 μM ; Ejemplo (30c) 1,1 μM ; Ejemplo (30d) 0,28 μM .

La preparación de 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea se describió anteriormente.

Ejemplo 31:

1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[(1-metil-4-piperidil)oximetil]pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea



Se añadieron a 4-hidroxi-1-metilpiperidina (5 equivalentes) de 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea (105 mg) disuelta en una disolución de DCM (5 ml) y trietilamina (0,045 ml). Se añadió DBU (0,158 ml) y se agitó a RT durante 18 h. La mezcla se sometió a vacío hasta sequedad, y se purificó mediante HPLC prep. (básica) para dar el material deseado (64 mg) como un sólido blanco.

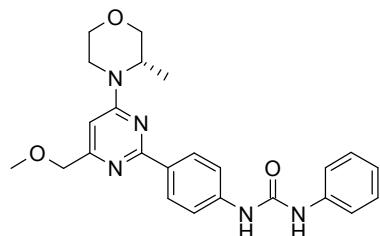
Espectro de masa: M+H⁺ 517.

Prueba (a): 0,35 μM .

La preparación de 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea se describió anteriormente.

Ejemplo 32:

1-[4-[4-(Metoximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea



Se disolvió 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea (90 mg) en una disolución de DCM (5 ml) y trietilamina (0,045 ml). Se añadió metóxido de sodio (33% en metanol) (0,073 ml) a la reacción, y la mezcla se agitó a RT durante 18 h antes paralizarla con agua, y se repartió. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar una goma que se purificó mediante HPLC prep. (básica) para dar el compuesto deseado (32 mg) como un sólido blanco.

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 3,34 (1H, d), 3,43 (3H, s), 3,49 (1H, t), 3,63–3,66 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,97 (1H, d), 4,19 (1H, d), 4,41 (2H, s), 4,51 (1H, d), 6,59 (1H, s), 6,99 (1H, t), 7,30 (2H, t), 7,46–7,48 (2H, m), 7,55 (2H, d), 8,26 (2H, d), 8,69 (1H, s), 8,88 (1H, s)

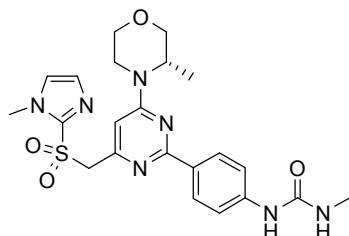
Espectro de masa: M+H⁺ 434.

5 Prueba (a): 0,0062 μM.

La preparación de 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-fenil-urea se describió anteriormente.

Ejemplo 33:

3-Metil-1-[4-[4-[(1-metilimidazol-2-il)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea



10

Se disolvió 3-metil-1-[4-[4-[(1-metilimidazol-2-il)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea (0,23 mmoles) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml). Se añadió a la disolución m-CPBA (75%) (80 mg), seguido inmediatamente por permanganato de sodio (92 mg). La reacción se dejó agitar a RT durante 18 h, después se cargó en una columna SCX-2 (10 g) que se lavó con metanol, y el producto se eluyó con amoniaco 7N en metanol. La reacción se sometió a vacío hasta sequedad, y se purificó mediante HPLC prep. (básica) para dar el material deseado (37 mg) como un sólido blanco.

15 Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17–1,22 (3H, m), 2,66 (3H, d), 2,68 (1H, t), 3,14–3,22 (1H, m), 3,45–3,49 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,77 (1H, d), 3,96–3,99 (1H, m), 4,09–4,12 (1H, m), 4,41 (1H, s), 4,75 (2H, s), 6,07 (1H, q), 6,61 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,43–7,47 (2H, m), 7,43–7,49 (1H, m), 7,95–7,97 (2H, m), 8,72 (1H, s)

20 Espectro de masa: M+H⁺ 486.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga a partir de los sulfuros apropiados.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺
33a		1-[4-[4-[(2-chlorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea	516
33b		1-[4-[4-[(2-metoxifenil)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea	512
33c		1-[4-[4-(1H-imidazol-2-ilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea	472

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺
33d		1-[4-[4-[(4-aminofenil)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea	497
33e		3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2-metilfenil)sulfonilmetil]pirimidin-2-il]fenil]urea	496
33f		3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridin-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	483
33g		3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(1,3-tiazol-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	489
33h		3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonilmetil]pirimidin-2-il]fenil]urea	503

Ejemplo 33a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, q), 2,65–2,68 (3H, m), 2,68 (1H, d), 3,17 (1H, d), 3,44–3,51 (1H, m), 3,61–3,65 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,09 (1H, t), 4,88 (2H, s), 6,05 (1H, q), 6,71 (1H, s), 7,33–7,35 (2H, m), 7,44–7,48 (1H, m), 7,65–7,69 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,71–7,77 (2H, m), 7,83–7,85 (1H, m), 8,68 (1H, s).

Ejemplo 33b: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 (3H, d), 2,66–2,69 (3H, m), 3,12–3,21 (1H, m), 3,43–3,50 (1H, m), 3,59–3,63 (1H, m), 3,75 (1H, d), 3,94–3,98 (1H, m), 4,05 (4H, m), 4,37 (1H, s), 4,70–4,77 (2H, m), 6,04 (1H, q), 6,61 (1H, s), 7,01–7,05 (1H, m), 7,34–7,36 (2H, m), 7,39 (1H, d), 7,54–7,57 (1H, m), 7,67–7,74 (3H, m), 8,67 (1H, s).

Ejemplo 33c: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, d), 2,66 (3H, d), 3,12–3,20 (1H, m), 3,43–3,50 (1H, m), 3,60–3,63 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,08 (1H, d), 4,36 (1H, s), 4,71 (2H, s), 6,06 (1H, q), 6,47 (1H, s), 7,34 (2H, s), 7,42–7,44 (2H, m), 7,95–7,97 (2H, m), 8,70 (1H, s), 13,52 (1H, s)

Ejemplo 33d: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (3H, d), 2,66–2,69 (3H, m), 3,12–3,21 (1H, m), 3,44–3,48 (1H, m), 3,60–3,64 (1H, m), 3,75 (1H, d), 3,94–3,98 (1H, m), 4,05 (1H, t), 4,33 (1H, s), 4,44 (2H, s), 6,06 (1H, t), 6,12 (2H, d), 6,41 (1H, s), 6,58–6,62 (2H, m), 7,34–7,38 (2H, m), 7,42–7,46 (2H, m), 7,99–8,01 (2H, m), 8,70 (1H, s)

Ejemplo 33e: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (3H, d), 2,67 (6H, m), 3,14–3,18 (1H, m), 3,44–3,50 (1H, m), 3,60–3,64 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,94–3,98 (1H, m), 4,06 (1H, q), 4,37 (1H, s), 4,66 (2H, s), 6,05 (1H, d), 6,60 (1H, s), 7,34 (1H, d), 7,36–7,38 (2H, m), 7,47 (1H, d), 7,56–7,60 (1H, m), 7,66–7,68 (1H, m), 7,77–7,80 (2H, m), 8,69 (1H, s)

Ejemplo 33f: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, d), 2,65–2,68 (3H, m), 3,16–3,21 (1H, m), 3,44–3,51 (1H, m), 3,60–3,64 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,11 (1H, d), 4,38 (1H, s), 4,80–4,88 (2H, m), 6,04 (1H,

q), 6,68 (1H, s), 7,34–7,36 (2H, m), 7,64–7,67 (2H, m), 7,78–7,81 (1H, m), 7,88–7,90 (1H, m), 8,07–8,12 (1H, m), 8,69 (1H, s), 8,92–8,94 (1H, m)

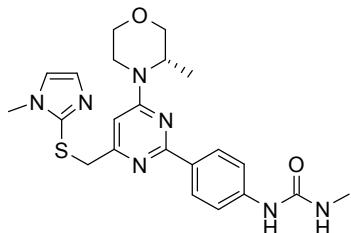
Ejemplo 33g: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21 (3H, d), 2,67 (3H, q), 3,16–3,21 (1H, m), 3,45–3,52 (1H, m), 3,62–3,65 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–3,99 (1H, m), 4,40 (2H, s), 4,91 (2H, d), 6,06 (1H, d), 6,70 (1H, s), 7,40–7,42 (2H, m), 7,84 (2H, d), 8,27–8,29 (2H, m), 8,71 (1H, s).

Ejemplo 33h: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21–1,27 (3H, m), 2,52–2,61 (3H, m), 2,66–2,69 (3H, m), 3,15–3,22 (1H, m), 3,45–3,52 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,13 (1H, d), 4,40 (1H, s), 4,87 (2H, d), 6,05 (1H, q), 6,70 (1H, s), 7,41–7,43 (2H, m), 7,82 (1H, S)

Prueba (a): Ejemplo (33) 0,84 μM ; Ejemplo (33a) 0,06 μM ; Ejemplo (33b) 0,066 μM ; Ejemplo (33c) 0,0014 μM ; Ejemplo (33d) 0,00031 μM ; Ejemplo (33e) 0,088 μM ; Ejemplo (33f) 0,27 μM ; Ejemplo (33g) 0,021 μM ; Ejemplo (33h) 0,048 μM .

A continuación se describe la preparación de 3-metil-1-[4-[4-[(1-metilimidazol-2-il)sulfanilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea.

3-Metil-1-[4-[4-[(1-metilimidazol-2-il)sulfanilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea



15

Se disolvió 1-metilimidazol-2-tiol (0,23 mmoles) en acetonitrilo (2 ml), se añadió DBU (0,035 ml), y la reacción se dejó agitar a RT durante 5 min. Se añadieron una disolución de 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(methylsulfonyloximino)butyl]pirimidin-2-il]fenil]urea (100 mg) en acetonitrilo (2 ml) y DBU (0,034 ml), y la mezcla se dejó agitar a RT 18 h, antes de concentrarla a vacío para dar el material deseado. El material se usó sin purificación adicional.

20

Los siguientes sulfuros se prepararon de manera análoga.

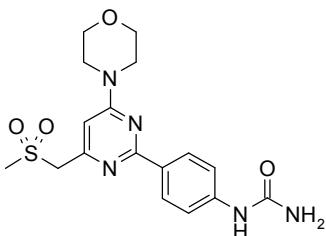
Estructura	NOMBRE
	1-[4-[4-[(2-chlorophenyl)sulfanilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea
	1-[4-[4-[(2-methoxyphenyl)sulfanilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea
	1-[4-[4-[(1H-imidazol-2-il)sulfanilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea

Estructura	NOMBRE
	1-[4-[4-[(4-aminophenyl)sulfanilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-methyl-urea
	3-methyl-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea
	3-methyl-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea
	3-methyl-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea
	3-methyl-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea

La preparación de 3-methyl-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea se describió anteriormente.

Ejemplo 34:

5 [4-[4-(Metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea



Se disolvió *N*-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo (110 mg) en DMF (2 ml), y se añadió trietilamina (0,098 ml). Se añadió 2-aminopirimidina (108 mg), y la reacción se agitó a 40°C durante 2 horas. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC prep. (básica), sin embargo, solamente se aisló de la mezcla [4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea (8 mg).

Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 3,21 (3H, s), 3,71–3,72 (8H, m), 4,48 (2H, s), 5,91 (2H, s), 6,81 (1H, s), 7,49–7,51 (2H, m), 8,20–8,23 (2H, m), 8,76 (1H, s)

Espectro de masa: M+H⁺ 392.

Los siguientes compuestos se prepararon en un procedimiento análogo.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺
34a		1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]-3-(1,2-oxazol-3-il)urea	458
34b		1-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	472
34c		1-(1-metilpirazol-3-il)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	471

5 Ejemplo 34a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 3,21 (3H, s), 3,73 (8H, s), 4,50 (2H, s), 6,85–6,87 (2H, m), 7,56–7,59 (2H, m), 8,28–8,31 (2H, m), 8,75 (1H, d), 9,07 (1H, s), 9,62 (1H, s)

Ejemplo 34b: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 3,15–3,25 (3H, s), 3,21–3,26 (3H, S), 3,73 (8H, s), 4,49 (2H, s), 6,56 (1H, s), 6,85 (1H, s), 7,55–7,57 (2H, m), 8,28–8,30 (2H, m), 9,05 (1H, s), 9,47 (1H, s)

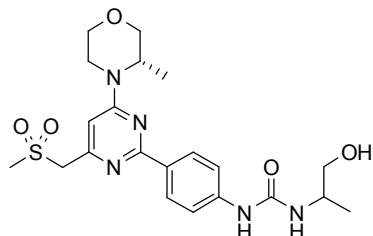
Ejemplo 34c: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 3,21 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,74 (8H, s), 4,49 (2H, s), 6,25 (1H, d), 6,84 (1H, s), 7,54–7,56 (2H, m), 7,57 (1H, d), 8,26–8,28 (2H, m), 8,93 (1H, s), 9,18 (1H, s).

10 Prueba (a): Ejemplo (34) 0,21 μM; Ejemplo (34a) 0,042 μM; Ejemplo (34b) 0,12 μM; Ejemplo (34c) 0,72 μM.

La preparación de *N*-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo se describió anteriormente.

Ejemplo 35:

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



15

Se añadieron a 2-aminopropan-1-ol (1,14 mmoles) una disolución de *N*-[4-[4-[3S]-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo (110 mg, 0,23 mmoles) y trietilamina (0,079 ml, 0,68 mmoles) en DMF (2 ml). La reacción se agitó a 40°C durante 2 horas y después se purificó mediante HPLC prep. (básica) para dar el material deseado como un sólido (22 mg).

20

Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09 (3H, d), 1,24 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,37–3,43 (2H, m), 3,47–3,53 (2H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,72 (1H, d), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,15–4,19 (1H, m), 4,48 (3H, s), 4,78 (1H, t), 6,09–6,11 (1H, m), 6,77 (1H, s), 7,47–7,49 (2H, m), 8,20–8,22 (2H, m), 8,71 (1H, s)

Espectro de masa: M+H⁺ 463.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺
35a		3-(3-dimethylaminopropyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	491
35b		3-(3-metoxipropyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	478
35c		N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]pirrolidina-1-carboxamida	460
35d		N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]morpholina-4-carboxamida	476
35e		4-hidroxi-N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]piperidina-1-carboxamida	490
35f		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-tert-butylurea	462
35g		3-(2-dimethylaminoethyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	477

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺
35h		3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmethyl)pirimidin-2-il]fenil]urea	450
35i		3-hidroxi-N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmethyl)pirimidin-2-il]fenil]piperidina-1-carboxamida	490
35j		1-(2-dimetilaminoetil)-1-metil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmethyl)pirimidin-2-il]fenil]urea	491
35k		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmethyl)pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-morfolin-4-iletil)urea	486
35l		3-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmethyl)pirimidin-2-il]fenil]urea	460
35m		1-ciclopropil-1-metil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmethyl)pirimidin-2-il]fenil]urea	460
35n		(3S)-3-metil-N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmethyl)pirimidin-2-il]fenil]morfolina-4-carboxamida	490

Ejemplo 35a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,54–1,62 (2H, m), 2,10–2,14 (6H, s), 2,23 (2H, d), 2,32–2,34 (1H, m), 2,44–2,47 (1H, m), 3,07–3,15 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,48 (3H, s), 6,32 (1H, t), 6,77 (1H, s), 7,48–7,52 (2H, m), 8,19–8,21 (2H, m), 8,79 (1H, s)

Ejemplo 35b: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,68 (2H, t), 3,15 (2H, d), 3,21 (3H, s), 3,25 (4H, s), 3,38 (2H, t), 3,50 (1H, d), 3,67 (1H, d), 3,76–3,79 (1H, m), 4,01 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,48 (3H, s), 6,21 (1H, s), 6,77 (1H, s), 7,48–7,51 (2H, m), 8,19–8,22 (2H, m), 8,70 (1H, s)

Ejemplo 35c: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 1,85–1,88 (4H, m), 3,21 (3H, s), 3,40 (5H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,48 (3H, s), 6,78 (1H, s), 7,63–7,66 (2H, m), 8,19–8,22 (2H, m), 8,31 (1H, s)

Ejemplo 35d: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,33–3,34 (1H, m), 3,46 (5H, t), 3,61–3,63 (4H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,19 (1H, d), 4,49 (3H, s), 6,79 (1H, s), 7,57–7,61 (2H, m), 8,21–8,23 (2H, m), 8,74 (1H, s)

Ejemplo 35e: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19–1,30 (4H, m), 1,31–1,39 (1H, m), 1,67 (2H, d), 1,71–1,72 (1H, m), 1,74–1,78 (2H, m), 3,09–3,12 (1H, m), 3,22 (3H, d), 3,48 (1H, d), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,84 (1H, d), 3,83–3,88 (1H, m), 3,97–4,01 (1H, m), 4,19 (1H, d), 4,48–4,51 (3H, m), 4,69 (1H, s), 6,76 (1H, t), 7,57–7,59 (2H, m), 8,19–8,22 (2H, m), 8,69 (1H, s)

Ejemplo 35f: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,31 (9, s), 3,20 (3H, s), 3,22 (1H, d), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,48 (3H, s), 6,06 (1H, s), 6,77 (1H, s), 7,43–7,47 (2H, m), 8,19–8,21 (2H, m), 8,48 (1H, s)

Ejemplo 35g: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 2,18 (6H, s), 2,34 (2 h t), 3,17–3,25 (5H, m), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,48 (3H, s), 6,16 (1H, t), 6,77 (1H, s), 7,47–7,51 (2H, m), 8,19–8,22 (2H, m), 8,89 (1H, s)

Ejemplo 35h: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H d), 3,21 (5H, t), 3,46 (3H, t), 3,52 (1H, d), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,15–4,19 (1H, m), 4,48 (3H, s), 4,73 (1H, s), 6,26 (1H, t), 6,77 (1H, s), 7,48–7,50 (2H, m), 8,21 (2H, d), 8,82 (1H, s)

Ejemplo 35i: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 1,38 (2H, d), 1,70 (1H, d), 1,89 (1H, s), 2,74–2,78 (1H, m), 2,96 (1H, s), 3,20 (3H, s), 3,47–3,50 (1H, m), 3,51 (1H, s), 3,66–3,67 (1H, m), 3,77–3,80 (2H, m), 3,98 (2H, d), 4,17 (1H, d), 4,48 (3H, s), 4,83 (1H, d), 6,78 (1H, s), 7,57–7,59 (2H, m), 8,19–8,21 (2H, m), 8,66 (1H, s)

Ejemplo 35j: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 2,26 (6H, s), 2,67–2,69 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,40 (3H, t), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,49 (3H, s), 6,78 (1H, s), 7,50–7,53 (2H, m), 8,20–8,23 (2H, m), 9,51 (1H, s)

Ejemplo 35k: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 2,39 (2H, d), 2,41 (4H, d), 3,21 (3H, s), 3,24 (2H, t), 3,47–3,53 (1H, m), 3,58–3,63 (5H, m), 3,67 (1H, d), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,48 (3H, s), 6,17 (1H, t), 6,77 (1H, s), 7,49–7,51 (2H, m), 8,21 (2H, d), 8,88 (1H, s)

Ejemplo 35l: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 3,19–3,23 (3H, m), 3,26 (1H, s), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,16–4,19 (1H, m), 4,32 (2H, d), 4,48 (3H, s), 6,63 (1H, t), 6,78 (1H, s), 6,93 (2H, s), 7,51–7,53 (2H, m), 8,22 (2H, d), 8,93 (1H, s), 11,84 (1H, s)

Ejemplo 35m: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,69–0,73 (2H, m), 0,88–0,93 (2H, m), 1,25 (3H, d), 2,70–2,76 (1H, m), 2,88 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,22–3,25 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,19 (1H, d), 4,49 (3H, s), 6,79 (1H, s), 7,62–7,65 (2H, m), 8,21–8,23 (2H, m), 8,39 (1H, s)

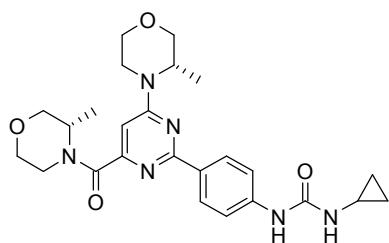
Ejemplo 35n: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (3H, d), 1,25 (3H, d), 3,15–3,23 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,36–3,42 (2H, m), 3,50 (1H, d), 3,53–3,57 (1H, m), 3,64–3,68 (2H, m), 3,75 (1H, s), 3,78 (2H, d), 3,85–3,88 (1H, m), 3,97–4,01 (1H, m), 4,20 (2H, d), 4,49 (3H, s), 6,79 (1H, s), 7,58–7,61 (2H, m), 8,21–8,23 (2H, m), 8,65 (1H, s).

Prueba (a): Ejemplo (35) 0,064 μM ; Ejemplo (35a) 6,4 μM ; Ejemplo (35b) 0,42 μM ; Ejemplo (35c) 3,4 μM ; Ejemplo (35d) 3,2 μM ; Ejemplo (35e) 2,5 μM ; Ejemplo (35f) 0,82 μM ; Ejemplo (35g) 0,66 μM ; Ejemplo (35h) 0,024 μM ; Ejemplo (35i) 0,77 μM ; Ejemplo (35j) 3,6 μM ; Ejemplo (35k) 1,2 μM ; Ejemplo (35l) 0,47 μM ; Ejemplo (35m) 2 μM ; Ejemplo (35n) 1,1 μM .

La preparación de *N*–[4–[4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfonilmethyl)pirimidin–2–il]fenil]urea se describió anteriormente.

Ejemplo 36:

3–Ciclopropil–1–[4–[4–[(3S)–3–metilmorfolina–4–carbonil]–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]urea



Se disolvió ácido 2-[4-(ciclopropilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxílico (95 mg) en DMF (3 ml), y se añadió (3S)-3-metilmorfolina. Se añadieron DIPEA (0,125 ml) y HATU (137 mg), y las reacciones se agitaron a RT durante 3 h antes de concentrarlas *a vacío*, y se repartieron entre DCM (25 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el material deseado como un sólido (88 mg).

5

Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,24 (6H, m), 2,52–2,61 (1H, m), 3,23–3,29 (2H, m) 3,41–3,42 (1H, m), 3,46–3,47 (1H, m), 3,50–3,55 (2H, m), 3,60 (2H, d), 3,70–3,81 (2H, m), 3,97 (2H, d), 4,17 (1H, s), 4,53 (1H, s), 6,43 (1H, s), 6,74 (1H, d), 7,51 (2H, d), 8,20 (2H, t), 8,54 (1H, s)

10

Espectro de masa: M+H⁺ 480.

Las siguientes muestras se prepararon de manera análoga

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺
36a		N-ciclopropil-2-[4-(ciclopropilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxamida	436
36b		3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(4-metilpiperazina-1-carbonil)pirimidin-2-il]fenil]urea	479

15 **Ejemplo 36a:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,39–0,44 (2H, m), 0,56–0,61 (2H, m), 0,65–0,68 (2H, m), 0,74–0,76 (2H, m), 1,24 (3H, d), 2,52–2,59 (1H, m), 2,53–2,61 (1H, m), 3,25 (1H, s), 3,50 (1H, d), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,25 (1H, s), 4,53 (1H, s), 6,42–6,43 (1H, m), 7,12 (1H, d), 7,51 (2H, d), 8,38–8,41 (2H, m), 8,56 (1H, s), 8,69 (1H, d).

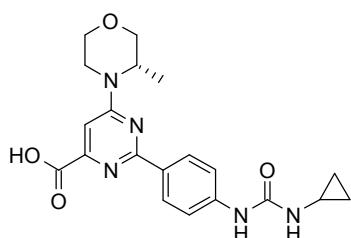
20

Ejemplo 36b: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,24 (3H, d), 2,25–2,26 (3H, m), 2,40–2,48 (2H, m), 2,43–2,48 (2H, m), 2,52–2,61 (1H, m), 3,18–3,25 (1H, m), 3,46–3,52 (3H, m), 3,62–3,66 (3H, m), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,22 (1H, d), 4,55 (1H, s), 6,44 (1H, d), 6,73 (1H, s), 7,50–7,52 (2H, m), 8,18–8,20 (2H, m), 8,54 (1H, s).

Prueba (a): Ejemplo (36) 0,062 μM; Ejemplo (36a) 2,9 μM; Ejemplo (36b) 0,18 μM.

A continuación se describe la preparación de ácido 2-[4-(ciclopropilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxílico.

Ácido 2-[4-(ciclopropilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxílico



Se disolvió 2-[4-(cyclopropylcarbamoyl)amino]fenil-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pirimidin-4-carboxilato de metilo (350 mg) en agua (15 ml) que contiene hidróxido de sodio (67 mg), y la reacción se dejó agitar a RT durante 1 h. Se añadieron 2 equivalentes adicionales de hidróxido de sodio junto con THF (3 ml). La reacción se agitó durante 1 h más, y después el THF se eliminó a presión reducida, y la disolución acuosa se repartió con acetato de etilo (15 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, y el precipitado se filtró y se secó en un horno de vacío a 50°C durante 18 h para dar el material deseado (350 mg) como un sólido blanco.

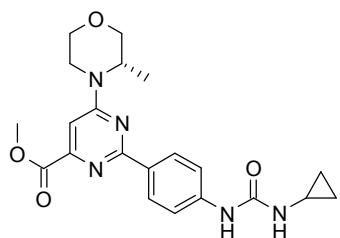
5

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,60–0,64 (2H, m), 1,22 (3H, d), 2,52–2,58 (1H, m), 3,17–3,21 (1H, m), 3,46–3,53 (1H, m), 3,63–3,66 (1H, m), 3,75 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,14–4,17 (1H, m), 4,48 (1H, d), 6,92 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,56 (2H, d), 8,22 (2H, d), 9,41 (1H, s)

10

Espectro de masa: M+H $^+$ 398.

2-[4-(Ciclopropilcarbamoyl)amino]fenil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]pirimidin-4-carboxilato de metilo



15

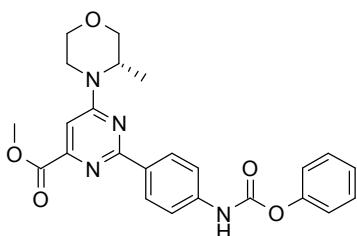
Se disolvió 6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]-2-[4-(fenoxicarbonilamino)fenil]pirimidin-4-carboxilato de metilo (547 mg) en DMF (8 ml) y trietilamina (0,59 ml) seguido de adición de ciclopropilamina (0,491 ml). La reacción se agitó a 40°C durante 2 horas, después la mezcla se sometió a vacío hasta sequedad y se repartió entre DCM (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se sometió a vacío hasta sequedad, y después se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 5% de metanol en DCM, para dar el material deseado (351 mg) como un sólido blanco.

20

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 0,41–0,44 (2H, m), 0,63–0,68 (2H, m), 1,25 (3H, d), 2,52–2,58 (1H, m), 2,67–2,69 (1H, m), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,91 (3H, s), 3,96–4,00 (1H, m), 4,23–4,27 (1H, m), 4,58 (1H, s), 6,43 (1H, d), 7,14 (1H, s), 7,51–7,53 (2H, m), 8,22–8,25 (2H, m), 8,56 (1H, s)

Espectro de masa: M+H $^+$ 412.

6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]-2-[4-(fenoxicarbonilamino)fenil]pirimidin-4-carboxilato de metilo



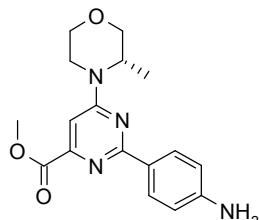
25

Se disolvió 2-(4-aminofenil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]pirimidin-4-carboxilato de metilo (400 mg) en dioxano (10 ml), y se añadieron gota a gota bicarbonato de sodio (154 mg) y cloroformiato de fenilo (0,154 ml). La mezcla se agitó a RT durante 16 horas, después el dioxano se eliminó a presión reducida, y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar el material deseado como una espuma marrón (624 mg).

Especro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,26 (3H, d), 3,11 (1H, s), 3,47–3,54 (1H, m), 3,58 (1H, s), 3,63–3,67 (1H, m), 3,73 (1H, d), 3,91 (3H, s), 3,96–4,00 (1H, m), 4,27 (1H, s), 6,73–6,78 (1H, m), 7,14–7,20 (1H, m), 7,24–7,30 (2H, m), 7,43–7,48 (2H, m), 7,64–7,66 (2H, m), 8,32–8,34 (2H, m), 10,46 (1H, s)

Especro de masa: M+H $^+$ 449.

5 2-(4-Aminofenil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxilato de metilo

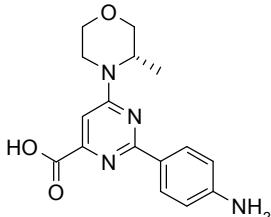


Se disolvió ácido 2-(4-aminofenil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxílico (1,15 g) en metanol (15 ml), se añadió ácido sulfúrico (0,01 ml), y la reacción se calentó a 80°C durante 24 h. Se añadió una pequeña cantidad de tamiz molecular activado 4A a la reacción y se agitó durante 2 h. La reacción se filtró, se sometió a vacío hasta sequedad, después se suspendió en acetato de etilo (250 ml) y se lavó una vez con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (250 ml). La capa orgánica se filtró, se secó sobre sulfato de magnesio y se sometió a vacío hasta sequedad para dar el material deseado como un sólido marrón (405 mg).

10 Especro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,23 (3H, d), 3,08 (1H, s), 3,45–3,52 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,75 (1H, d), 3,89 (3H, s), 3,97 (1H, d), 4,21 (1H, d), 4,55 (1H, s), 5,59 (2H, d), 6,59–6,63 (2H, m), 7,04 (1H, s), 8,06–8,08 (2H, m)

15 Especro de masa: M+H $^+$ 329.

Ácido 2-(4-aminofenil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxílico



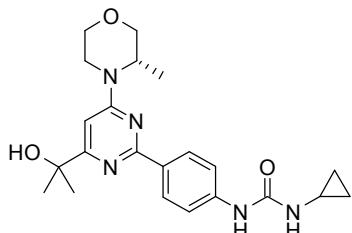
20 Se disolvió 2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxilato de metilo (1,00 g) en 18% de DMF en una mezcla de DME:agua:etanol 7:3:2 (10 ml). Después se añadieron éster pinacólico del ácido (4-aminofenil)borónico (1,21 g) y carbonato de sodio 2M (5 ml), y la disolución se desgasificó durante 5 min. Se añadió catalizador de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (130 mg), y la reacción se puso a reflugio a 90°C durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar, se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se filtró, y el volumen se redujo a vacío. La disolución resultante se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se sometió a vacío hasta sequedad para dar el material deseado.

25 Especro de masa: M+H $^+$ 315.

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

Ejemplo 37:

30 3-Ciclopropil-1-[4-[4-(2-Hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea



Se disolvió 2-[2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ol (70 mg) en 18% de DMF en una mezcla de DME:agua:etanol 7:3:2 (4 ml) y se añadieron ácido 4-(3-ciclopropilureido)fenilborónico (98 mg) y carbonato de sodio 2M (1 ml). Se añadió catalizador de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (10 mg), y la disolución se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 0,5 h. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se cargó directamente en una columna SCX-2 (10 g), la columna se lavó con metanol, y después el producto se eluyó con amoniaco 7N en metanol, para dar el material deseado (55 mg) como un sólido blanco.

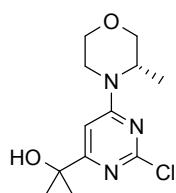
Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,41–0,44 (2H, m), 0,62–0,67 (2H, m), 1,23 (3H, d), 1,45 (6H, s), 2,54 (1H, t), 3,19–3,23 (1H, m), 3,46–3,52 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96 (1H, d), 4,14–4,17 (1H, m), 4,50 (1H, s), 5,17 (1H, s), 6,41 (1H, d), 6,80 (1H, s), 7,48 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,50 (1H, s)

10 **Espectro de masa:** M+H⁺ 412.

Prueba (a): 0,051 μM .

A continuación se describe la preparación de 2-[2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ol.

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



15 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 añadió gota a gota durante 2 min. bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter dietílico, 0,74 ml), y después la reacción se dejó agitar a -78°C durante 20 min. antes de que se dejara calentar hasta RT. La reacción se agitó durante unos 20 min. adicionales y después se paralizó con agua (2 ml). La reacción se redujo hasta sequedad y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se sometió a vacío hasta sequedad para dar el material deseado como un sólido blanco (291 mg).

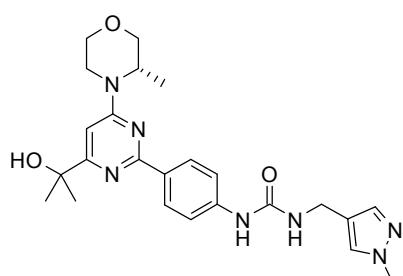
20 **Espectro RMN:** (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16–1,23 (3H, m), 1,36 (6H, s), 3,15–3,23 (1H, m), 3,40–3,47 (1H, m), 3,56–3,60 (1H, m), 3,71 (1H, d), 3,91–3,94 (2H, m), 4,34 (1H, s), 5,28 (1H, s), 6,87 (1H, s).

Espectro de masa: M+H⁺ 272.

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

Ejemplo 38:

1-[4-[4-(2-Hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea



30 35 Se disolvió 2-[2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ol (70 mg) en 18% de DMF en una mezcla de DME:agua:etanol 7:3:2 (4 ml). Se añadieron 3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea (115 mg) y carbonato de sodio 2M (1 ml). Se añadió catalizador de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (10 mg), y la disolución se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 0,5 h. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se cargó directamente en una columna SCX-2 (10 g), la columna se lavó con metanol, después el producto se eluyó con amoniaco 7N en metanol, para dar el material deseado (55 mg) como un sólido blanco.

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 1,45 (6H, s), 3,16–3,23 (1H, m), 3,46–3,52 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,78–3,80 (1H, m), 3,75–3,81 (3H, s), 3,96–3,99 (1H, m), 4,13 (3H, d), 4,49–4,52 (1H, m), 5,17 (1H, s), 6,39 (1H, t), 6,80 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,47–7,49 (2H, m), 7,59 (1H, s), 8,22–8,24 (2H, m), 8,65 (1H, s)

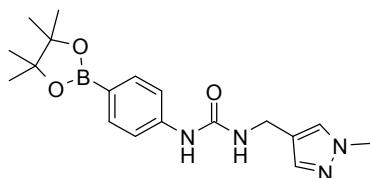
Espectro de masa: M+H⁺ 466.

5 Prueba (a): 1,3 μM.

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

A continuación se describe la preparación de 3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea.

3-[(1-Metilpirazol-4-il)metil]-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea



10

Se disolvió éster pinacólico del ácido (4-aminofenil)borónico (200 mg) en THF seco (5 ml), y se añadió bicarbonato de sodio (116 mg) seguido por la adición gota a gota de cloroformiato de fenilo (0,115 ml). La mezcla se agitó a RT durante 1 hora. Se añadió (1-metilpirazol-4-il)metanamina (102 mg), y la reacción se dejó agitar a RT durante 2 h antes de calentarla hasta 40°C durante 16 h. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre DCM (25 ml) y agua (25 ml). Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se sometieron a vacío hasta sequedad. El material se cromatógrafió en sílice, eluyendo con acetato de etilo, para dar el material deseado (232 mg) como un sólido blanco.

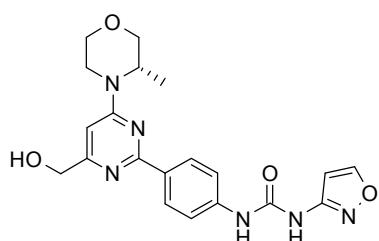
Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,28 (12H, s), 3,79 (3H, s), 4,11 (2H, d), 6,39 (1H, t), 7,34 (1H, s), 7,39–7,41 (2H, m), 7,52–7,54 (2H, m), 7,59 (1H, s), 8,56 (1H, s)

20

Espectro de masa: M+H⁺ 357.

Ejemplo 39:

1-[4-[4-(Hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(1,2-oxazol-3-il)urea



25

Se disolvió [2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol (500 mg) en 18% de DMF en una mezcla de DME:agua:etanol 7:3:2 (10 ml). Despues se añadieron a la disolución 3-(1,2-oxazol-3-il)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea (811 mg) y disolución acuosa 2M de carbonato de sodio (4 ml), y la mezcla resultante se desgasificó durante 5 min. Se añadió catalizador de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (73 mg), y la disolución se puso a refluo a 90°C durante 7 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar, después se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado y se cargó directamente en una columna SCX-2 (50 g), la columna se lavó con metanol, y el producto se eluyó con amoniaco 7N en metanol. El material se purificó adicionalmente mediante cromatografía en sílice, eluyendo con 5% de metanol en DCM, para dar el material deseado (318 mg) como un sólido blanco.

30

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 3,20–3,24 (1H, m), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,16–4,19 (1H, m), 4,47 (2H, d), 4,50 (1H, s), 5,40 (1H, t), 6,69 (1H, s), 6,87 (1H, d), 7,53–7,56 (2H, m), 8,27–8,29 (2H, m), 8,75–8,75 (1H, m), 9,03 (1H, d), 9,60 (1H, s)

35

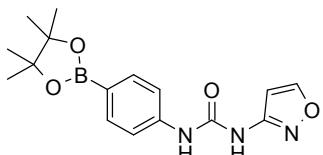
Espectro de masa: M+H⁺ 411.

Prueba (a): 0,075 μM.

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

A continuación se describe la preparación de 3-(1,2-oxazol-3-il)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea.

3-(1,2-Oxazol-3-il)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea



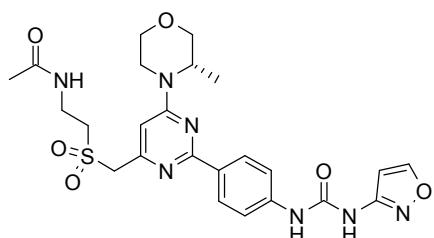
- 5 Se disolvió éster pinacólico del ácido (4-aminofenil)borónico (1 g) en THF seco (30 ml), se añadió bicarbonato de sodio (576 mg) seguido por la adición gota a gota de cloroformiato de fenilo (0,575 ml). La mezcla se agitó a RT durante 1 hora, después se añadió 3-aminoisoxazol (0,506 ml), y la reacción se dejó agitar a 40°C durante 16 h. Se añadieron más 3-aminoisoxazol (0,506 ml) y bicarbonato de sodio (576 mg), y la reacción se calentó hasta 75°C durante 8 h. antes de que la mezcla se concentrara a vacío y se repartiera entre DCM (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se sometió a vacío hasta sequedad. El residuo se cromatógrafió en sílice, eluyendo con acetato de etilo, para dar el compuesto deseado (1,05 g) como un sólido blanco.
- 10

Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 (12 h, s), 5,89 (1H, d), 6,86 (1H, d), 7,47–7,49 (2H, m), 7,61–7,63 (2H, m), 8,32 (1H, t), 8,75 (1H, d)

15 Espectro de masa: M+H⁺ 330.

Ejemplo 40:

N-[2-[[6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-2-[4-(1,2-oxazol-3-ilcarbamoilamino)fenil]pirimidin-4-il]metilsulfonil]etil]acetamida



- 20 Se disolvió parcialmente 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-(1,2-oxazol-3-il)urea (89 mg, 0,18 mmoles) en acetonitrilo (4 ml) y se añadió N-(2-sulfaniletil)acetamida (0,034 ml, 0,32 mmoles). Se añadió DBU (0,055 ml, 0,36 mmoles), y la reacción se agitó a RT durante 6 h antes de someterla a vacío hasta sequedad. El material se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml), y se añadió una disolución de m-CPBA (75%) (158 mg) en 1,4 dioxano (2 ml), seguido inmediatamente por una disolución de permanganato de sodio (175 mg) en agua (1 ml). La reacción se dejó agitar a RT durante 1 h, después se cargó en una columna SCX-2 (10 g), la columna se lavó con metanol, y el producto se eluyó con amoniaco 7N en metanol. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (básica) para dar el material deseado como un sólido (13 mg).
- 25

Espectro RMN: RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (3H, d), 1,84 (3H, s), 3,24 (1H, d), 3,52 (2H, t), 3,54 (1H, s), 3,58 (2H, t), 3,65–3,68 (1H, m), 3,79 (1H, d), 3,98–4,02 (1H, m), 4,20 (1H, s), 4,54 (3H, m), 6,82 (1H, s), 6,88 (1H, d), 7,56–7,59 (2H, m), 8,16–8,17 (1H, m), 8,28–8,31 (2H, m), 8,76–8,77 (1H, m), 9,09 (1H, d), 9,62 (1H, s)

Espectro de masa: M+H⁺ 544.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga a partir de 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-(1,2-oxazol-3-il)urea y el tiol apropiado.

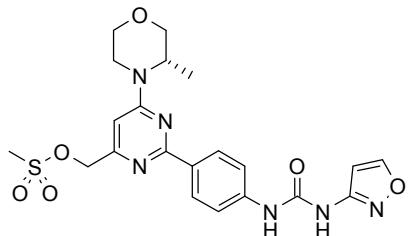
Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺
40a		1-[4-[4-(2-hidroxethylsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(1,2-oxazol-3-il)urea	503

Ejemplo 40a: RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (3H, d), 3,24 (1H, d), 3,53 (3H, t), 3,65–3,68 (1H, m), 3,79 (1H, d), 3,93 (2H, q), 3,98–4,02 (1H, m), 4,20 (1H, s), 4,51 (3H, d), 5,20 (1H, t), 6,80 (1H, s), 6,88–6,88 (1H, m), 7,58 (2H, d), 8,29–8,31 (2H, m), 8,76 (1H, s), 9,09 (1H, d), 9,64 (1H, s).

5 Prueba (c): Ejemplo (40) 0,1 μM; Ejemplo (40a) 0,055 μM.

A continuación se describe la preparación de 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-(1,2-oxazol-3-il)urea.

1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-(1,2-oxazol-3-il)urea

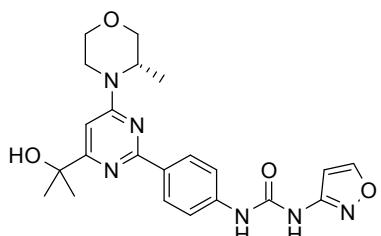


10 Se disolvió parcialmente 1-[4-[4-(hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(1,2-oxazol-3-il)urea (300 mg) en DCM (10 ml) y trietilamina (0,153 ml), y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,086 ml), y la reacción se agitó durante 45 min. a RT. La reacción se lavó después con agua (2 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. La disolución se sometió a vacío hasta sequedad para dar el material deseado como un sólido amarillo.

15 Espectro de masa: M+H⁺ 489.

Ejemplo 41:

1-[4-[4-(2-Hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(1,2-oxazol-3-il)urea



20 25 Se añadió 2-[2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ol (160 mg, 0,59 mmoles) a 3-(1,2-oxazol-3-il)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea (242 mg) y catalizador de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (21 mg) en 18% de DMF en una mezcla de DME:agua:etanol 7:3:2 (6 ml). La reacción se calentó hasta 100°C durante 30 minutos en el reactor de microondas y se enfrió hasta RT. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2M, y el material bruto se cargó en una columna SCX (10 g), y el material deseado se eluyó con amoniaco 7N en metanol. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando mezclas polares decrecientes de agua (que contiene 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes, para dar el material deseado (52 mg) como un sólido blanco.

Espectro RMN: RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,47 (6H, s), 3,18–3,25 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,16–4,19 (1H, m), 4,51–4,53 (1H, m), 5,20 (1H, s), 6,84 (1H, s), 6,88 (1H, d), 7,55–7,57 (2H, m), 8,30–8,32 (2H, m), 8,76 (1H, d), 9,06 (1H, s), 9,61 (1H, s)

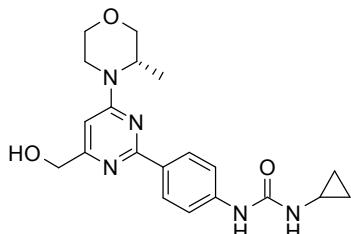
30 Espectro de masa: M+H⁺ 439,4

Prueba (c): 0,047 μ M.

La preparación de 2-[2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]propan-2-ol y 3-(1,2-oxazol-3-il)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea se describió anteriormente.

Ejemplo 42:

5 3-Ciclopropil-1-[4-[4-(Hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea



Se disolvió [2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol (3,30 g) en 18% de DMF en una mezcla de DME:agua:etanol 7:3:2 (50 ml). Después se añadieron ácido 4-(3-ciclopropilureido)fenilborónico (4,92 g) y carbonato de sodio 2M (5 ml), y la disolución se desgasificó durante 5 min. Después se añadió catalizador de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (476 mg) a la disolución, y ésta se puso a refljo a 90°C durante 7h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar, se evaporó, y el residuo se repartió entre DCM (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en sílice, eluyendo con 5% de metanol en DCM, para dar el material deseado (4,33 g) como un sólido amarillo.

10 Espectro RMN: RMN 1 H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,62–0,67 (2H, m), 1,23 (3H, d), 2,54–2,58 (1H, m), 3,17–3,22 (1H, m), 3,46–3,52 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–3,99 (1H, m), 4,15–4,18 (1H, m), 4,45 (2H, d), 4,49 (1H, d), 5,38 (1H, t), 6,41 (1H, d), 6,66 (1H, s), 7,46–7,50 (2H, m), 8,18–8,22 (2H, m), 8,49 (1H, s),

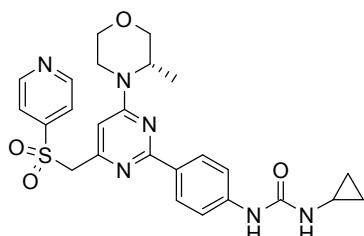
15 Espectro de masa: M+H⁺ 384.

Prueba (a): 0,19 μ M.

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

Ejemplo 43:

3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridin-4-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea



25 Se disolvió parcialmente 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]urea (100 mg, 0,24 mmoles) en acetonitrilo (4 ml), y se añadió piridina-4-tiol (0,38 mmoles). La reacción se agitó durante 1 h a RT, después se añadió DBU (0,065 ml, 0,43 mmoles), y la reacción se agitó a RT durante 18 h. La reacción se evaporó hasta sequedad y se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml). Se añadió a la reacción una disolución de m-CPBA (75%) (94 mg) en 1,4 dioxano (2 ml), seguido inmediatamente por una disolución de permanganato de sodio (104 mg) en agua (1 ml), y se dejó agitar a RT durante 1 h. Se añadió una disolución adicional de m-CPBA (75%) (94 mg) en 1,4 dioxano (1 ml), seguido inmediatamente por una disolución de permanganato de sodio (104 mg) en agua (0,5 ml), y la reacción se agitó a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se cargó en una columna SCX-2 (10 g), la columna se lavó con metanol, y el producto se eluyó con amoniaco 7N en metanol. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (básica) para dar el material deseado como un sólido (10 mg).

30 Espectro RMN: RMN 1 H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,21 (3H, d), 2,58–2,61 (1H, m), 3,15–3,25 (1H, m), 3,45–3,52 (1H, m), 3,61–3,65 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–3,99 (1H, m), 4,10–4,14 (1H, m), 4,38 (1H, s), 4,86 (2H, t), 6,41–6,42 (1H, m), 6,71 (1H, s), 7,37 (2H, d), 7,66 (2H, d), 7,81–7,82 (2H, m), 8,50 (1H, s), 8,90–8,91 (2H, m)

35 Espectro de masa: M+H⁺ 509.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga usando el tiol apropiado.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺
43a		2-[2-[4-(cyclopropylcarbamoyl amino)fenil]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pirimidin-4-yl]methylsulfonil-N-metil-acetamida	503
43b		3-cyclopropyl-1-[4-[4-[(4-fluorophenyl)sulfonil]metil]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pirimidin-2-yl]fenil]urea	526
43c		N-[4-[2-[4-(cyclopropylcarbamoyl amino)phenyl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pirimidin-4-yl]methylsulfonil]fenil]acetamida	565
43d		3-cyclopropyl-1-[4-[4-(2-hidroxietilsulfonil)metil]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pirimidin-2-yl]fenil]urea	476
43e		3-cyclopropyl-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-(1,3-tiazol-2-ylsulfonil)metil]pirimidin-2-yl]fenil]urea	515
43f		3-cyclopropyl-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[(2-(trifluorometil)fenyl)sulfonil]metil]pirimidin-2-yl]fenil]urea	576
43g		3-cyclopropyl-1-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-6-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-yl)sulfonil]metil]pirimidin-2-yl]fenil]urea	530
43h		2-[2-[4-(cyclopropylcarbamoyl amino)phenyl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pirimidin-4-yl]methylsulfonil-N-methylacetamida	489

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺
43i		3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonilmethyl]pirimidin-2-il]fenil]urea	529
43j		N-[2-[[2-[4-(ciclopropilcarbamoyl)amino]fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilsulfonil]etilacetamida	517
43k		1-[4-[4-(1-adamantsulfonilmethyl)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-ciclopropil-urea	598

Ejemplo 43a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,23–1,25 (3H, m), 2,57–2,60 (1H, m), 2,67–2,70 (3H, m), 3,19–3,25 (1H, m), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,15–4,19 (1H, m), 4,29 (2H, s), 4,48 (1H, s), 4,67 (2H, s), 6,43–6,44 (1H, m), 6,77 (1H, s), 7,50 (2H, d), 8,19 (2H, d), 8,31 (1H, t), 8,54 (1H, s)

Ejemplo 43b: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,20 (3H, d), 2,52–2,60 (1H, m), 3,15–3,20 (1H, m), 3,45–3,51 (1H, m), 3,61–3,65 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,10–4,13 (1H, m), 4,38 (1H, s), 4,71 (2H, s), 6,40 (1H, d), 6,65 (1H, s), 7,38–7,41 (2H, m), 7,43–7,48 (2H, m), 7,79 (2H, d), 7,85–7,89 (2H, m), 8,51 (1H, s)

Ejemplo 43c: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,19 (3H, d), 2,13 (3H, s), 2,53–2,61 (1H, m), 3,15–3,20 (1H, m), 3,43–3,50 (1H, m), 3,60–3,63 (1H, m), 3,75 (1H, d), 3,94–3,98 (1H, m), 4,09 (1H, s), 4,34 (1H, s), 4,60 (2H, s), 6,41–6,42 (1H, m), 6,55 (1H, s), 7,39 (2H, d), 7,70 (2H, d), 7,77 (2H, d), 7,83 (2H, d), 8,48 (1H, s), 10,37 (1H, s)

Ejemplo 43d: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,24 (3H, d), 2,59–2,61 (1H, m), 3,15–3,20 (1H, m), 3,51 (3H, t), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,92 (2H, q), 3,97–4,01 (1H, m), 4,16–4,19 (1H, m), 4,50 (3H, s), 5,18 (1H, t), 6,44 (1H, d), 6,76 (1H, s), 7,50–7,52 (2H, m), 8,21–8,23 (2H, m), 8,54 (1H, s)

Ejemplo 43e: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,20 (3H, d), 2,52–2,61 (1H, m), 3,15–3,20 (1H, m), 3,45–3,52 (1H, m), 3,62–3,65 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–3,99 (1H, m), 4,12 (1H, d), 4,40 (2H, s), 4,90–4,91 (1H, m), 6,42 (1H, d), 6,71 (1H, s), 7,40–7,43 (2H, m), 7,84 (2H, d), 8,27–8,29 (2H, m), 8,50 (1H, s)

Ejemplo 43f: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,20–1,22 (3H, m), 2,53 (1H, m), 3,17 (1H, d), 3,49 (1H, d), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,12 (1H, d), 4,40 (1H, s), 4,74–4,75 (2H, m), 6,42–6,42 (1H, m), 6,70 (1H, s), 7,37 (2H, d), 7,72 (2H, d), 7,80 (1H, d), 7,90 (2H, t), 8,08 (1H, d), 8,48 (1H, s)

Ejemplo 43g: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,42 (2H, d), 0,63–0,67 (2H, m), 1,23 (3H, d), 2,53 (1H, d), 2,80 (3H, s), 3,20 (1H, d), 3,48 (1H, d), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 4,12 (1H, d), 4,40 (2H, s), 5,04 (2H, t), 6,44 (1H, s), 6,80 (1H, s), 7,43 (2H, d), 7,79 (2H, d), 8,53 (1H, s)

Ejemplo 43i: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,21 (3H, d), 2,60–2,61 (1H, m), 3,20 (1H, d), 3,34–3,39 (3H, s), 3,45–3,52 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,12 (1H, d), 4,41 (1H, s), 4,86–4,87 (2H, m), 6,41–6,42 (1H, m), 6,71 (1H, s), 7,41–7,44 (2H, m), 7,82 (1H, d), 7,87 (2H, d), 8,51 (1H, s)

Ejemplo 43j: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,24 (3H, t), 1,83 (3H, s), 2,52–2,60 (1H, m), 3,19–3,25 (1H, m), 3,47–3,50 (2H, m), 3,52 (2H, d), 3,56 (2H, d), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d),

3,97–4,01 (1H, m), 4,12 (1H, d), 4,50 (2H, d), 6,43 (1H, d), 6,78 (1H, s), 7,50 (2H, d), 8,19–8,22 (2H, m), 8,54 (1H, s), 9,00 (1H, s)

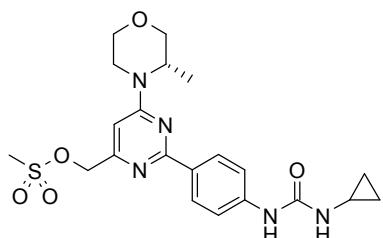
Ejemplo 43k: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,24 (3H, d), 1,67 (6H, d), 2,03 (6H, s), 2,12 (3H, s), 2,53–2,60 (1H, m), 3,20–3,24 (1H, m), 3,47–3,51 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,12 (1H, d), 4,39–4,45 (3H, m), 6,43 (1H, d), 6,73 (1H, s), 7,49–7,51 (2H, m), 8,22 (2H, d), 8,53 (1H, s)

Prueba (a): Ejemplo (43) 0,076 μM ; Ejemplo (43a) 0,087 μM ; Ejemplo (43b) 0,15 μM ; Ejemplo (43c) 0,013 μM ; Ejemplo (43d) 0,011 μM ; Ejemplo (43e) 0,13 μM ; Ejemplo (43f) 0,11 μM ; Ejemplo (43h) 0,0071 μM ; Ejemplo (43i) 0,058 μM ; Ejemplo (43j) 1,8 μM .

Prueba (c): Ejemplo (43g) 1,9 μM ; Ejemplo (43k) 2,9 μM

A continuación se describe la preparación de 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]urea.

3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]urea

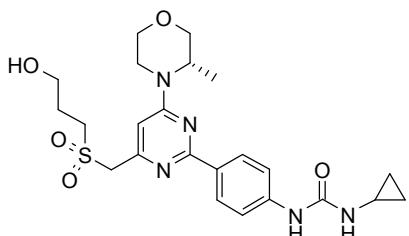


Se disolvió parcialmente 3-ciclopropil-1-[4-[4-(hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea (1,83 g) en DCM (50 ml) y trietilamina (1 ml), y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,56 ml), y la reacción se agitó durante 45 min. a RT. La reacción se lavó después con agua (10 ml), y los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio. La disolución se sometió a vacío hasta sequedad para dar el material deseado como un sólido amarillo.

Espectro de masa: M+H⁺ 462.

Ejemplo 44:

3-Ciclopropil-1-[4-[4-(3-Hidroxipropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea



Se añadió de permanganato de sodio monohidratado (38 mg, 0,24 mmoles) a m-CPBA (33,2 mg, 0,19 mmoles) y 3-ciclopropil-1-[4-[4-(3-hidroxipropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea (44 mg, 0,10 mmoles) en dioxano (2 ml) y agua (1 ml) a 20°C. La disolución resultante se agitó a 20°C durante 45 minutos, y la mezcla se cargó en una columna SCX-3 (5 g), y el producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 7M en metanol. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando mezclas polares decrecientes de agua (que contiene 1% de NH₃) y acetonitrilo como eluyentes, para dar el material deseado (19 mg) como un sólido blanco.

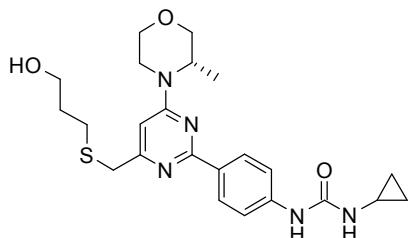
Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,24 (3H, d), 1,92–1,99 (2H, m), 2,53–2,60 (1H, m), 3,18–3,26 (1H, m), 3,39 (2H, q), 3,47–3,50 (1H, m), 3,55 (2H, q), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,16–4,19 (1H, m), 4,46 (3H, s), 4,72 (1H, t), 6,43 (1H, d), 6,78 (1H, s), 7,49–7,51 (2H, m), 8,20–8,23 (2H, m), 8,53 (1H, s)

Espectro de masa: M+H⁺ 490

Prueba (a): 1,8 μM .

A continuación se describe la preparación de 3-ciclopropil-1-[4-[4-(3-hidroxipropilsulfanilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea.

3-Ciclopropil-1-[4-[4-(3-hidroxipropilsulfanilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea



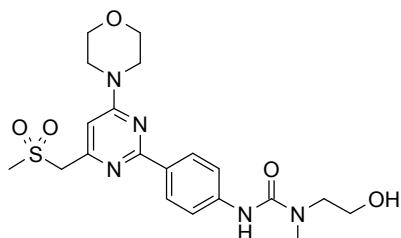
- 5 Se disolvió parcialmente 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]urea (100 mg) en acetonitrilo (4 ml) y se añadió a 3-sulfanilpropan-1-ol (0,38 mmoles). La reacción se agitó durante 1 h a RT. Se añadió DBU (0,065 ul) a la reacción, y la mezcla se dejó agitar a RT durante 18 h. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC prep. (básica) para dar el material deseado (44 mg) como un sólido blanco.

10 Espectro de masa: M+H⁺ 458.

La preparación de 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]urea se describió anteriormente.

Ejemplo 45:

1-(2-Hidroxietil)-1-metil-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea



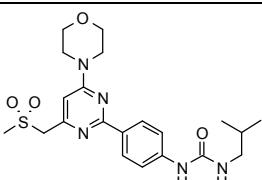
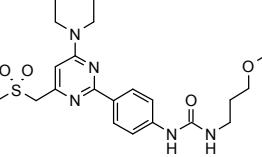
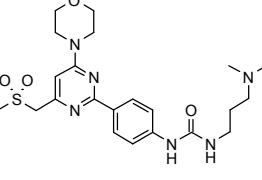
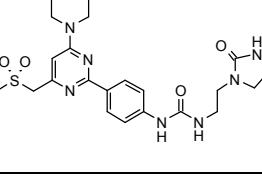
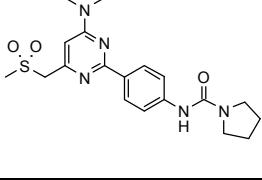
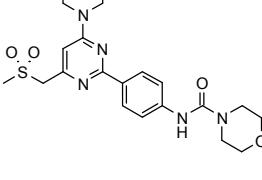
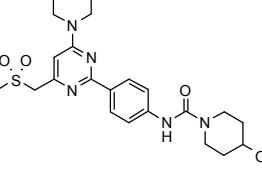
15

Se añadió a 2-metilaminoetanol (10 mmoles) una disolución de N-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo (94 mg, 2 mmoles) y trietilamina (0,09 ml, 9,2 mmoles) en NMP (1 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 2 horas, y la reacción se purificó mediante HPLC prep., para dar el compuesto deseado.

20 Espectro LCMS: MH+ 450, Tiempo de retención 2,07 min.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a partir de N-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo o N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)
45a		N-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]piperidina-1-carboxamida	460	2,74

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
45b		1-(2-methylpropyl)-3-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	448	2,76
45c		1-(3-methoxipropyl)-3-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	464	2,46
45d		1-(4-dimethylaminobutyl)-3-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	491	2,8
45e		1-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]-3-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)ethyl]urea	504	2,27
45f		N-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]pirrolidina-1-carboxamida	446	2,56
45g		N-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]morpholina-4-carboxamida	462	2,4
45h		4-hidroxi-N-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]piperidina-1-carboxamida	476	2,28

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
45i		1-(1-metoxipropan-2-il)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	464	2,51
45j		1-(2-dimetilaminoetil)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	463	2,52
45k		3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	436	2,21
45l		1-etil-1-metil-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	434	2,54
45m		3-hidroxi-N-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]piperidina-1-carboxamida	476	2,35
45n		3-metilsulfonil-N-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]pirrolidina-1-carboxamida	524	2,34
45o		1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-morfolin-4-iletil)urea	505	2,14

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
45p		1-(2,2-dimethylpropyl)-3-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	462	2,68
45q		3-(3-hydroxypropyl)-1-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	450	2,05
45r		1-bencil-1-metil-3-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	496	2,74
45s		1-(2-ethoxietil)-3-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	464	2,29
45t		1-(1-hydroxipropan-2-il)-3-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	450	2,09
45u		1-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]-3-(oxan-4-il)urea	476	2,21
45v		N-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]-3-oxo-piperazina-1-carboxamida	475	2,00
45w		1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]urea	518	2,11

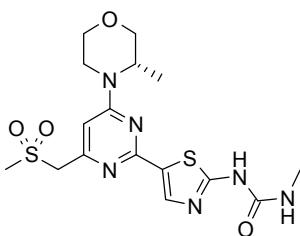
Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
45x		1-methyl-1-(2-methylsulfonylethyl)-3-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-yl]pirimidin-2-yl]phenylurea	512	2,14
45y		N'-methyl-N-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-yl]pirimidin-2-yl]phenyl]piperidina-1,4-dicarboxamida	516	2,07
45z		N,N-dimethyl-2-[[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-yl]pirimidin-2-yl]phenyl]carbamoylaminooxyacetamide	477	2,11
45aa		4-methyl-N-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]phenyl]-6-(methylsulfonylmethyl)pirimidin-2-yl]piperazin-3-one	489	1,23
45ab		4-dimethylamino-N-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]phenyl]-6-(methylsulfonylmethyl)pirimidin-2-yl]piperidin-1-one	518	1,6

Prueba (a): Ejemplo (45) 0,66 μM; Ejemplo (45a) 0,63 μM; Ejemplo (45b) 0,12 μM; Ejemplo (45c) 0,082 μM; Ejemplo (45d) 0,56 μM; Ejemplo (45e) 0,56 μM; Ejemplo (45f) 1,6 μM; Ejemplo (45g) 0,041 μM; Ejemplo (45h) 0,14 μM; Ejemplo (45i) 3 μM; Ejemplo (45j) 0,72 μM; Ejemplo (45k) 0,049 μM; Ejemplo (45l) 1,1 μM; Ejemplo (45m) 0,17 μM; Ejemplo (45n) 0,63 μM; Ejemplo (45o) 0,9 μM; Ejemplo (45p) 0,92 μM; Ejemplo (45q) 0,032 μM; Ejemplo (45r) 0,41 μM; Ejemplo (45s) 0,3 μM; Ejemplo (45t) 0,082 μM; Ejemplo (45u) 0,42 μM; Ejemplo (45v) 1,2 μM; Ejemplo (45w) 0,74 μM; Ejemplo (45x) 1,1 μM; Ejemplo (45y) 1,2 μM; Ejemplo (45z) 1 μM; Ejemplo (45aa) 0,83 μM; Ejemplo (45ab) 0,39 μM.

La preparación de *N*-[4-[4-(methylsulfonylmethyl)-6-morfolin-4-yl]pirimidin-2-yl]phenylcarbamato de fenilo y *N*-[4-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]phenyl]-6-(methylsulfonylmethyl)pirimidin-2-yl]phenylcarbamato de fenilo se describió anteriormente.

Ejemplo 46:

3-Metil-1-[5-[4-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]phenyl]-6-(methylsulfonylmethyl)pirimidin-2-yl]-1,3-tiazol-2-yl]urea



Una mezcla de *N*-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]carbamato de fenilo (100 mg, 0,2 mmoles), metilamina (1 mmoles), y trietilamina (0,085 ml, 0,6 mmoles) en NMP (2 ml) se calentó a 70°C durante 2 horas. El material se purificó mediante HPLC prep. para dar el material deseado como un sólido blanco (27 mg).

5

Espectro LCMS: MH⁺ 427, Tiempo de retención 1,44 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga.

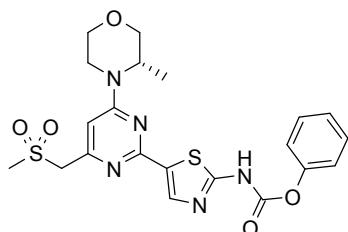
Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
46a		1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]-3-propan-2-il-urea	455	1,84
46b		1-etil-3-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea	441	1,48
46c		1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]-3-fenil-urea	489	1,86
46d		3-(4-fluorofenil)-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea	507	1,88
46e		1-ciclopropil-1-metil-3-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea	467	1,69

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
46f		3-(4-metoxifenil)-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea	519	1,82
46g		3-(2-dimetilaminoetil)-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea	484	1,39
46h		1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]-3-(1-metilpirazol-4-il)urea	493	1,25
46i		3-ciclopropil-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea	453	1,59

Prueba (a): Ejemplo (46) 0,14 µM; Ejemplo (46a) 0,35 µM; Ejemplo (46b) 0,0061 µM; Ejemplo (46c) 0,45 µM; Ejemplo (46d) 0,85 µM; Ejemplo (46e) 0,71 µM; Ejemplo (46f) 1,2 µM; Ejemplo (46g) 0,73 µM; Ejemplo (46h) 0,063 µM; Ejemplo (46i) 0,097 µM.

- 5 A continuación se describe la preparación de *N*-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]carbamato de fenilo.

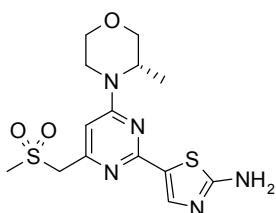
N-[5-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]carbamato de fenilo



- 10 Una disolución de 5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-amina (1 g, 2,71 mmoles), hidrogenocarbonato de sodio (342 mg), y cloroformiato de fenilo (0,511 ml) en dioxano se agitó a RT durante 2 horas y después se concentró a vacío. El residuo se repartió entre DCM y agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar una espuma. La espuma se trituró con una mezcla de hexano y éter dietílico para dar el material deseado como un sólido blanco (1,1 g).

Espectro LCMS: MH+490, tiempo de retención 2,17, Método Ácido Monitor.

5-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-amina

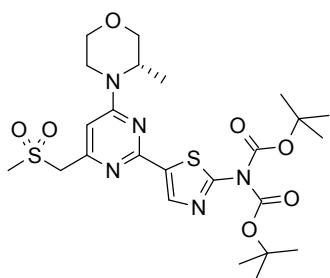


Una disolución de *N*-[5-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(methylsulfonylmethyl)pirimidin-2-il}-1,3-tiazol-2-il]-*N*-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]carbamato de *terc*-butilo (1,7 g, 2,9 mmoles) y TFA (8 ml) en DCM (15 ml) se agitó a RT durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se hizo básico con disolución de amoníaco acuosa. El producto se extrajo con acetato de etilo, los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para dar el material deseado como un sólido blanco (1 g).

Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16–1,22 (3H, m), 3,13–3,18 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,43–3,50 (1H, m), 3,60–3,63 (1H, m), 3,75 (1H, d), 3,94–3,97 (1H, dd), 4,04 (1H, d), 4,37 (1H, s), 4,40 (2H, s), 5,75 (1H, s), 6,64 (1H, s), 7,40 (2H, s), 7,73 (1H, s)

Espectro LCMS: MH+ 370, tiempo de retención 1,38 min. Método Básico Monitor.

N-[5-{4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(methylsulfonylmethyl)pirimidin-2-il}-1,3-tiazol-2-il]-*N*-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]carbamato de *terc*-butilo

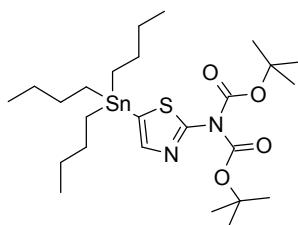


Una mezcla de *N*-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]-*N*-(5-tributilestannil-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (3 g, 5,1 mmoles), 2-cloro-4-{(3S)-3-metilmorfolin-4-il}-6-(methylsulfonylmethyl)pirimidina (1 g, 3,2 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (50 mg) en tolueno (10 ml) se calentó a 105°C durante 2 horas en nitrógeno. La mezcla se cromatógrafió en sílice para dar el material deseado (1,7 g).

Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, d), 1,53 (9H, s), 3,18 (3H, s), 3,55 (1H, t), 3,62 (1H, d), 3,75 (1H, d), 3,98 (1H, d), 4,10 (1H, s), 3,90 (1H, s), 3,98 (2H, s), 6,80 (1H, s), 8,18 (1H, s)

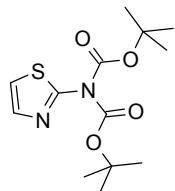
Espectro LCMS: MH+ 570, tiempo de retención 2,89 min. Método Básico Monitor.

N-[(2-Metilpropan-2-il)oxicarbonil]-*N*-(5-tributilestannil-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo



Se añadió n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 30 ml, 0,48 moles) a diisopropilamina (6,7 ml, 0,48 moles) en THF (480 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. y después se enfrió hasta -78°C. Se añadió *N*-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]-*N*-(1,3-tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (12 g, 0,05 moles), y la disolución se agitó durante 30 minutos. Se añadió cloruro de tributilestaño (16,3 ml), y la disolución se agitó durante 30 minutos antes de que se dejara calentar hasta RT. La reacción se paralizó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a vacío y se cromatógrafiaron en sílice, eluyendo con 5–15% de acetato de etilo en hexano, para dar el material deseado como un aceite claro (9 g).

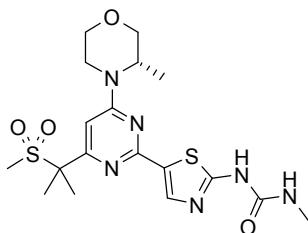
Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,49 (18H, s), 7,50 (1H, d), 7,55 (1H, d)

*N-[2-Metilpropan-2-il]oxicarbonil]-N-(1,3-tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo*

Una disolución de 2-aminotiazol (5 g, 0,05 moles), de (2-metilpropan-2-il)oxicarbonil carbonato de *terc*-butilo (27,8 g, 0,15 moles) y DMAP (100 mg) en THF (100 ml) se agitó a refluo toda la noche. La mezcla se dejó enfriar y se concentró a vacío. El residuo se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 8% de acetato de etilo en hexano, para dar el material deseado como un sólido blanco (12 g).

Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,49 (18H, s), 7,50 (1H, d), 7,55 (1H, d)

Espectro LCMS: MH+ 299, tiempo de retención 2,6 min. Método Básico Monitor

Ejemplo 47:**10 3-Metil-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea**

Una disolución de *N*-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]carbamato de fenilo (200 mg, 0,39 mmoles), metilamina (1,5 mmoles) y trietilamina (0,163 ml, 1,16 mmoles) en NMP (3 ml) se calentó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–5% de metanol en acetato de etilo para dar el material deseado.

Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, d), 1,70 (6H, s), 3,19 (3H, s), 3,20 (1H, dd), 3,45 (1H, dd), 3,62 (1H, d), 3,75 (1H, d), 3,96 (1H, d), 4,18 (1H, d), 4,52 (1H, s), 6,40 (1H, s), 6,65 (1H, s), 8,09 (1H, s), 10,70 (1H, s)

Espectro LCMS: MH+ 455, tiempo de retención 1,78 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)
47a	<p>3-ciclopropil-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea</p>	3-ciclopropil-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea	481	1,94
47b	<p>1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]-3-(1-metilpirazol-4-il)urea</p>	1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]-3-(1-metilpirazol-4-il)urea	521	1,62

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
47c		1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metyl]urea	535	1,81
47d		1-etil-3-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea	469	1,95

Ejemplo 47a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,45 (2H, q), 0,68 (2H, q), 1,20 (3H, d), 1,70 (6H, s), 3,05 (3H, s), 3,20 (1H, dd), 3,48 (1H, dd), 3,62 (1H, d), 3,75 (1H, d), 3,98 (1H, dd), 4,18 (1H, d), 4,55 (1H, s), 6,68 (1H, s), 6,75 (1H, s), 8,05 (1H, s), 11,0 (1H, s).

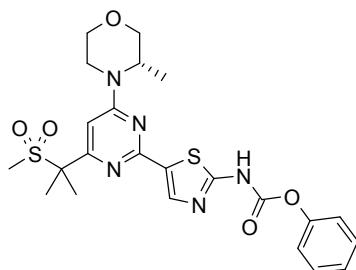
5 **Ejemplo 47b:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, d), 1,70 (6H, s), 3,03 (3H, s), 3,20 (1H, dd), 3,48 (1H, dd), 3,65 (1H, d), 3,70–3,80 (4H, m), 3,99 (1H, dd), 4,15 (1H, d), 4,53 (1H, s), 6,70 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,82 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,72 (1H, s), 10,75 (1H, s)

10 **Ejemplo 47c:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, d), 1,70 (6H, s), 2,68 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,18 (1H, dd), 3,48 (1H, dd), 3,62 (1H, d), 3,75 (1H, d), 3,98 (1H, d), 4,05 (1H, q), 4,18 (2H, s), 4,51 (1H, s), 6,68 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,62 (1H, s), 8,09 (1H, s), 10,60 (1H, s).

Prueba (a): Ejemplo (47) 0,26 μM; Ejemplo (47a) 1,2 μM; Ejemplo (47b) 0,41 μM; Ejemplo (47c) 1,4 μM; Ejemplo (47d) 0,97 μM.

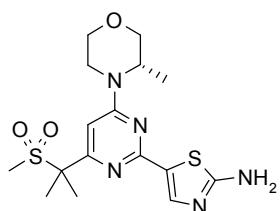
A continuación se describe la preparación de *N*-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]carbamato de fenilo.

15 *N*-[5-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-il]carbamato de fenilo



Una mezcla de 5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-amina (1,05 g, 2,6 mmoles), cloroformiato de fenilo (618 mg, 3,9 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (311 mg, 3,9 mmoles) en dioxano (10 ml) se agitó a RT durante 2 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (150 ml) y salmuera (100 ml). Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se recristalizó en éter dietílico y hexano para dar el producto deseado como un sólido beige (1 g).

20 **5-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]-1,3-tiazol-2-amina**



Una mezcla de 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina (1,2 g, 3,6 mmoles), N-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]-N-(5-tributilestannil-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (3,1 g, 5,2 mmoles), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (200 mg) en tolueno (30 ml) se calentó a 110°C en una atmósfera de nitrógeno toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en DCM (50 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (15 ml). Despues de dejar agitar durante 2 horas, la mezcla se evaporó y se añadió agua. La mezcla se hizo básica con disolución de amoniaco acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta un sólido. El residuo se trituró con una mezcla de éter dietílico y hexano para dar el material deseado (1,05 g).

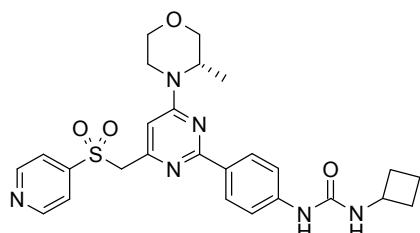
Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,18 (3H, d), 1,65 (6H, s), 3,0 (3H, s), 3,15 (3H, dd), 3,45 (1H, dd), 3,60 (1H, dd), 3,71 (1H, d), 3,95 (1H, dd), 4,10 (1H, d), 4,50 (1H, S), 6,60 (1H, s), 7,35 (2H, s), 7,75 (1H, s).

Espectro LCMS: MH+ 398 tiempo de retención 1,76 min. método básico monitor

La preparación de 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina y N-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]-N-(5-tributilestannil-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo se describió anteriormente.

Ejemplo 48:

3-Ciclobutil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridin-4-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea



Se añadió ciclobutilamina (0,074 ml, 0,87 mmoles) a una disolución de N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridin-4-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo (0,095 g, 0,17 mmoles) y trietilamina (0,073 ml, 0,52 mmoles) en DMF (3 ml), y después se calentó hasta 50°C en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a 50°C durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío, y el producto bruto se purificó mediante HPLC prep. para dar el material deseado como un sólido blanco (0,089 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,20–1,22 (3H, d), 1,59–1,66 (2H, m), 1,82–1,92 (2H, m), 2,18–2,25 (2H, m), 3,15–3,22 (1H, td), 3,45–3,52 (1H, td), 3,62–3,65 (1H, td), 3,75–3,78 (1H, d), 3,96–3,99 (1H, dd), 4,09–4,17 (2H, m), 4,39 (1H, bs), 4,87 (2H, s), 6,52–6,54 (1H, d), 6,71 (1H, s), 7,33–7,35 (2H, d), 7,64–7,67 (2H, d), 7,80–7,82 (2H, q), 8,61 (1H, s), 8,90–8,91 (2H, q).

Espectro LCMS: MH+ 523 tiempo de retención 1,96 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga a partir de N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridin-4-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
48a		3-ethyl-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]6-(piridin-4-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	497	1,74
48b		3-(2-dimethylaminoethyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]6-(piridin-4-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	540	1,83

Ejemplo 48a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05–1,09 (3H, t), 1,20–1,22 (3H, d), 3,09–3,16 (2H, m), 3,16–3,22 (1H, td), 3,45–3,52 (1H, td), 3,62–3,65 (1H, dd), 3,75–3,78 (1H, d), 3,96–3,99 (1H, dd), 4,10–4,14 (1H, d), 4,39 (1H, bs), 4,88 (2H, s), 6,14–6,17 (1H, t), 6,71 (1H, s), 7,35–7,37 (2H, d), 7,65–7,67 (2H, d), 7,81–7,82 (2H, d), 8,64 (1H, s), 8,90–8,91 (2H, d).

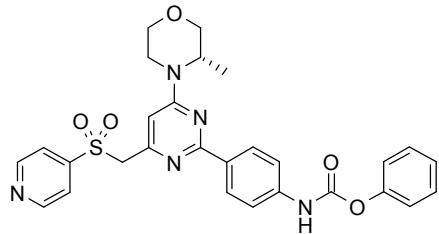
5

Ejemplo 48b: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20–1,21 (3H, d), 2,41 (2H, bs), 2,74 (3H, s), 2,90 (3H, s), 3,15–3,23 (1H, td), 3,2–3,4 (2H, m), 3,45–3,51 (1H, td), 3,61–3,65 (1H, dd), 3,75–3,78 (1H, d), 3,96–3,99 (1H, dd), 4,10–4,13 (1H, d), 4,39 (1H, bs), 4,87 (2H, s), 6,25 (1H, t), 6,72 (1H, s), 7,35–7,37 (2H, d), 7,65–7,67 (2H, d), 7,81–7,82 (2H, q), 7,96 (1H, s), 8,89–8,91 (2H, d).

10 Prueba (c): Ejemplo (48) 0,038 μM; Ejemplo (48a) 0,25 μM.

A continuación se describe la preparación de *N*-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]6-(piridin-4-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo.

N-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]6-(piridin-4-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo

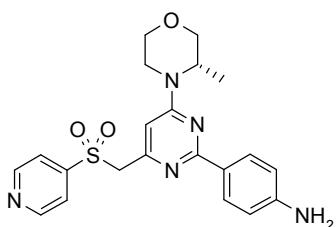


15 Se añadió cloroformiato de fenilo (0,029 ml, 0,23 mmoles) a una disolución de 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]6-(piridin-4-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]anilina (0,097 g, 0,23 mmoles) y bicarbonato de sodio (0,029 g, 0,34 mmoles) en dioxano a RT. La suspensión resultante se agitó a RT durante 2 horas. Se añadió cloroformiato de fenilo adicional (2 x 0,005 ml) para terminar la reacción. Después se añadió agua a la reacción, y el sólido se filtró, y se secó en un horno de vacío para dar el material deseado como un sólido blancuzco (0,098 g).

20 Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21–1,23 (3H, d), 3,16–3,24 (1H, td), 3,46–3,52 (1H, td), 3,62–3,66 (1H, dd), 3,76–3,79 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, dd), 4,13–4,16 (1H, bd), 4,41 (1H, bs), 4,90 (2H, s), 6,76 (s, 1H), 7,23–7,31 (3H, m), 7,43–7,51 (4H, m), 7,74–7,77 (2H, m), 7,81–7,83 (2H, dd), 8,90–8,92 (2H, dd), 10,39 (1H, s).

Espectro LCMS: MH⁺ 546 tiempo de retención 2,35 min.

4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]6-(piridin-4-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]anilina

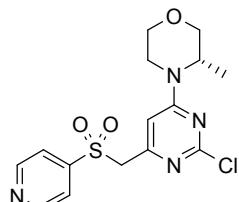


Se añadió trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,039 g, 0,06 mmoles) a una mezcla de 2-cloro-4-[*(3S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridin-4-ilsulfanilmethyl)pirimidina (0,411 g, 1,11 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,366 g, 1,67 mmoles) y carbonato de sodio (0,233 ml, 5,56 mmoles) en 18% de DMF en una mezcla de DME:agua:etanol 7:3:2 (100 ml) a RT en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a 90°C durante 5 horas. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y los productos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–5% de metanol en DCM, para dar el material deseado como un sólido blanco (0,453 g).

Espectro RMN: RMN 1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,19–1,20 (3H, d), 3,12–3,19 (1H, td), 3,44–3,50 (1H, td), 3,61–3,64 (1H, dd), 3,74–3,77 (1H, d), 3,95–3,98 (1H, dd), 4,07–4,11 (1H, d), 4,37 (1H, bs), 4,83 (2H, s), 5,50–5,52 (2H, d), 6,45–6,47 (2H, d), 6,60 (1H, s), 7,48–7,50 (2H, d), 7,80–7,81 (2H, q), 8,89–8,90 (2H, q).

Espectro LCMS: MH+ 426 tiempo de retención 1,80 min.

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



15

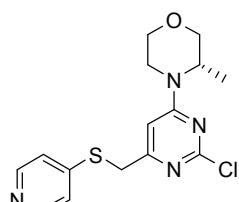
Una disolución de peróxido de hidrógeno (1,799 ml, 58,19 mmoles) se añadió gota a gota a una disolución agitada de 2-cloro-4-[*(3S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridin-4-ilsulfanilmethyl)pirimidina (0,980 g, 2,91 mmoles), volframato de sodio dihidratado (0,005 ml, 0,06 mmoles) y ácido sulfúrico 2N (0,075 ml) en dioxano (200 ml) a 55°C, durante un período de 5 minutos al aire. La disolución resultante se agitó a 55°C durante 3 horas. Se añadió agua (200 ml), y la reacción se enfrió, los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron en el horno de vacío a 50°C toda la noche para dar el material deseado como un sólido blanco (0,580 g). Se obtuvo material adicional extrayendo la capa acuosa con DCM. Los extractos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se evaporaron y se cromatógrafiaron en sílice, eluyendo con 0–3% de metanol en DCM, para dar una porción adicional del material deseado (0,144 g).

20

Espectro RMN: RMN 1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,17–1,19 (3H, d), 3,14–3,22 (1H, td), 3,40–3,47 (1H, td), 3,56–3,60 (1H, dd), 3,71–3,74 (1H, d), 3,90 (1H, bs), 3,91–3,95 (1H, dd), 4,20 (1H, bs), 4,79 (2H, s), 6,79 (1H, s), 7,77–7,79 (2H, q), 8,92–8,93 (2H, q).

Espectro LCMS: MH+ 369 tiempo de retención 1,39 min.

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



30

Se añadió 4-mercaptopiridina (0,752 g, 6,77 mmoles) a 2-cloro-4-(yodometil)-6-[*(3S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (1,596 g, 4,51 mmoles) en acetonitrilo (100 ml) a RT al aire. Después se añadió DBU (0,3 ml, 2,01 mmoles), y la disolución resultante se agitó a RT durante 2 minutos. El disolvente se eliminó, y se añadió DCM. La mezcla de reacción se lavó secuencialmente con agua, la capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se evaporó. El producto bruto se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–2% de metanol en DCM. Las fracciones impuras se

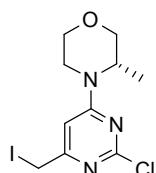
cromatografiaron adicionalmente en sílice, eluyendo con 0–4,5% de metanol en DCM y se combinaron con las fracciones puras iniciales para dar el material deseado como una goma amarilla (0,980 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,14–1,16 (3H, d), 3,11–3,18 (1H, td), 3,37–3,44 (1H, td), 3,53–3,57 (1H, dd), 3,64–3,67 (1H, d), 3,86–3,90 (2H, dd), 4,01 (2H, s), 4,14 (1H, bs), 6,43 (1H, s), 7,04–7,06 (2H, d), 8,29–8,30 (2H, d).

5

Espectro LCMS: MH+ 337 tiempo de retención 1,62 min.

2–Cloro–4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidina



Se añadió yoduro de sodio (1,006 ml, 24,61 mmoles) a 2–cloro–4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metsulfoniloximetil)pirimidina (1,584 g, 4,92 mmoles) en DCM a RT. La disolución resultante se puso a refluo a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó para proporcionar el producto deseado (1,596 g).

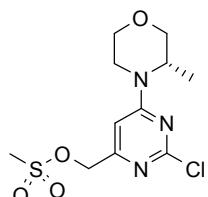
10

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, CDCl_3) δ 1,27–1,28 (3H, d), 3,20–3,27 (1H, td), 3,46–3,53 (1H, td), 3,62–3,65 (1H, dd), 3,72–3,75 (1H, d), 3,93–3,97 (2H, dd), 4,17 (2H, s), 4,26 (1H, bs), 6,41 (1H, s).

15

Espectro LCMS: MH+ 354 tiempo de retención 1,85 min.

2–Cloro–4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metsulfoniloximetil)pirimidina



Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,488 ml, 6,31 mmoles) a [2–cloro–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–4–il]metanol (1,025 g, 4,21 mmoles), y trietilamina (0,880 ml, 6,31 mmoles) en DCM a 0°C durante un período de 2 minutos. La disolución resultante se dejó calentar gradualmente hasta RT durante un período de 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado (1,584 g) que se usó sin purificación adicional.

20

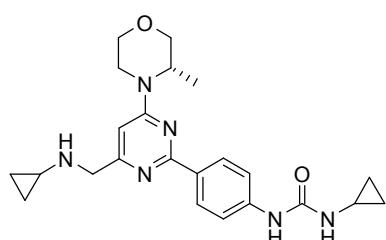
Espectro LCMS: MH+ 322 tiempo de retención 1,60 min.

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

25

Ejemplo 49:

3–Ciclopropil–1–[4–[4–[(ciclopropilamino)metil]–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]urea



Se disolvió 3–ciclopropil–1–[4–[4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfoniloximetil)pirimidin–2–il]fenil]urea (107 mg, 0,23 mmoles) en DCM (5 ml) y se añadió a ciclopropilamina (1,16 mmoles). Se añadió trietilamina (0,162 ml, 1,16 mmoles) a la disolución y se agitó a RT durante 18 horas. La reacción se evaporó hasta sequedad, y se purificó mediante HPLC prep. (básica) para dar el material deseado como un sólido blanco (27 mg).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,29–0,31 (2H, m), 0,34–0,44 (4H, m), 0,62–0,67 (2H, m), 1,21–1,27 (3H, m), 2,13–2,17 (1H, m), 2,53–2,58 (1H, m), 3,14–3,21 (1H, m), 3,45–3,52 (1H, m), 3,62–3,65 (1H, m), 3,71 (2H, d), 3,75 (1H, s), 3,95–3,99 (1H, m), 4,14–4,17 (1H, m), 4,49–4,51 (1H, m), 6,46 (1H, d), 6,65 (1H, s), 7,47–7,50 (2H, m), 8,21–8,23 (2H, m), 8,55 (1H, s).

5 Espectro de masa: M+H⁺ 423.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a partir de 3-ciclopropil-1-[4-[4-(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenilurea y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺
49a		3-ciclopropil-1-[4-[4-[(2-hidroxietil-metil-amino)metyl]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenilurea	441
49b		3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(4-methylpiperazin-1-il)methyl]pirimidin-2-il]fenilurea	466
49c		3-ciclopropil-1-[4-[4-[(2-metoxietilamino)methyl]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenilurea	441
49d		3-ciclopropil-1-[4-[4-(dimethylaminometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenilurea	411
49e		3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3-dimethylaminopropilamino)methyl]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenilurea	468
49f		3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(morpholin-4-ilmetil)pirimidin-2-il]fenilurea	453

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺
49g		3-ciclopropil-1-[4-[4-[(2-dimethylaminoethylamino)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	454
49h		3-ciclopropil-1-[4-[4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	480
49i		3-ciclopropil-1-[4-[4-[(1-hidroxi-2-metil-propan-2-il)amino]metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	455
49j		3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(3-oxopiperazin-1-il)metil]pirimidin-2-il]fenil]urea	456
49k		3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3-hidroxiazetidin-1-il)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	439
49l		3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]metil]pirimidin-2-il]fenil]urea	467

5 Ejemplo 49a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,62–0,67 (2H, m), 1,21–1,27 (3H, m), 2,30

(3H, s), 2,53–2,58 (1H, m), 3,14–3,21 (1H, m), 3,46–3,58 (7H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H,

m), 4,15–4,18 (1H, m), 4,45 (1H, t), 4,48 (1H, s), 6,42 (1H, d), 6,73 (1H, s), 7,47–7,49 (2H, m), 8,19–8,21 (2H, m),

8,50 (1H, s).

Ejemplo 49b: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,62–0,67 (2H, m), 1,21 (3H, d), 2,17 (3H, s), 2,30–2,37 (8H, m), 2,53–2,58 (1H, m), 3,14–3,21 (1H, m), 3,47–3,50 (3H, m), 3,63–3,66 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,12–4,15 (1H, m), 4,45–4,47 (1H, m), 6,43 (1H, d), 6,61 (1H, s), 7,46–7,50 (2H, m), 8,19–8,21 (2H, m), 8,51 (1H, s).

10 Ejemplo 49c: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,62–0,67 (2H, m), 1,21–1,26 (3H, m), 3,14–3,22 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,39–3,49 (5H, m), 3,62–3,66 (2H, m), 3,67 (2H, s), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,16 (1H, d), 4,48 (1H, s), 6,54 (1H, s), 6,66 (1H, s), 7,50 (2H, d), 8,19 (2H, q), 8,62 (1H, s).

Ejemplo 49d: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,62–0,67 (2H, m), 1,21–1,22 (3H, m), 2,25 (6H, s), 2,52–2,57 (1H, m), 3,17 (1H, d), 3,42 (2H, s), 3,46–3,50 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,75 (1H, d), 3,95–3,98 (1H, m), 4,14–4,18 (1H, m), 4,46–4,48 (1H, m), 6,44 (1H, d), 6,61 (1H, s), 7,47–7,50 (2H, m), 8,19–8,22 (2H, m), 8,53 (1H, s).

5 **Ejemplo 49e:** ningún espectro

Ejemplo 49f: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,62–0,67 (2H, m), 1,21 (3H, d), 2,52–2,57 (1H, m), 3,14–3,21 (1H, m), 3,49 (2H, s), 3,50 (2H, t), 3,63 (7H, m), 3,66 (1H, d), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,13–4,16 (1H, m), 4,49 (1H, d), 6,42 (1H, d), 6,64 (1H, s), 7,47–7,49 (2H, m), 8,19–8,21 (2H, m), 8,51 (1H, s).

10 **Ejemplo 49g:** RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,62–0,67 (2H, m), 1,22 (3H, d), 2,13 (6H, s), 2,32–2,35 (2H, m), 2,52–2,57 (1H, m), 2,62 (2H, t), 3,14–3,22 (1H, m), 3,45–3,52 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,14–4,18 (1H, m), 4,49 (1H, s), 6,42 (1H, d), 6,65 (1H, s), 7,48 (2H, d), 8,22 (2H, d), 8,50 (1H, s).

15 **Ejemplo 49h:** RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,62–0,67 (2H, m), 1,24 (3H, d), 1,46 (1H, d), 1,73–1,77 (2H, m), 2,27 (4H, s), 2,37 (1H, d), 2,43 (1H, s), 2,56–2,61 (2H, m), 2,73–2,76 (3H, m), 3,14–3,21 (1H, m), 3,47–3,53 (1H, m), 3,59–3,68 (3H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,14–4,17 (1H, m), 4,45 (1H, s), 6,43 (1H, d), 6,65 (1H, s), 7,47–7,49 (2H, m), 8,19–8,21 (2H, m), 8,51 (1H, s)

20 **Ejemplo 49i:** RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,62–0,67 (2H, m), 1,01 (6H, s), 1,21–1,27 (3H, m), 1,36 (1H, t), 2,07 (1H, t), 2,52–2,57 (1H, m), 3,15–3,21 (1H, m), 3,23 (2H, d), 3,45–3,52 (1H, m), 3,62–3,65 (3H, m), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,12–4,16 (1H, m), 4,50–4,52 (1H, m), 6,49 (1H, s), 6,69 (1H, s), 7,47–7,50 (2H, m), 8,16–8,22 (2H, m), 8,56 (1H, s),

Ejemplo 49j: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,62–0,67 (2H, m), 1,21–1,27 (3H, m), 2,53–2,58 (1H, m), 2,68 (2H, q), 3,09 (2H, s), 3,18 (1H, t), 3,20 (2H, t), 3,46–3,53 (1H, m), 3,57 (2H, s), 3,62–3,66 (1H, m), 3,75 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,15–4,18 (1H, m), 4,48–4,51 (1H, m), 6,44 (1H, d), 6,63 (1H, s), 7,48–7,50 (2H, m), 7,74 (1H, s), 8,19–8,22 (2H, m), 8,53 (1H, s),

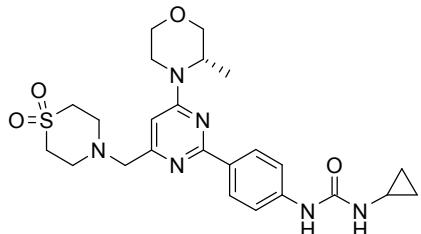
25 Prueba (a): Ejemplo (49) 0,033 μM ; Ejemplo (49a) 0,15 μM ; Ejemplo (49b) 0,014 μM ; Ejemplo (49c) 0,04 μM ; Ejemplo (49e) 0,032 μM ; Ejemplo (49f) 0,2 μM ; Ejemplo (49g) 0,087 μM ; Ejemplo (49h) 0,18 μM ; Ejemplo (49i) 0,016 μM ; Ejemplo (49k) 0,014 μM ; Ejemplo (49l) 1,6 μM .

Prueba (c): Ejemplo (49d) 0,62 μM ; Ejemplo (49j) 0,13 μM .

30 La preparación de 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]urea se describió anteriormente.

Ejemplo 50:

3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea



35 Se disolvió 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]urea (107 mg, 0,23 mmoles) en DCM (5 ml) y se añadió a tiomorfolina (1,16 mmoles). Se añadió trietilamina (0,162 ml, 1,16 mmoles) a la disolución y se agitó a RT durante 18 horas. La reacción se evaporó hasta sequedad y se disolvió en una mezcla de 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml). Se añadieron en porciones simples ácido meta-cloroperbenzoico (100 mg, 0,58 mmoles) y permanganato de sodio (110 mg, 0,69 mmoles) a la disolución, y ésta se agitó a RT durante 1 hora. La disolución bruta se cargó en una columna SCX-2, se eliminó con amoniaco 7N en metanol y se evaporó hasta sequedad. El sólido se purificó mediante HPLC prep. (básica) para dar el material deseado como un sólido blanco (11 mg).

40 **Espectro RMN:** RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,62–0,67 (2H, m), 1,22 (3H, d), 2,53–2,58 (1H, m), 3,00 (1H, s), 3,02 (3H, t), 3,15–3,22 (5H, m), 3,50 (1H, d), 3,63–3,67 (1H, m), 3,70 (2H, s), 3,77 (1H, d), 3,96–3,99 (1H, m), 4,18 (1H, s), 4,53 (1H, s), 6,42 (1H, d), 6,70 (1H, s), 7,47–7,50 (2H, m), 8,19–8,21 (2H, m), 8,50 (1H, s).

Espectro de masa: M+H⁺ 501.

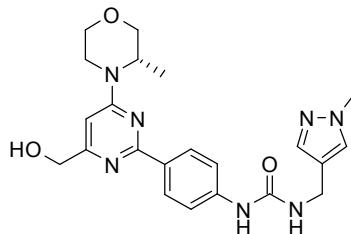
Prueba (a): 0,0016 µM.

La preparación de 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]urea se describió anteriormente.

5

Ejemplo 51:

1-[4-[4-(Hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea



Se añadió [2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol (1,00 g, 4,10 mmoles) a 3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea (2,193 g, 6,16 mmoles) y carbonato de sodio (8,21 ml, 16,41 mmoles) en 18% de DMF en DME:EtOH:agua 7:2:3 (18 ml), y la disolución se desgasificó durante 5 minutos. Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,144 g, 0,21 mmoles) a la mezcla. La disolución resultante se agitó a 85°C durante 18 horas. La reacción se dejó enfriar y se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX -2 (50 g), después se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 7% de metanol en DCM, para dar el material deseado como un sólido blanco (963 mg).

Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 3,19–3,23 (1H, m), 3,46–3,52 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,79 (3H, s), 3,96–3,99 (1H, m), 4,13 (3H, d), 4,45–4,50 (3H, m), 5,38 (1H, t), 6,39 (1H, t), 6,66 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,45–7,49 (2H, m), 7,59 (1H, s), 8,19–8,21 (2H, m), 8,64 (1H, s), m/z

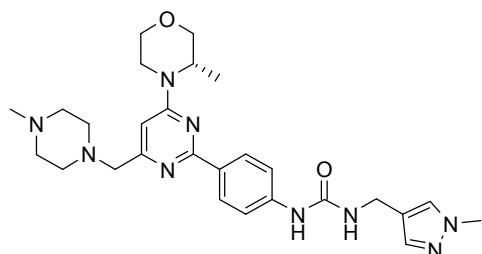
Espectro LCMS: MH⁺ 438, tiempo de retención 1,37 minutos.

20

Las preparaciones de [2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metanol (1,00 g, 4,10 mmoles) y 3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea se describieron anteriormente.

Ejemplo 52:

1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]pirimidin-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea



25

Se añadió 1-metilpiperazina (0,067 ml, 0,60 mmoles) a una disolución de trietilamina (0,084 ml, 0,60 mmoles) y 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea (155 mg, 0,30 mmoles) en DCM (5 ml) a RT en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a RT durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando mezclas polares decrecientes de agua (que contiene 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes, para dar el material deseado como un sólido blanco (65 mg).

Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (3H, d), 2,17 (3H, s), 2,35 (8H, s), 3,14–3,21 (1H, m), 3,47–3,50 (3H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, s), 3,79 (3H, s), 3,95–3,99 (1H, m), 4,13 (3H, d), 4,46 (1H, d), 6,42 (1H, t), 6,61 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,59 (1H, s), 8,20 (2H, d), 8,66 (1H, s).

35

Espectro LCMS: MH⁺ 520, tiempo de retención 1,49 minutos.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga a partir de 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
52a		1-[4-[4-[(cyclopropylamino)methyl]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]phenyl]-3-[(1-methylpyrazol-4-il)methyl]urea	477	1,66
52b		1-[4-[4-[(cyclopropylmethyl)-amino]methyl]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]phenyl]-3-[(1-methylpyrazol-4-il)methyl]urea	491	1,89

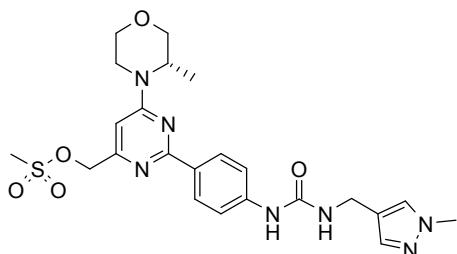
5 Ejemplo 52a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,28–0,33 (2H, m), 0,37–0,39 (1H, m), 1,21–1,26 (3H, m), 1,36 (1H, t), 2,13–2,17 (1H, m), 2,82 (1H, s), 3,14–3,21 (1H, m), 3,43–3,51 (1H, m), 3,62–3,65 (1H, m), 3,71 (2H, d), 3,77–3,79 (4H, m), 3,95–3,99 (1H, m), 4,12–4,17 (3H, m), 4,50 (1H, d), 6,55 (1H, s), 6,64 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,59 (1H, s), 8,17–8,23 (2H, m), 8,79 (1H, s).

10 Ejemplo 52b: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40 (2H, t), 0,44–0,49 (2H, m), 1,20 (3H, d), 1,89–1,94 (1H, m), 2,33 (3H, s), 3,16–3,20 (2H, m), 3,45–3,52 (1H, m), 3,65 (3H, d), 3,79 (3H, s), 3,94–3,98 (1H, m), 4,13 (3H, d), 4,46 (1H, s), 6,40 (1H, t), 6,52 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,46–7,49 (2H, m), 7,59 (1H, s), 8,21 (2H, d), 8,64 (1H, s).

Prueba (a): Ejemplo (52) 1,4 μM; Ejemplo (52a) 0,33 μM; Ejemplo (52b) 0,57 μM.

A continuación se describe la preparación de 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea.

1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)methyl]urea



15

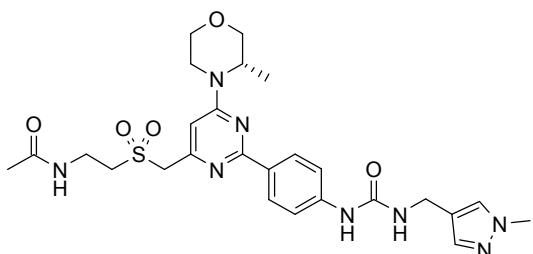
Se añadió gota a gota durante un período de 10 minutos cloruro de metanosulfonilo (0,246 ml, 3,15 mmoles) a una disolución de trietilamina (0,440 ml, 3,15 mmoles) y 1-[4-[4-(hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)methyl]urea (920 mg, 2,10 mmoles) en DCM (30 ml) a 0°C en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a 20°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado que se usó sin purificación adicional.

Espectro LCMS: MH⁺ 516, tiempo de retención 1,72 min.

La preparación de 1-[4-[4-(hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)methyl]urea se describió anteriormente.

Ejemplo 53:

25 *N*-[2-[[6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-2-[4-[(1-metilpirazol-4-il)methylcarbamolamino]fenil]pirimidin-4-il]metilsulfoni]etil]acetamida



Se añadieron gota a gota ácido meta-cloroperbenzoico (156 mg, 0,90 mmoles) disuelto en dioxano (2 ml), y monohidrato de permanganato de sodio (192 mg, 1,20 mmoles) disuelto en agua (1 ml) a *N*-[2-[6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-2-[4-[(1-metilpirazol-4-il)metilcarbamolamino]fenil]pirimidin-4-il]metilsulfanil]etil]acetamida (162 mg, 0,30 mmoles) en dioxano (6 ml) y agua (2 ml) a RT en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a RT durante 1 hora.

El producto bruto se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 7M en metanol, y las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando mezclas polares decrecientes de agua (que contiene 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes, para dar el material deseado como un sólido blanco (61 mg).

Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,83 (3H, s), 3,18 (1H, m), 3,50–3,58 (6H, m), 3,66–3,67 (1H, m), 3,76 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,97 (1H, s), 4,13 (2H, d), 4,51 (3H, m), 6,40 (1H, d), 6,78 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,48–7,51 (2H, m), 7,59 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,21 (2H, d), 8,69 (1H, s).

Espectro LCMS: MH+ 571, tiempo de retención 1,42 min.

15 Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga a partir de los sulfuros apropiados.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)
53a		2-[[6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-2-[4-[(1-metilpirazol-4-il)metilcarbamolamino]fenil]pirimidin-4-il]metilsulfanil]acetamida	543	1,40
53b		1-[4-[(2-hidroxietilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea	530	1,43
52c		1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridin-4-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea	563	1,63

Ejemplo 53a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 3,19–3,25 (1H, m), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,76 (1H, s), 3,79 (3H, s), 3,97–4,00 (1H, m), 4,13 (3H, d), 4,27 (2H, s), 4,48 (1H, s), 4,67 (2H, s), 6,42 (1H, t), 6,76 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,48–7,52 (3H, m), 7,59 (1H, s), 7,79 (1H, s), 8,20 (2H, d), 8,69 (1H, s).

20 **Ejemplo 53b:** RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 3,22 (1H, d), 3,51 (3H, t), 3,63–3,67 (1H, m), 3,80 (4H, s), 3,92 (2H, q), 3,97–4,01 (1H, m), 4,13 (3H, d), 4,50 (3H, s), 5,18 (1H, t), 6,42 (1H, t), 6,76 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,49–7,51 (2H, m), 7,59 (1H, s), 8,22 (2H, d), 8,68 (1H, s).

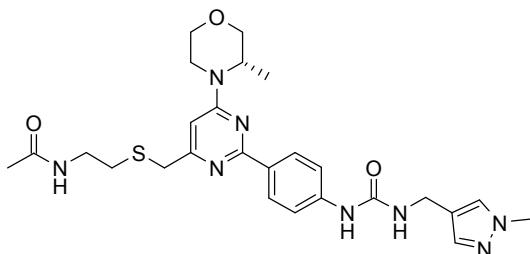
Ejemplo 53c: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,20–1,26 (3H, m), 3,15–3,22 (1H, m), 3,45–3,52 (1H, m), 3,61–3,65 (1H, m), 3,78 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,95–3,99 (1H, m), 4,12 (3H, d), 4,39 (1H, s), 4,87 (2H, s), 6,39 (1H, t), 6,71 (1H, s), 7,34–7,39 (3H, m), 7,59 (1H, s), 7,66 (2H, d), 7,81–7,82 (2H, m), 8,64 (1H, s), 8,90–8,91 (2H, m).

Prueba (a): Ejemplo (53) 0,64 μM ; Ejemplo (53a) 0,6 μM ; Ejemplo (53c) 0,03 μM .

5 Prueba (c): Ejemplo (53b) 3 μM .

A continuación se describe la preparación de *N*–[2–[[6–[(3*S*)-3–metilmorfolin–4–il]–2–[4–[(1–metilpirazol–4–il)metilcarbamoilamino]fenil]pirimidin–4–il]metilsulfanil]etil]acetamida.

N–[2–[[6–[(3*S*)-3–Metilmorfolin–4–il]–2–[4–[(1–metilpirazol–4–il)metilcarbamoilamino]fenil]pirimidin–4–il]metilsulfanil]etil]acetamida



10

Se añadió *N*–acetylhistidina (0,056 ml, 0,53 mmoles) a DBU (0,091 ml, 0,60 mmoles) y 1–[4–[4–[(3*S*)-3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfoniloximetil)pirimidin–2–il]fenil]–3–[(1–metilpirazol–4–il)metil]urea (155 mg, 0,30 mmoles) en acetonitrilo (4 ml) en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a RT durante 5 horas. La mezcla de reacción se evaporó para dar el material deseado que se usó sin purificación adicional.

15 Espectro LCMS: MH⁺ 539, tiempo de retención 1,66 min.

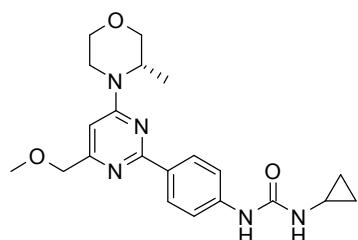
Los siguientes sulfuros se prepararon de manera análoga a partir de 1–[4–[4–[(3*S*)-3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfoniloximetil)pirimidin–2–il]fenil]–3–[(1–metilpirazol–4–il)metil]urea y el tiol apropiado.

Estructura	NOMBRE
	2–[[6–[(3 <i>S</i>)-3–metilmorfolin–4–il]–2–[4–[(1–metilpirazol–4–il)metilcarbamoilamino]fenil]pirimidin–4–il]metilsulfanil]acetamida
	1–[4–[4–(2–hidroxietilsulfanilmetil)–6–[(3 <i>S</i>)-3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]–3–[(1–metilpirazol–4–il)metil]urea
	1–[4–[4–[(3 <i>S</i>)-3–metilmorfolin–4–il]–6–(piridin–4–ilsulfanilmetil)pirimidin–2–il]fenil]–3–[(1–metilpirazol–4–il)metil]urea

20 La preparación de 1–[4–[4–[(3*S*)-3–metilmorfolin–4–il]–6–(metilsulfoniloximetil)pirimidin–2–il]fenil]–3–[(1–metilpirazol–4–il)metil]urea se describió anteriormente.

Ejemplo 54:

3–Ciclopropil–1–[4–[4–(metoximetil)–6–[(3*S*)-3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]urea



Se suspendieron 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]urea (75 mg, 0,16 mmoles) y carbonato de potasio (90 mg, 0,65 mmoles) en metanol (3 ml) y se cerraron herméticamente en un tubo de microondas. La reacción se calentó hasta 100°C durante 10 minutos en el reactor de microondas y se enfrió hasta RT. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 7M en metanol. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando mezclas polares decrecientes de agua (que contiene 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes, para dar el material deseado como un sólido blanco (15 mg).

Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,62–0,67 (2H, m), 1,22 (3H, d), 2,54–2,58 (1H, m), 3,18–3,23 (1H, m), 3,40 (3H, s), 3,45–3,52 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,75 (1H, d), 3,95–3,98 (1H, m), 4,16–4,19 (1H, m), 4,39 (2H, s), 4,50 (1H, s), 6,42 (1H, d), 6,57 (1H, s), 7,47–7,50 (2H, m), 8,19–8,21 (2H, m), 8,51 (1H, s).

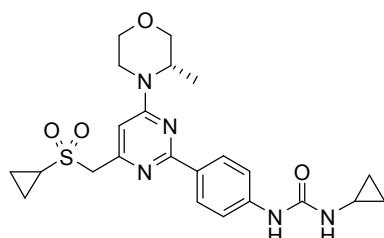
Espectro LCMS: MH⁺ 398, tiempo de retención 1,86 min.

Prueba (c): 0,11 μM

La preparación de 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfoniloximetil)pirimidin-2-il]fenil]urea se describió anteriormente.

Ejemplo 55:

3-Ciclopropil-1-[4-[4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea



Se suspendieron éster pinacólico del ácido [4-(3-ciclopropilureido)fenil]borónico (80 mg, 0,26 mmoles), carbonato de sodio (1,055 ml, 2,11 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (14,8 mg, 0,02 mmoles) y 2-cloro-4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (70 mg, 0,21 mmoles) en 18% de DMF en una mezcla de DME:etanol:agua 7:2:3 (4 ml) y se cerraron herméticamente un tubo de microondas. La reacción se calentó hasta 100°C durante 10 minutos en el reactor de microondas y se enfrió hasta RT. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 7M en metanol. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando mezclas polares decrecientes de agua (que contiene 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes, para dar el material deseado como una goma incolora (33,0 mg).

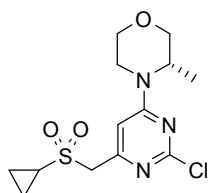
Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,41–0,43 (2H, m), 0,64–0,66 (2H, m), 0,98–1,01 (2H, m), 1,04–1,08 (2H, m), 1,24 (3H, d), 2,56 (1H, s), 2,86 (1H, d), 3,18 (1H, d), 3,50 (1H, d), 3,67 (1H, d), 3,76–3,79 (1H, m), 4,50 (2H, s), 6,43 (1H, d), 6,77 (1H, s), 7,49–7,51 (2H, m), 7,55–7,57 (1H, m), 7,60–7,65 (2H, m), 8,21–8,23 (2H, m), 8,53 (1H, s).

Espectro LCMS: MH⁺ 472, tiempo de retención 1,80 min.

Prueba (a): 0,062 μM.

A continuación se describe la preparación de 2-cloro-4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina.

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



Se añadió en una porción sal sódica del ácido ciclopropanosulfínico (381 mg, 2,97 mmoles) a 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (700 mg, 1,98 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) a RT. La suspensión resultante se agitó a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se volvió a disolver en DCM (50 ml), y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 40% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como un sólido blanco (458 mg).

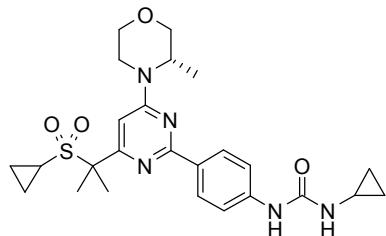
Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 0,95–0,98 (2H, m), 1,02–1,06 (2H, m), 1,18–1,23 (3H, m), 2,77–2,83 (1H, m), 3,19–3,25 (1H, m), 3,42–3,49 (1H, m), 3,58–3,62 (1H, m), 3,73 (1H, d), 3,92–3,96 (2H, m), 4,30 (1H, s), 4,48 (2H, s), 6,92 (1H, s).

Espectro LCMS: MH^+ 332, tiempo de retención 1,68 min.

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

Ejemplo 56:

15 3-Ciclopropil-1-[4-[4-(2-ciclopropilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea



Se suspendieron éster pinacólico del ácido [4-(3-ciclopropilureido)fenil]borónico (199 mg, 0,66 mmoles), 2-cloro-4-(2-ciclopropilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (190 mg, 0,53 mmoles), carbonato de sodio (1,320 ml, 2,64 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (37,1 mg, 0,05 mmoles) en 18% de DMF en una disolución de DME:agua:EtOH 7:3:2 (4 ml) y se cerraron herméticamente un tubo de microondas. La reacción se calentó hasta 100°C durante 20 minutos en el reactor de microondas y se enfrió hasta RT. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 7M en metanol, y las fracciones pures se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando mezclas polares decrecientes de agua (que contiene 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes, para dar el material deseado como un sólido blanco (85 mg).

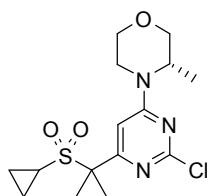
Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,62–0,67 (2H, m), 0,78–0,83 (1H, m), 0,81 (1H, d), 0,95 (2H, d), 1,23 (3H, d), 1,81 (6H, d), 2,56 (1H, q), 2,73–2,77 (1H, m), 3,20–3,24 (1H, m), 3,48–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,20–4,23 (1H, m), 4,57–4,59 (1H, m), 6,42 (1H, d), 6,77 (1H, s), 7,49–7,51 (2H, m), 8,23–8,25 (2H, m), 8,52 (1H, s).

Espectro LCMS: MH^+ 500, tiempo de retención 2,04 min.

Prueba (a): 2,4 μM .

A continuación se describe la preparación de 2-cloro-4-(2-ciclopropilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina.

35 2-Cloro-4-(2-ciclopropilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina



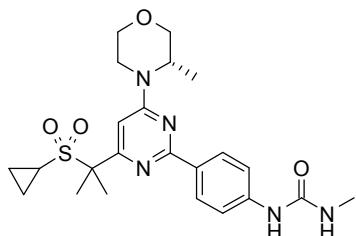
Se añadió yodometano (0,033 ml, 0,53 mmoles) a *terc*-butóxido de sodio (50,7 mg, 0,53 mmoles) y 2-cloro-4-(cyclopropylsulfonilmethyl)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (175 mg, 0,53 mmoles) en DMF (2 ml) a -10°C. La suspensión espesa resultante se agitó a RT durante 15 minutos para facilitar la agitación. Nuevamente se añadieron a la reacción yodometano (0,033 ml, 0,53 mmoles) y *terc*-butóxido de sodio (50,7 mg, 0,53 mmoles), y la suspensión resultante se agitó a RT durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado (153 mg).

Espectro LCMS: MH+ 360, tiempo de retención 2,13 min.

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

Ejemplo 57:

1-[4-[4-(2-Ciclopropilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea



Se añadió metilamina (0,699 ml, 1,40 mmoles) a *N*-[4-[4-(2-cyclopropylsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo (150 mg, 0,28 mmoles) y trietilamina (0,117 ml, 0,84 mmoles) en DMF (2 ml). La disolución resultante se agitó a 40°C durante 2 horas. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando mezclas polares decrecientes de agua (que contiene 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes, para dar el material deseado como un sólido blanco (74,0 mg).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 0,77–0,85 (2H, m), 0,91–0,98 (2H, m), 1,22–1,23 (3H, m), 1,81 (6H, d), 2,67 (3H, t), 2,72–2,78 (1H, m), 3,20–3,24 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,20–4,23 (1H, m), 4,57–4,59 (1H, m), 6,06 (1H, q), 6,77 (1H, s), 7,48–7,52 (2H, m), 8,22–8,25 (2H, m), 8,72 (1H, s).

Espectro LCMS: MH+ 474, tiempo de retención 1,92 min.

Prueba (c): Ejemplo (57) 0,25 μM ; Ejemplo (57a) 0,064 μM ; Ejemplo (57b) 0,089 μM ; Ejemplo (57c) 0,36 μM ; Ejemplo (57d) 0,84 μM ; Ejemplo (57e) 0,38 μM ; Ejemplo (57f) 0,72 μM ; Ejemplo (57g) 0,095 μM ; Ejemplo (57h) 0,066 μM ; Ejemplo (57i) 0,27 μM ; Ejemplo (57j) 0,07 μM ; Ejemplo (57k) 0,34 μM ; Ejemplo (57l) 0,088 μM .

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a partir de *N*-[4-[4-(2-cyclopropylsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo o *N*-[4-[4-(cyclopropylsulfonilmethyl)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)
57a		1-[4-[4-(2-cyclopropylsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]phenyl]-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)urea	532	2,03

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
57b		1-[4-[4-(2-ciclopropilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-dimetilaminoetil)urea	531	2,00
57c		1-[4-[4-(2-ciclopropilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(1-metilpirazol-4-il)urea	540	1,93
57d		1-[4-[4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea	446	1,56
57e		1-[4-[4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(1-hidroxi-2-metil-propan-2-il)urea	504	1,70
57f		1-[4-[4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-dimetilaminoetil)urea	503	1,66
57g		1-[4-[4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(1-metilpirazol-4-il)urea	512	1,63
57h		3-ciclobutil-1-[4-[4-(2-ciclopropilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	514	2,28

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
57i		1-[4-[4-(2-ciclopropilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-hidroxietil)urea	504	1,72
57j		1-[4-[4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-etil-urea	460	1,71
57k		1-[4-[4-(2-ciclopropilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-etil-urea	488	2,04
57l		3-ciclobutil-1-[4-[4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	486	1,96

Ejemplo 57a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,79–0,83 (2H, m), 0,94–0,97 (2H, m), 1,22 (3H, d), 1,24 (6H, s), 1,81 (6H, d), 2,74–2,78 (1H, m), 3,21 (1H, t), 3,39 (2H, d), 3,50 (1H, d), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,20–4,23 (1H, m), 4,56–4,59 (1H, m), 4,95 (1H, t), 6,00 (1H, s), 6,76 (1H, s), 7,44–7,46 (2H, m), 8,22 (2H, d), 8,72 (1H, s).

Ejemplo 57b: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,79–0,84 (2H, m), 0,95 (2H, d), 1,23 (3H, d), 1,81 (6H, d), 2,18 (6H, s), 2,34 (2H, t), 2,73–2,77 (1H, m), 3,17–3,23 (3H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,19–4,23 (1H, m), 4,58 (1H, d), 6,15 (1H, t), 6,77 (1H, s), 7,47–7,50 (2H, m), 8,22–8,24 (2H, m), 8,88 (1H, s).

Ejemplo 57c: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,81–0,83 (2H, m), 0,96 (2H, d), 1,22–1,24 (3H, m), 1,82 (6H, d), 2,73–2,77 (1H, m), 3,21–3,25 (1H, m), 3,47–3,51 (1H, m), 3,64–3,68 (1H, m), 3,76 (1H, s), 3,79 (3H, s), 3,97–4,00 (1H, m), 4,22 (1H, d), 4,57–4,60 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,53–7,56 (2H, m), 7,76 (1H, s), 8,27 (2H, d), 8,38 (1H, s), 8,82 (1H, s).

Ejemplo 57d: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97–1,01 (2H, m), 1,03–1,09 (2H, m), 1,23–1,25 (3H, m), 2,67 (3H, t), 2,83–2,90 (1H, m), 3,18 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,20 (1H, d), 4,50 (3H, m), 6,06 (1H, q), 6,77 (1H, s), 7,48–7,51 (2H, m), 8,20–8,23 (2H, m), 8,72 (1H, s).

Ejemplo 57e: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98–1,01 (2H, m), 1,05–1,09 (2H, m), 1,23 (3H, d), 1,25 (6H, s), 2,85–2,89 (1H, m), 3,18 (1H, d), 3,39 (2H, d), 3,47–3,51 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,15–4,18 (1H, m), 4,47 (1H, s), 4,50 (2H, s), 4,95 (1H, t), 6,00 (1H, s), 6,77 (1H, s), 7,43–7,47 (2H, m), 8,21 (2H, d), 8,72 (1H, s).

Ejemplo 57f: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99–1,01 (2H, m), 1,05–1,08 (2H, m), 1,24 (3H, d), 2,18 (6H, s), 2,34 (2H, t), 2,86 (1H, d), 3,17 (1H, d), 3,20 (2H, m), 3,51 (1H, s), 3,66–3,67 (1H, m), 3,76–3,79 (1H, m), 4,02 (1H, d), 4,20 (1H, d), 4,50 (3H, m), 6,15 (1H, s), 6,77 (1H, s), 7,47–7,49 (2H, m), 8,20–8,23 (2H, m), 8,88 (1H, s).

Ejemplo 57g: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99–1,02 (2H, m), 1,04–1,10 (2H, m), 1,25 (3H, d), 2,85–2,89 (1H, m), 3,18 (2H, m), 3,48–3,51 (1H, m), 3,64–3,68 (1H, m), 3,77 (1H, s), 3,79 (3H, s), 3,97–4,01 (1H, m), 4,48 (1H,

s), 4,51 (2H, s), 6,78 (1H, d), 7,38–7,39 (1H, m), 7,53–7,55 (2H, m), 7,76 (1H, s), 8,24–8,27 (2H, m), 8,38 (1H, s), 8,82 (1H, s).

Ejemplo 57h: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 0,77–0,84 (2H, m), 0,91–0,96 (2H, m), 1,22–1,23 (3H, m), 1,59–1,64 (2H, m), 1,80 (6H, s), 1,81–1,85 (2H, m), 2,17–2,25 (2H, m), 2,73–2,77 (1H, m), 3,16–3,24 (1H, m), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,11 (1H, m), 4,19 (1H, m), 4,56–4,59 (1H, m), 6,46 (1H, d), 6,77 (1H, s), 7,46–7,49 (2H, m), 8,24 (2H, d), 8,55 (1H, s).

Ejemplo 57i: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 0,77–0,83 (2H, m), 0,94 (2H, t), 1,23 (3H, d), 1,81 (6H, d), 2,73–2,77 (1H, m), 3,18 (2H, d), 3,20–3,24 (1H, m), 3,46 (2H, q), 3,48–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,21 (1H, d), 4,58 (1H, d), 4,72 (1H, t), 6,25 (1H, t), 6,75 (1H, d), 7,47–7,50 (2H, m), 8,23–8,25 (2H, m), 8,79 (1H, s).

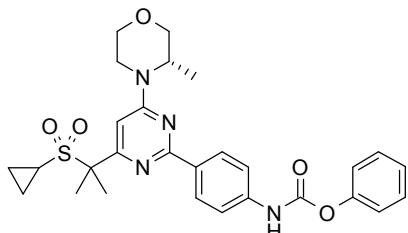
Ejemplo 57j: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97–1,01 (2H, m), 1,03–1,10 (2H, m), 1,04–1,09 (3H, m), 1,23–1,25 (3H, m), 2,85–2,89 (1H, m), 3,09–3,16 (2H, m), 3,21–3,25 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,15 (1H, d), 4,50 (3H, m), 6,16 (1H, t), 6,77 (1H, s), 7,47–7,50 (2H, m), 8,20–8,23 (2H, m), 8,65 (1H, s).

Ejemplo 57k: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 0,78–0,83 (2H, m), 0,95 (2H, d), 1,07 (3H, t), 1,23 (3H, d), 1,81 (6H, d), 2,75 (1H, d), 3,15 (2H, d), 3,18 (1H, s), 3,50 (1H, d), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,19–4,23 (1H, m), 4,58 (1H, d), 6,16 (1H, t), 6,74–6,77 (1H, m), 7,48–7,50 (2H, m), 8,23 (2H, d), 8,65 (1H, s).

Ejemplo 57l: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97–1,03 (2H, m), 1,03–1,09 (2H, m), 1,23–1,25 (3H, m), 1,57–1,66 (2H, m), 1,83–1,88 (2H, m), 2,17–2,24 (2H, m), 2,83–2,88 (1H, m), 3,21–3,25 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,00 (1H, m), 4,14 (2H, m), 4,50 (3H, m), 6,45 (1H, d), 6,77 (1H, s), 7,45–7,49 (2H, m), 8,20–8,23 (2H, m), 8,55 (1H, s).

A continuación se describe la preparación de *N*–[4–[4–(2–ciclopropilsulfonilpropan–2–il)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo.

N–[4–[4–(2–Ciclopropilsulfonilpropan–2–il)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo

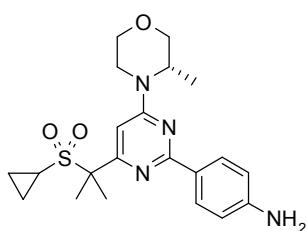


Se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,215 ml, 1,71 mmoles) a 4–[4–(2–ciclopropilsulfonilpropan–2–il)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]anilina (712 mg, 1,71 mmoles) y bicarbonato de sodio (215 mg, 2,56 mmoles) en dioxano (15 ml) en nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se volvió a disolver en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para dar el material deseado (983 mg).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 0,77–0,84 (2H, m), 0,95 (2H, t), 1,23 (3H, s), 1,82 (6H, d), 2,74–2,78 (1H, m), 3,18–3,25 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,23 (1H, d), 4,59 (1H, s), 6,80 (1H, s), 7,22–7,30 (3H, m), 7,40–7,48 (2H, m), 7,55–7,64 (2H, m), 8,35 (2H, d), 10,42 (1H, s).

Espectro LCMS: MH⁺ 537, tiempo de retención 2,87 min.

4–[4–(2–Ciclopropilsulfonilpropan–2–il)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]anilina



Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (96 mg, 0,14 mmoles) a éster pinacólico del ácido (4–aminofenil)borónico (747 mg, 3,41 mmoles), 2–cloro–4–(2–ciclopropilsulfonilpropan–2–il)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidina (982 mg, 2,73 mmoles) y carbonato de sodio (6,82 ml, 13,64 mmoles) en 18% de DMF en

DME:agua:etanol 7:3:2 (20 ml). La disolución resultante se agitó a 80°C durante 16 horas. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 7M en metanol. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 2,5% de metanol en DCM, para dar el material deseado como un sólido cristalino amarillo (712 mg).

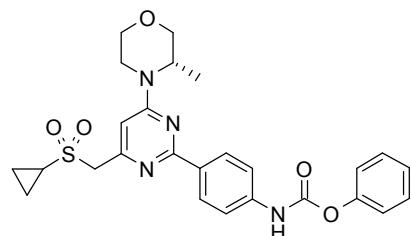
Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 0,79–0,83 (2H, m), 0,94–0,96 (2H, s), 1,21 (3H, d), 1,79 (6H, d), 2,74 (1H, m), 3,17 (1H, d), 3,49 (1H, d), 3,62–3,66 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,16–4,19 (1H, m), 4,54 (1H, d), 5,51–5,53 (2H, m), 6,59 (2H, t), 6,67 (1H, s), 8,07 (2H, d).

Espectro LCMS: MH+ 417, tiempo de retención 2,22 min.

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

A continuación se describe la preparación de *N*-[4-[4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo.

N-[4-[4-(Ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo



15

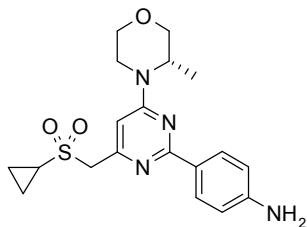
Se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,315 ml, 2,50 mmoles) a 4-[4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina (972 mg, 2,50 mmoles) y bicarbonato de sodio (315 mg, 3,75 mmoles) en dioxano (20 ml). La suspensión resultante se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se volvió a disolver en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado (1,35 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98–1,03 (2H, m), 1,06–1,10 (2H, m), 1,26 (3H, d), 2,86–2,93 (1H, m), 3,48–3,52 (1H, m), 3,58 (1H, s), 3,64–3,68 (1H, m), 3,77–3,80 (1H, m), 3,98–4,06 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,50 (1H, s), 4,56 (2H, s), 6,86 (1H, s), 7,24–7,29 (3H, m), 7,43–7,47 (2H, m), 7,65 (2H, d), 8,31 (2H, d), 10,47 (1H, s).

Espectro LCMS: MH+ 509, tiempo de retención 2,29 min.

25

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



30

Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (96 mg, 0,14 mmoles) a éster pinacólico del ácido (4-aminofenil)borónico (747 mg, 3,41 mmoles), 2-cloro-4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (905 mg, 2,73 mmoles) y carbonato de sodio (6,82 ml, 13,64 mmoles) en 18% de DMF en DME:agua:etanol 7:3:2 (20 ml). La disolución resultante se agitó a 80°C durante 6 horas. La reacción bruta se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 7M en metanol. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 2,5% de metanol en DCM, para dar el material deseado como un sólido amarillo (972 mg).

35

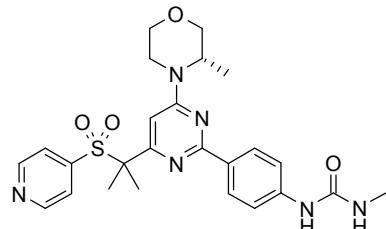
Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 0,97–1,02 (2H, m), 1,03–1,10 (2H, m), 1,23 (3H, d), 2,81–2,87 (1H, m), 3,15–3,22 (1H, m), 3,46–3,52 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–3,99 (1H, m), 4,12–4,15 (1H, m), 4,45 (3H, s), 5,53 (2H, d), 6,58–6,61 (2H, m), 6,66 (1H, s), 8,03–8,07 (2H, m).

Espectro LCMS: MH+ 389, tiempo de retención 1,82.

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

Ejemplo 58:

3-Metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]urea



5

Se añadió metilamina (disolución 2M en THF) (0,55 ml, 1,10 mmoles) a *N*-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo (125 mg, 0,22 mmoles) y trietilamina (0,092 ml, 0,66 mmoles) en DMF (4 ml). La disolución resultante se agitó a 50°C toda la noche. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando mezclas polares decrecientes de agua (que contiene 1% de NH₃) y acetonitrilo como eluyentes, para dar el material deseado como un sólido blanco (91 mg).

10

Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22–1,23 (3H, d), 1,82–1,83 (6H, d), 2,66–2,67 (3H, d), 3,15–3,23 (1H, td), 3,47–3,53 (1H, td), 3,63–3,53 (1H, dd), 3,76–3,79 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, dd), 4,18–4,21 (1H, d), 4,57 (1H, bs), 6,03–6,07 (1H, q), 6,71 (1H, s), 7,35–7,37 (2H, d), 7,47–7,48 (2H, q), 7,65–7,68 (2H, d), 8,70 (1H, s), 8,74–8,75 (2H, q).

15

Espectro LCMS: MH⁺ 511, tiempo de retención 2,03 min.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a partir de *N*-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
58a		3-ethyl-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	525	2,17
58b		3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	537	2,19
58c		3-ciclobutil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	551	2,39

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
58d		3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	541	1,90
58e		3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	568	2,36

Ejemplo 58a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05–1,09 (3H, t), 1,22–1,23 (3H, d), 1,82–1,83 (6H, d), 3,09–3,22 (3H, m), 3,47–3,53 (1H, td), 3,63–3,67 (1H, dd), 3,76–3,79 (1H, d), 3,96–3,99 (1H, dd), 4,18–4,22 (1H, d), 4,57 (1H, bs), 6,1₃₋₆,15 (1H, t), 6,71 (1H, s), 7,34–7,36 (2H, d), 7,47–7,48 (2H, q), 7,65–7,68 (2H, d), 8,62 (1H, s), 8,74–8,75 (2H, q).

Ejemplo 58b: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,68 (2H, m), 1,22–1,23 (3H, d), 1,82–1,83 (6H, d), 2,54–2,59 (1H, m), 3,15–3,23 (1H, td), 3,47–3,53 (1H, td), 3,63–3,67 (1H, dd), 3,76–3,79 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, dd), 4,18–4,21 (1H, d), 4,57 (1H, bs), 6,41–6,42 (1H, d), 6,72 (1H, s), 7,35–7,38 (2H, d), 7,47–7,48 (2H, q), 7,66–7,68 (2H, d), 8,50 (1H, s), 8,74–8,75 (2H, q).

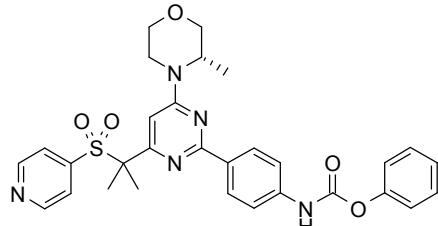
Ejemplo 58c: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22–1,23 (3H,d), 1,58–1,66 (2H, m), 1,82–1,83 (6H, d), 1,83–1,89 (2H, m), 2,18–2,25 (2H, m), 3,15–3,22 (1H, td), 3,47–3,53 (1H, td), 3,63–3,67 (1H, dd), 3,76–3,79 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, dd), 4,11–4,21 (2H, m), 4,57 (1H,bs), 6,4₃₋₆,45 (1H, d), 6,72 (1H, s), 7,32–7,34 (2H, d), 7,46–7,48 (2H, q), 7,65–7,68 (2H, d), 8,83 (1H, s), 8,74–8,75 (2H, q).

Ejemplo 58d: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22–1,23 (3H, d), 1,82–1,83 (6H, d), 3,16–3,23 (3H, m), 3,44–3,48 (2H, q), 3,48–3,53 (1H, td), 3,63–3,67 (1H, dd), 3,76–3,79 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, dd), 4,18–4,22 (1H, d), 4,56 (1H, bs), 4,71–4,74 (1H, t), 6,22–6,25 (1H, t), 6,72 (1H, s), 7,33–7,36 (2H, d), 7,47–7,48 (2H, q), 7,66–7,68 (2H, d), 8,74–8,75 (2H, q), 8,77 (1H, s).

Ejemplo 58e: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22–123 (3H, d), 1,82–1,83 (6H, d), 2,19 (6H, s), 2,32–2,36 (2H, t), 3,15–3,22 (3H, m), 3,47–3,53 (1H, td), 3,63–3,67 (1H, dd), 3,76–3,79 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, dd), 4,18–4,21 (1H, d), 4,56 (1H, bs), 6,1₃₋₆,15 (1H, t), 6,72 (1H, s), 7,33–7,35 (2H, d), 7,47–7,48 (2H, q), 7,66–7,68 (2H, d), 8,74–8,75 (2H, q), 8,85 (1H, s).

A continuación se describe la preparación de *N*-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo.

N-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo



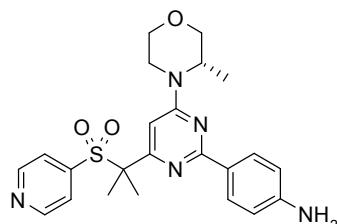
25

Se añadió cloroformiato de fenilo (0,177 ml, 1,41 mmoles) a 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]anilina (0,640 g, 1,41 mmoles) y bicarbonato de sodio (0,178 g, 2,12 mmoles) en dioxano (175 ml) a RT al aire. La suspensión resultante se agitó a RT durante 2 horas. Se añadieron dos porciones más de cloroformiato de fenilo (2 x 0,005 ml), y la reacción se dejó agitar a RT. Después se añadió agua a la reacción, y los sólidos se filtraron y se secaron en un horno de vacío a 55°C toda la noche para dar el material deseado como un sólido color borceado (0,758 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23–1,24 (3H, d), 1,83–1,84 (6H, d), 3,17–3,24 (1H, td), 3,48–3,53 (1H, td), 3,64–3,67 (1H, dd), 3,76–3,79 (1H, d), 3,97–4,00 (1H, dd), 4,21–4,24 (1H, d), 4,59 (1H, bs), 6,76 (1H, s), 7,24–7,31 (3H, m), 7,43–7,50 (6H, m), 7,75–7,78 (2H, d), 8,74–8,76 (2H, d), 10,39 (1H, s).

Espectro LCMS: MH+572, tiempo de retención 2,82 min.

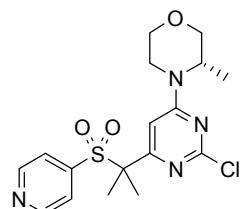
5 4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]anilina



Se añadió trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,050 g, 0,07 mmoles) a 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina (0,560 g, 1,41 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,464 g, 2,12 mmoles) y carbonato de sodio (3,53 ml, 7,05 mmoles) en 18% de DMF en una mezcla de DME:agua:etanol (7:3:2) (30 ml) a RT en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a 80°C durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces, y los productos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para proporcionar el material deseado (0,640 g) que se usó sin purificación adicional.

10 Espectro LCMS: MH+454, tiempo de retención 2,18 min.

15 2-Cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina



20 Se añadió yodometano (0,164 ml, 2,63 mmoles) a 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridin-4-ilsulfonilmetil)pirimidina (0,970 g, 2,63 mmoles) y *terc*-butóxido de sodio (0,253 g, 2,63 mmoles) en DMF (15 ml) a 0°C al aire. Se añadieron *terc*-butóxido de sodio (0,253 g, 2,63 mmoles) y yodometano (0,164 ml, 2,63 mmoles) adicionales, y la disolución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. La disolución se dejó calentar lentamente hasta RT. Se añadieron agua y acetato de etilo, y la disolución se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces, y los productos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron en sílice. El producto bruto se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–60% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como un aceite amarillo el cual se solidificó al reposar (0,56 g).

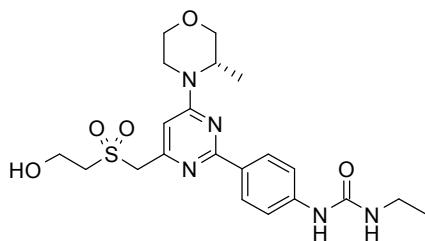
25 Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, CDCl_3) δ 1,27–1,29 (3H, d), 1,71–1,72 (6H, d), 3,22–3,29 (1H, td), 3,48–3,54 (1H, td), 3,64–3,67 (1H, dd), 3,73–3,76 (1H, d), 3,95–3,98 (2H, dd), 4,29 (1H, bs), 6,63 (1H, s), 7,39–7,41 (2H, dd), 8,78–8,79 (2H, dd).

Espectro LCMS: MH+ 397, tiempo de retención 1,73 min.

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

Ejemplo 59:

3-Etil-1-[4-[4-(2-Hidroxietilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea



Se combinaron y se calentaron a 50°C en una atmósfera de aire toda la noche *N*–[4–[4–(2–hidroxietilsulfonilmetil)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo (0,073 g, 0,14 mmoles), etilamina (0,70 mmoles) y trietilamina (0,42 mmoles). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando mezclas polares decrecientes de agua (que contiene 1% de NH₃) y MeCN como eluyentes para dar el material deseado como un sólido blanco (0,047 g).

5

10

Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06–1,09 (3H, t), 1,24–1,25 (3H, d), 3,10–3,17 (2H, m), 3,19–3,26 (1H, td), 3,47–3,53 (3H, m), 3,64–3,67 (1H, dd), 3,77–3,80 (1H, d), 3,90–3,94 (2H, q), 3,97–4,01 (1H, dd), 4,15–4,19 (1H, d), 4,48 (1H, bs), 4,50 (2H, s), 5,17–5,20 (1H, t), 6,15–6,18 (1H, t), 6,76 (1H, s), 7,49–7,51 (2H, d), 8,20–8,23 (2H, d), 8,66 (1H, s).

Espectro LCMS: MH+ 464, tiempo de retención 1,62 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga a partir de *N*–[4–[4–(2–hidroxietilsulfonilmetil)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)
59a		3-ciclobutil-1-[4-[4-(2-hidroxietilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	490	1,84
59b		3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-(2-hidroxietilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	507	1,61

15

Ejemplo 59a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24–1,25 (3H, d), 1,57–1,69 (2H, m), 1,82–1,92 (2H, m), 2,18–2,25 (2H, m), 3,18–3,27 (1H, td), 3,47–3,53 (3H, m), 3,64–3,67 (1H, dd), 3,77–3,79 (1H, d), 3,90–3,94 (2H, q), 3,97–4,01 (1H, dd), 4,10–4,18 (2H, m), 4,47 (1H, bs), 4,50 (2H, s), 5,17–5,20 (1H, t), 6,46–6,48 (1H, d), 6,76 (1H, s), 7,47–7,49 (2H, d), 8,20–8,22 (2H, d), 8,56 (1H, s).

20

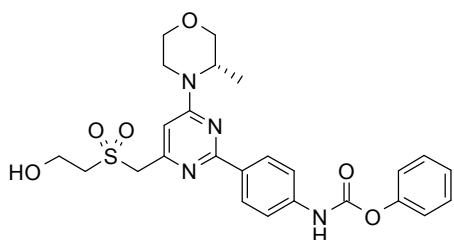
Ejemplo 59b: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35–1,37 (3H, d), 3,37 (6H, s), 2,56–2,59 (2H, t), 3,31–3,38 (5H, m), 3,49 (2H, s), 3,56–3,63 (1H, td), 3,72–3,76 (1H, dd), 3,82–3,85 (1H, d), 4,03–4,07 (1H, dd), 4,14–4,17 (2H, t), 4,17–4,20 (1H, d), 4,42–4,43 (2H, d), 4,48 (1H, bs), 5,61 (1H, bs), 6,45 (1H, s), 7,46–7,48 (2H, d), 8,19–8,21 (2H, d).

Prueba (c): Ejemplo (59a) 0,037 μM; Ejemplo (57b) 0,043 μM.

A continuación se describe la preparación de *N*–[4–[4–(2–hidroxietilsulfonilmetil)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo.

25

N–[4–[4–(2–Hidroxietilsulfonilmetil)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo



Se añadió cloroformiato de fenilo (0,046 ml, 0,36 mmoles) a 2-[2-(4-aminofenil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilsulfonil]etanol (0,143 g, 0,36 mmoles) y bicarbonato de sodio (0,046 g, 0,55 mmoles) en dioxano (20 ml) a RT al aire. La suspensión resultante se agitó a RT durante 2 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con DCM tres veces. Los productos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el material deseado como un sólido amarillo (0,228 g).

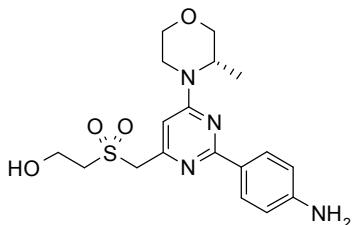
5

10

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,24–1,26 (3H, d), 3,20–3,26 (1H, td), 3,51–3,54 (3H, m), 3,58 (1H, s), 3,64–3,68 (1H, dd), 3,77–3,80 (1H, d), 3,90–3,95 (2H, m), 3,97–4,01 (1H, dd), 4,18–4,21 (1H, d), 4,48 (1H, bs), 4,52 (2H, s), 5,18–5,20 (1H, t), 6,80 (1H, s), 7,25–7,30 (3H, m), 7,43–7,47 (2H, t), 7,63–7,65 (3H, d), 8,31–8,33 (2H, d), 10,44 (1H, s).

Espectro LCMS: MH^+ 513, tiempo de retención 2,28 min.

2-[2-(4-Aminofenil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilsulfonil]etanol



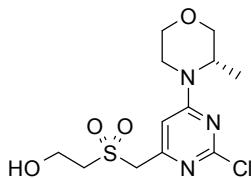
15

20

Se añadió trans-diclorobis(trifenilfosfina)palladio (II) (0,013 g, 0,02 mmoles) a 2-[2-cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilsulfonil]etanol (0,122 g, 0,36 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,119 g, 0,54 mmoles) y carbonato de sodio (0,908 ml, 1,82 mmoles) en 18% de DMF en una mezcla de DME:agua:etanol (7:3:2) (10 ml) a RT en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a 80°C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo dos veces, y los productos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto deseado (0,143 g).

Espectro LCMS: MH^+ 393, tiempo de retención 1,30 min.

2-[2-Cloro-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-il]metilsulfonil]etanol



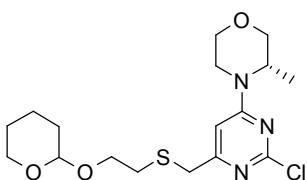
25

30

Una disolución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (0,225 ml, 7,29 mmoles) se añadió a una disolución agitada de 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(oxan-2-iloxy)etilsulfanilmetil]pirimidina (0,141 g, 0,36 mmoles), volframato de sodio dihidratado (2,4 mg, 0,0073 mmoles) en agua (0,2 ml) y ácido sulfúrico 2N (0,011 ml) en 1,4-dioxano (1,4 ml) y metanol (1,4 ml) y se calentó hasta 55°C al aire. La disolución resultante se agitó a 55°C durante 4 horas, después se añadió agua (50 ml), y la reacción se enfrió. Se añadió una disolución acuosa al 10% de metabisulfito de sodio y después la disolución entera se extrajo con DCM. Los productos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el material deseado como un aceite opaco (0,198 g).

Espectro LCMS: MH^+ 336, tiempo de retención 1,18 min.

2-Cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(oxan-2-iloxy)etilsulfanilmetil]pirimidina



Se añadió gota a gota DIPEA (0,211 g, 1,63 mmoles) a 2–cloro–4–(yodometil)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidina (0,231 g, 0,65 mmoles) y 2–(tetrahidro–2H–piran–2–iloxi)etanol (0,133 g, 0,82 mmoles) en acetonitrilo a RT al aire. La disolución resultante se agitó a RT durante 1 hora. El disolvente se eliminó, y la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con 0–2% de metanol en DCM, para dar el material deseado como un aceite incoloro (0,141 g).

5

10

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, CDCl_3) δ 1,24–1,26 (3H, d), 1,40–1,55 (4H, m), 1,60–1,67 (1H, m), 1,69–1,77 (1H, m), 2,68–2,71 (2H, t), 3,17–3,24 (1H, td), 3,41–3,47 (2H, m), 3,50–3,58 (1H, m), 3,59 (2H, s), 3,62–3,63 (1H, d), 3,69–3,72 (1H, d), 3,76–3,86 (2H, m), 3,91–3,95 (1H, dd), 3,97 (1H, bs), 4,25 (1H, bs) < 4,52–4,54 (1H, t), 6,44 (1H, s).

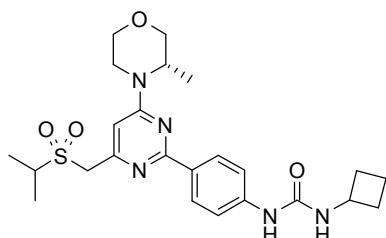
Espectro LCMS: m/z (ES+) ($\text{M}+\text{H})^+=386$; HPLC tR=2,11 min. MH^+ 386, tiempo de retención 2,11 min.

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

Ejemplo 60:

15

3-Ciclobutil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea



Se añadió ciclobutilamina (70 mg, 0,98 mmoles) a (4–{4–[(isopropilsulfonil)metil]–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il}fenil)carbamato de fenilo (100 mg, 0,20 mmoles) y trietilamina (0,082 ml, 0,59 mmoles) en DMF (2 ml). La disolución resultante se agitó a 50°C durante 2 horas. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando mezclas polares decrecientes de agua (que contiene 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes, para dar el material deseado como un sólido blanco (57 mg).

20

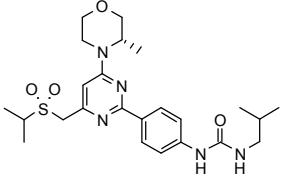
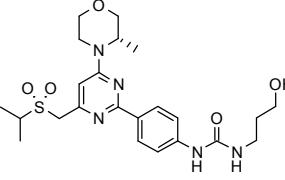
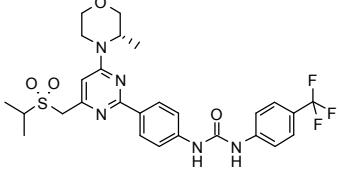
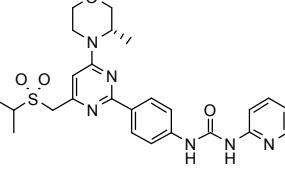
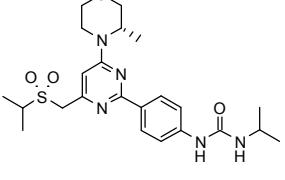
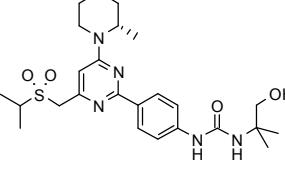
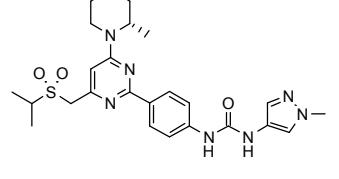
25

Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,24 (3H, d), 1,35 (3H, d), 1,37 (3H, d), 1,57–1,68 (2H, m), 1,81–1,91 (2H, m), 2,18–2,25 (2H, m), 3,18–3,25 (1H, m), 3,25–3,27 (1H, m), 3,47–3,54 (2H, m), 3,65 (1H, dd), 3,78 (1H, d), 3,99 (1H, dd), 4,11–4,17 (2H, m), 4,46 (2H, s), 6,47 (1H, d), 6,77 (1H, s), 7,48 (2H, d), 8,18 (2H, d), 8,55 (1H, s)

Espectro LCMS: MH^+ 488, tiempo de retención 1,99 min.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a partir de (4–{4–[(isopropilsulfonil)metil]–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il}fenil)carbamato de fenilo o *N*–[4–[4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(2–propan–2–ilsulfonilpropan–2–il)pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH^+	Tiempo de retención (min.)
60a	<p>The structure shows a propyl group attached to a urea group ($\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). This is linked via an amide group ($\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})-$) to the 2-position of a phenyl ring, which is further substituted with a 4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il group.</p>	3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-1-propil-urea	476	1,91

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
60b		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-metilpropil)urea	490	2,10
60c		3-(3-hidroxipropil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	492	1,45
60d		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea	578	2,70
60e		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-2-il-urea	511	2,16
60f		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-propan-2-il-urea	476	2,00
60g		3-(1-hidroxi-2-metil-propan-2-il)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	506	1,81
60h		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]-3-(1-metilpirazol-4-il)urea	514	1,71

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)
60i		3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-yl)pirimidin-2-yl]fenil]urea	476	1,96
60j		1-etil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-yl)pirimidin-2-yl]fenil]urea	490	2,14
60k		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-yl)pirimidin-2-yl]fenil]-3-propan-2-yl-urea	504	2,29
60l		3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-yl)pirimidin-2-yl]fenil]urea	502	2,12
60m		3-ciclobutil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-yl)pirimidin-2-yl]fenil]urea	516	2,34
60n		3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-yl)pirimidin-2-yl]fenil]urea	506	1,78
60o		3-(1-hidroxi-2-metil-propan-2-yl)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-yl)pirimidin-2-yl]fenil]urea	534	2,07

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
60p		3-(2-dimethylaminoethyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonilpropan-2-yl]pirimidin-2-ylfenilurea	533	2,07
60q		3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonilpropan-2-yl]pirimidin-2-ylfenil]-1-propylurea	504	2,26
60r		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonilpropan-2-yl]pirimidin-2-ylfenil]-3-(2-methylpropyl)urea	518	2,43
60s		3-(3-hydroxypropyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonilpropan-2-yl]pirimidin-2-ylfenilurea	520	1,82
60t		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonilpropan-2-yl]pirimidin-2-ylfenil]-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]urea	606	2,95
60u		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonilpropan-2-yl]pirimidin-2-ylfenil]-3-pyridin-2-ylurea	539	2,54
60v		1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]sulfonilpropan-2-yl]pirimidin-2-ylfenil]-3-(1-methylpyrazol-4-yl)urea	542	1,97

Ejemplo 60a: RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 0,89 (3H, t), 1,25 (3H, d), 1,35 (3H, d), 1,37 (3H, d), 1,43–1,49 (2H, m), 3,04–3,07 (1H, m), 3,21–3,26 (1H, m), 3,47–3,52 (2H, m), 3,64–3,67 (1H, m), 3,67–3,87 (3H, m), 3,98–4,00 (1H, m), 4,20 (1H, d), 4,47 (2H, s), 6,23 (1H, t), 6,79 (1H, s), 7,50 (2H, d), 8,18 (2H, d), 8,66 (1H, s)

Ejemplo 60b: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 0,89 (6H, d), 1,25 (3H, d), 1,35 (3H, d), 1,37 (3H, d), 1,71 (1H, quinteto), 2,95 (2H, t), 3,20–3,27 (1H, m), 3,47–3,54 (3H, m), 3,65 (1H, dd), 3,78 (1H, d), 3,99 (1H, dd), 4,19 (1H, d), 4,47 (2H, s), 6,27 (1H, t), 6,79 (1H, s), 7,50 (2H, d), 8,18 (2H, d), 8,66 (1H, s)

5 **Ejemplo 60c:** RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,35–1,37 (6H, m), 1,60 (2H, quinteto), 3,17 (2H, q), 3,21–3,25 (1H, m), 3,45–3,54 (4H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,00 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,46–4,49 (3H, m), 6,21 (1H, t), 6,77 (1H, s), 7,49 (2H, d), 8,18 (2H, d), 8,70 (1H, s)

10 **Ejemplo 60d:** RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 1,36 (3H, d), 1,38 (3H, d), 3,20–3,27 (2H, m), 3,48–3,55 (2H, m), 3,66 (1H, dd), 3,79 (1H, d), 4,00 (1H, dd), 4,19 (1H, d), 4,48 (2H, s), 6,80 (1H, s), 7,59 (2H, d), 7,64–7,70 (4H, m), 8,27 (2H, d), 9,04 (1H, s), 9,15 (1H, s)

15 **Ejemplo 60e:** RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 1,37 (3H, d), 1,38 (3H, d), 3,20–3,24 (1H, m), 3,27 (1H, s), 3,48–3,56 (2H, m), 3,66 (1H, dd), 3,79 (1H, d), 4,00 (1H, dd), 4,19 (1H, d), 4,49 (2H, s), 6,81 (1H, s), 7,02–7,05 (1H, m), 7,55 (1H, d), 7,65 (2H, d), 7,75–7,79 (1H, m), 8,27–8,31 (3H, m), 9,47 (1H, s), 10,63 (1H, s)

20 **Ejemplo 60f:** RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11 (6H, d), 1,24 (3H, d), 1,35 (3H, d), 1,37 (3H, d), 3,19–3,25 (2H, m), 3,47–3,54 (2H, m), 3,65 (1H, dd), 3,73–3,82 (2H, m), 3,99 (1H, dd), 4,17 (1H, d), 4,46 (2H, s), 6,07 (1H, d), 6,77 (1H, s), 7,48 (2H, d), 8,18 (2H, d), 8,52 (1H, s)

25 **Ejemplo 60g:** RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,24 (6H, s), 1,35 (3H, d), 1,37 (3H, d), 3,18 (1H, d), 3,22–3,27 (1H, m), 3,39 (1H, d), 3,47–3,55 (2H, m), 3,64–3,66 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,98–4,00 (1H, m), 4,17 (1H, d), 4,46 (2H, s), 4,95 (1H, t), 6,01 (1H, s), 6,77 (1H, s), 7,46 (2H, d), 8,17 (2H, d), 8,73 (1H, s)

30 **Ejemplo 60h:** RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (3H, d), 1,36 (3H, d), 1,38 (3H, d), 3,18–3,25 (2H, m), 3,48–3,54 (2H, m), 3,66 (1H, dd), 3,78 (1H, d), 3,79 (3H, s), 3,99 (1H, dd), 4,18 (1H, d), 4,47 (2H, s), 6,78 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,76 (1H, s), 8,22 (2H, d), 8,40 (1H, s), 8,83 (1H, s)

Ejemplo 60i: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09 (3H, d), 1,12 (3H, d), 1,22 (3H, d), 1,79 (6H, d), 2,66 (3H, d), 3,16–3,24 (1H, m), 3,50 (1H, dt), 3,65 (1H, dd), 3,70–3,78 (2H, m), 3,98 (1H, dd), 4,22 (1H, d), 4,56 (1H, s), 6,06–6,08 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,51 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,74 (1H, s)

25 **Ejemplo 60j:** RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (3H, t), 1,09 (3H, d), 1,12 (3H, d), 1,22 (3H, d), 1,79 (6H, d), 3,10–3,15 (2H, m), 3,16–3,24 (1H, m), 3,50 (1H, dt), 3,65 (1H, dd), 3,70–3,78 (2H, m), 3,98 (1H, dd), 4,22 (1H, d), 4,56 (1H, s), 6,16 (1H, t), 6,78 (1H, s), 7,50 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,66 (1H, s)

30 **Ejemplo 60k:** RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,08–1,13 (12H, m), 1,22 (3H, d), 1,79 (6H, d), 3,18–3,24 (2H, m), 3,50 (1H, dt), 3,65 (1H, dd), 3,70–3,82 (2H, m), 3,98 (1H, dd), 4,22 (1H, d), 4,55 (1H, s), 6,06 (1H, d), 6,78 (1H, s), 7,49 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,53 (1H, s)

35 **Ejemplo 60l:** RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 0,33–0,37 (2H, m), 0,56–0,60 (2H, m), 1,02 (3H, d), 1,05 (3H, d), 1,15 (3H, d), 1,73 (6H, d), 2,47–2,52 (1H, m), 3,14 (1H, dt), 3,43 (1H, dt), 3,58 (1H, dd), 3,63–3,72 (2H, m), 3,89–3,92 (1H, m), 4,16 (1H, d), 4,50 (1H, s), 6,36 (1H, d), 6,72 (1H, s), 7,44 (2H, d), 8,16 (2H, d), 8,46 (1H, s)

40 **Ejemplo 60m:** RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09 (3H, d), 1,12 (3H, d), 1,22 (3H, d), 1,57–1,66 (2H, m), 1,79 (6H, d), 1,83–1,90 (2H, m), 2,18–2,25 (2H, m), 3,20 (1H, dt), 3,50 (1H, dt), 3,65 (1H, dd), 3,70–3,78 (2H, m), 3,98 (1H, dd), 4,12–4,18 (1H, m), 4,22 (1H, d), 4,55 (1H, s), 6,46 (1H, d), 6,78 (1H, s), 7,48 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,56 (1H, s)

45 **Ejemplo 60n:** RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09 (3H, d), 1,12 (3H, d), 1,22 (3H, d), 1,79 (6H, d), 3,16–3,24 (2H, m), 3,44–3,53 (3H, m), 3,65 (1H, dd), 3,70–3,78 (2H, m), 3,98 (1H, dd), 4,22 (1H, d), 4,55 (1H, s), 4,73 (1H, t), 6,26 (1H, t), 6,78 (1H, s), 7,50 (2H, d), 8,24 (2H, s), 8,80 (1H, s)

50 **Ejemplo 60o:** RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09 (3H, d), 1,13 (3H, d), 1,22 (3H, d), 1,24 (6H, s), 1,79 (6H, d), 3,17–3,24 (1H, m), 3,39 (2H, d), 3,50 (1H, dt), 3,65 (1H, dd), 3,71–3,78 (2H, m), 3,98 (1H, dd), 4,22 (1H, d), 4,56 (1H, s), 4,95 (1H, t), 6,01 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,46 (2H, d), 8,22 (2H, d), 8,73 (1H, s)

55 **Ejemplo 60p:** RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09 (3H, d), 1,12 (3H, d), 1,22 (3H, d), 1,79 (6H, d), 2,18 (6H, s), 2,32–2,35 (2H, m), 3,17–3,22 (3H, m), 3,50 (1H, dt), 3,66 (1H, dd), 3,70–3,78 (2H, m), 3,98 (1H, dd), 4,22 (1H, d), 4,57 (1H, s), 6,16 (1H, t), 6,78 (1H, s), 7,50 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,89 (1H, s)

60 **Ejemplo 60q:** RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 0,89 (3H, t), 1,09 (3H, d), 1,12 (3H, d), 1,22 (3H, d), 1,41–1,50 (2H, m), 1,79 (6H, d), 3,04–3,09 (2H, m), 3,18–3,24 (2H, m), 3,50 (1H, dt), 3,65 (1H, dd), 3,70–3,78 (1H, m), 3,98 (1H, dd), 4,22 (1H, d), 4,56 (1H, s), 6,21 (1H, t), 6,78 (1H, s), 7,50 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,65 (1H, s)

65 **Ejemplo 60r:** RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 0,89 (6H, d), 1,09 (3H, d), 1,12 (3H, d), 1,22 (3H, d), 1,67–1,74 (1H, m), 1,79 (6H, d), 2,95 (2H, t), 3,22 (1H, dd), 3,50 (1H, dt), 3,65 (1H, dd), 3,70–3,79 (2H, m), 3,98 (1H, dd), 4,22 (1H, d), 4,55 (1H, s), 6,25 (1H, t), 6,78 (1H, s), 7,50 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,64 (1H, s)

Ejemplo 60s: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09 (3H, d), 1,12 (3H, d), 1,22 (3H, d), 1,60 (2H, quinteto), 1,79 (6H, d), 3,15–3,24 (3H, m), 3,45–3,53 (3H, m), 3,65 (1H, dd), 3,70–3,78 (2H, m), 3,98 (1H, dd), 4,22 (1H, d), 4,47 (1H, t), 4,55 (1H, s), 6,21 (1H, t), 6,78 (1H, s), 7,50 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,71 (1H, s)

Ejemplo 60t: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10 (3H, d), 1,13 (3H, d), 1,23 (3H, d), 1,81 (6H, d), 3,22–3,25 (1H, m), 3,66 (1H, dd), 3,71–3,79 (1H, m), 3,97–4,00 (2H, m), 4,04–4,08 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,57 (1H, s), 6,82 (1H, s), 7,59 (2H, d), 7,64–7,70 (4H, m), 8,31 (2H, d), 9,04 (1H, s), 9,14 (1H, s)

Ejemplo 60u: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10 (3H, d), 1,14 (3H, d), 1,24 (3H, d), 1,81 (6H, d), 3,18–3,27 (1H, m), 3,51 (1H, dt), 3,66 (1H,ddd), 3,73–3,80 (2H, m), 3,99 (1H, dd), 4,24 (1H, d), 4,57 (1H, s), 6,82 (1H, s), 7,02–7,05 (1H, m), 7,57 (1H, t), 7,65 (2H, d), 7,74–7,79 (1H, m), 8,29–8,33 (3H, m), 9,45 (1H, s), 10,59 (1H, s)

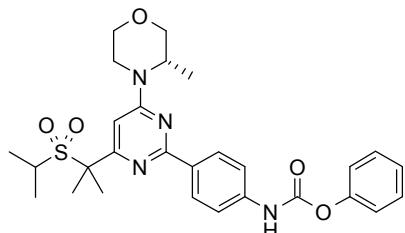
Ejemplo 60v: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09 (3H, d), 1,13 (3H, d), 1,23 (3H, d), 1,80 (6H, d), 3,18–3,24 (2H, m), 3,51 (1H, dt), 3,64–3,68 (1H, m), 3,71–3,78 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,98 (1H, dd), 4,23 (1H, d), 4,56 (1H, s), 6,80 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,55 (2H, d), 7,76 (1H, s), 8,27 (2H, d), 8,39 (1H, s), 8,84 (1H, s)

Prueba (c): Ejemplo (60) 1,0 μM ; Ejemplo (60a) 3,3 μM ; Ejemplo (60b) 1,8 μM ; Ejemplo (60b) 1,8 μM ; Ejemplo (60c) 0,77 μM ; Ejemplo (60d) 0,59 μM ; Ejemplo (60e) 1,3 μM ; Ejemplo (60f) 0,87 μM ; Ejemplo (60g) 0,22 μM ; Ejemplo (60h) 1,9 μM ; Ejemplo (60i) 0,12 μM ; Ejemplo (60j) 0,19 μM ; Ejemplo (60k) 0,18 μM ; Ejemplo (60l) 0,064 μM ; Ejemplo (60m) 0,059 μM ; Ejemplo (60n) 0,15 μM ; Ejemplo (60o) 0,086 μM ; Ejemplo (60p) 0,14 μM ; Ejemplo (60q) 0,16 μM ; Ejemplo (60r) 0,21 μM ; Ejemplo (60s) 0,3 μM ; Ejemplo (60t) 1,4 μM ; Ejemplo (60u) 0,16 μM ; Ejemplo (60v) 0,27 μM .

La preparación de (4-[4-[(isopropilsulfonil)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil)carbamato de fenilo se describió anteriormente.

A continuación se describe la preparación de *N*-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo.

N-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo

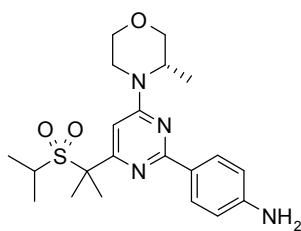


Se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,42 ml, 3,34 mmoles) a 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]anilina (1,4 g, 3,34 mmoles) y carbonato de sodio (0,421 g, 5,02 mmoles) en dioxano (20 ml) en nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se volvió a disolver en DCM (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para dar el producto bruto el cual se trituró con éter dietílico para dar el producto deseado (1,57 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09 (3H, d), 1,12 (3H, d), 1,23 (3H, d), 1,80 (6H, d), 3,17–3,25 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, m), 3,66 (1H, dd), 3,72–3,79 (2H, m), 3,97–4,00 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,57 (1H, s), 6,82 (1H, s), 7,25 (3H, d), 7,45 (2H, t), 7,64 (2H, d), 8,34 (2H, d), 10,43 (1H, s)

Espectro LCMS: MH⁺ 539, tiempo de retención 2,76 min.

4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]anilina



Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (116 mg, 0,17 mmoles) a 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina (1,2 g, 3,32 mmoles), y carbonato de sodio (5 ml, 10,00 mmoles) en 18% de DMF en una mezcla de DME:agua:etanol (7:3:2) (20 ml). La disolución resultante se agitó a 90°C durante 4

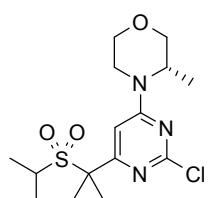
horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), y se lavó con agua (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto.

El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 5 a 60% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como un sólido color crema (1,40 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d_6) δ 1,09 (3H, d), 1,12 (3H, d), 1,21 (3H, d), 1,77 (6H, d), 3,13–3,21 (1H, m), 3,46–3,52 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,69–3,77 (2H, m), 3,97 (1H, dd), 4,19 (1H, d), 4,53 (1H, d), 5,55 (2H, s), 6,61 (2H, d), 6,69 (1H, s), 8,06 (2H, d)

Espectro LCMS: MH^+ 419, tiempo de retención 2,11 min.

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



10

Se añadió yodometano (0,23 ml, 3,75 mmoles) a terc-butóxido de sodio (360 mg, 3,75 mmoles) y (3S)-4-{2-cloro-6-[(isopropilsulfonil)metil]pirimidin-4-il}-3-metilmorfolina (2,5 g, 7,49 mmoles) en DMF (2 ml) a -10°C . La suspensión espesa resultante se agitó a RT durante 15 minutos para facilitar la agitación. Se añadieron nuevamente yodometano (0,23 ml, 3,75 mmoles) y terc-butóxido de sodio (360 mg, 3,75 mmoles) a la reacción, y la suspensión resultante se agitó a RT durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 50% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como un sólido beige (1,20 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d_6) δ 1,11 (3H, d), 1,14 (3H, d), 1,20 (3H, d), 1,70 (6H, s), 3,16–3,24 (1H, m), 3,41–3,48 (1H, m), 3,59 (1H, dd), 3,67 (1H, q), 3,72 (1H, d), 3,94 (1H, dd), 4,06 (1H, d), 4,42 (1H, s), 6,91 (1H, s)

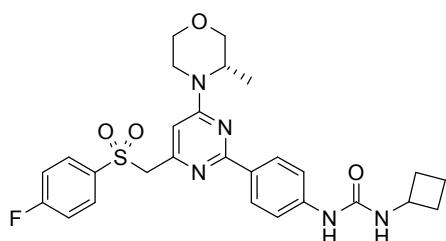
Espectro LCMS: MH^+ 362, tiempo de retención 2,08 min.

La preparación de (3S)-4-{2-cloro-6-[(isopropilsulfonil)metil]pirimidin-4-il}-3-metilmorfolina se describió anteriormente.

25

Ejemplo 61:

3-Ciclobutil-1-[4-[4-[(4-fluorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea



Se añadió ciclobutilamina (0,96 mmoles) a N -[4-[(4-fluorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenilcarbamato de fenilo (120 mg, 0,21 mmoles) y trietilamina (0,090 ml, 0,59 mmoles) en DMF (2 ml). La disolución resultante se agitó a 50°C durante 3 horas. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando mezclas polares decrecientes de agua (que contiene 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes, para dar el material deseado como un sólido blanco (117 mg).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20 (3H, d), 1,57–1,66 (2H, m), 1,81–1,91 (2H, m), 2,18–2,24 (2H, m), 3,17 (1H, dt), 3,47 (1H, dt), 3,63 (1H, dd), 3,76 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,08–4,19 (2H, m), 4,38 (1H, s), 4,71 (2H, s), 6,42 (1H, d), 6,64 (1H, s), 7,36 (2H, d), 7,46 (2H, t), 7,78 (2H, d), 7,85–7,89 (2H, m), 8,53 (1H, s)

Espectro LCMS: MH^+ 540, tiempo de retención 2,25 min.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a partir de *N*–[4–[4–[(4–fluorofenil)sulfonilmethyl]–6–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo o *N*–[4–[4–[2–(4–fluorofenil)sulfonilpropan–2–il]–6–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
61a		1–ethyl–3–[4–[4–[(4–fluorophenyl)sulfonilmethyl]–6–[(3 <i>S</i>)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]phenyl]urea	514	2,02
61b		1–[4–[4–[(4–fluorophenyl)sulfonilmethyl]–6–[(3 <i>S</i>)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]phenyl]–3–propan–2–ilurea	528	2,17
61c		1–[4–[4–[(4–fluorophenyl)sulfonilmethyl]–6–[(3 <i>S</i>)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]phenyl]–3–(2–hidroxietil)urea	530	1,72
61d		1–[4–[4–[(4–fluorophenyl)sulfonilmethyl]–6–[(3 <i>S</i>)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]phenyl]–3–(1–hidroxi–2–metil–propan–2–il)urea	558	1,99
61e		3–(2–dimetilaminoetil)–1–[4–[4–[(4–fluorophenyl)sulfonilmethyl]–6–[(3 <i>S</i>)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]phenyl]urea	557	1,98
61f		3–[4–[4–[(4–fluorophenyl)sulfonilmethyl]–6–[(3 <i>S</i>)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]phenyl]–1–propil–urea	528	2,18
61g		1–[4–[4–[(4–fluorophenyl)sulfonilmethyl]–6–[(3 <i>S</i>)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]phenyl]–3–(2–metilpropil)urea	542	2,34

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
61h		1-[4-[4-[(4-fluorofenil)sulfonil]metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(3-hidroxipropil)urea	544	1,76
61i		1-[4-[4-[(4-fluorofenil)sulfonil]metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea	630	2,82
61j		1-[4-[4-[(4-fluorofenil)sulfonil]metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-piridin-2-il-urea	563	2,40
61k		1-[4-[2-(4-fluorofenil)sulfonil]propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea	528	2,19
61l		1-etil-3-[4-[2-(4-fluorofenil)sulfonil]propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	542	2,34
61m		1-[4-[2-(4-fluorofenil)sulfonil]propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-propan-2-il-urea	556	2,49
61n		3-ciclobutil-1-[4-[2-(4-fluorofenil)sulfonil]propan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	568	2,57

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
61o		3-(2-dimethylaminoethyl)-1-[4-[2-(4-fluorophenyl)sulfonylpropan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pirimidin-2-yl]phenylurea	585	1,91
61p		1-[4-[2-(4-fluorophenyl)sulfonylpropan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pirimidin-2-yl]phenyl]-3-(2-hydroxyethyl)urea	558	2,01
61q		3-ciclopropil-1-[4-[2-(4-fluorophenyl)sulfonylpropan-2-yl]-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pirimidin-2-yl]phenylurea	554	2,35

Ejemplo 61a: RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (3H, t), 1,20 (3H, d), 3,09–3,21 (3H, m), 3,49 (1H, dd), 3,63 (1H, dd), 3,76 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,11 (1H, d), 4,37 (1H, s), 4,71 (2H, s), 6,13 (1H, t), 6,64 (1H, s), 7,38 (2H, d), 7,46 (2H, t), 7,78 (2H, d), 7,85–7,88 (2H, m), 8,64 (1H, s)

5 **Ejemplo 61b:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11 (6H, d), 1,20 (3H, d), 3,18 (1H, dt), 3,48 (1H, dt), 3,63 (1H, dd), 3,73–3,81 (2H, m), 3,97 (1H, dd), 4,11 (1H, d), 4,38 (1H, s), 4,71 (2H, s), 6,03 (1H, d), 6,64 (1H, s), 7,36 (2H, d), 7,46 (2H, t), 7,79 (2H, d), 7,85–7,89 (2H, m), 8,51 (1H, s)

10 **Ejemplo 61c:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, d), 3,13–3,21 (3H, m), 3,44–3,50 (3H, m), 3,63 (1H, dd), 3,76 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,11 (1H, d), 4,37 (1H, s), 4,71–4,74 (3H, m), 6,22 (1H, t), 6,64 (1H, s), 7,38 (2H, d), 7,46 (2H, t), 7,79 (2H, d), 7,85–7,89 (2H, m), 8,78 (1H, s)

Ejemplo 61d: RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, d), 1,24 (6H, s), 3,14–3,20 (2H, m), 3,39 (1H, d), 3,48 (1H, t), 3,63 (1H, d), 3,76 (1H, d), 3,97 (1H, d), 4,11 (1H, d), 4,37 (1H, s), 4,72 (2H, s), 4,95 (1H, s), 5,98 (1H, s), 6,64 (1H, s), 7,34 (2H, d), 7,46 (2H, t), 7,78 (2H, d), 7,86–7,89 (2H, m), 8,72 (1H, s)

15 **Ejemplo 61e:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, d), 2,18 (6H, s), 2,34 (2H, t), 3,14–3,21 (3H, m), 3,48 (1H, dt), 3,63 (1H, d), 3,76 (1H, d), 3,97 (1H, d), 4,04–4,12 (1H, m), 4,37 (1H, s), 4,71 (2H, s), 6,13 (1H, t), 6,64 (1H, s), 7,37 (2H, d), 7,46 (2H, t), 7,78 (2H, d), 7,85–7,89 (2H, m), 8,86 (1H, s)

Ejemplo 61f: RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 0,89 (3H, t), 1,20 (3H, d), 1,46 (2H, sexteto), 3,06 (2H, q), 3,17 (1H, dt), 3,48 (1H, dt), 3,63 (1H, dd), 3,76 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,11 (1H, d), 4,37 (1H, s), 4,71 (2H, s), 6,17 (1H, t), 6,64 (1H, s), 7,38 (2H, d), 7,46 (2H, t), 7,79 (2H, d), 7,86–7,89 (2H, m), 8,62 (1H, s)

20 **Ejemplo 61g:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 0,89 (6H, d), 1,20 (3H, d), 1,67–1,72 (1H, m), 2,94 (2H, t), 3,17 (1H, t), 3,48 (1H, t), 3,63 (1H, dd), 3,76 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,11 (1H, d), 4,38 (1H, s), 4,72 (2H, s), 6,21 (1H, t), 6,65 (1H, s), 7,38 (2H, d), 7,46 (2H, t), 7,79 (2H, d), 7,85–7,89 (2H, m), 8,62 (1H, s)

25 **Ejemplo 61h:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, d), 1,60 (2H, quinteto), 3,14–3,21 (3H, m), 3,45–3,51 (3H, m), 3,63 (1H, dd), 3,76 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,11 (1H, d), 4,38 (1H, s), 4,47 (1H, t), 4,71 (2H, s), 6,17 (1H, t), 6,64 (1H, s), 7,38 (2H, d), 7,46 (2H, t), 7,78 (2H, d), 7,85–7,89 (2H, m), 8,68 (1H, s)

Ejemplo 61i: RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (1H, s), 9,02 (1H, s), 7,86–7,89 (4H, m), 7,64–7,70 (4H, m), 7,45–7,49 (4H, m), 6,68 (1H, s), 4,73 (2H, s), 4,39 (1H, s), 4,13 (1H, d), 3,98 (1H, d), 3,77 (1H, d), 3,64 (1H, dd), 3,49 (1H, td), 3,19 (1H, td), 1,21 (3H, d)

Ejemplo 61j: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (3H, d), 3,19 (1H, dt), 3,50 (1H, dt), 3,64 (1H, d), 3,77 (1H, d), 3,98 (1H, d), 4,12 (1H, d), 4,39 (1H, s), 4,74 (2H, s), 6,68 (1H, s), 7,02–7,05 (1H, m), 7,45–7,59 (5H, m), 7,75–7,79 (1H, m), 7,86–7,90 (4H, m), 8,30 (1H, d), 9,42 (1H, s), 10,52 (1H, s)

Ejemplo 61k: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27 (3H, d), 1,84 (6H, d), 2,71 (3H, d), 3,19–3,26 (1H, m), 3,52–3,57 (1H, m), 3,70 (1H, dd), 3,82 (1H, d), 4,02 (1H, dd), 4,22 (1H, d), 4,59 (1H, s), 6,09–6,10 (1H, m), 6,73 (1H, s), 7,36 (2H, t), 7,44 (2H, d), 7,60–7,63 (2H, m), 7,83 (2H, d), 8,76 (1H, s)

Ejemplo 61l: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (3H, t), 1,22 (3H, d), 1,79 (6H, d), 3,09–3,20 (3H, m), 3,50 (1H, t), 3,65 (1H, d), 3,77 (1H, d), 3,98 (1H, d), 4,17 (1H, d), 4,55 (1H, s), 6,13 (1H, t), 6,68 (1H, s), 7,31 (2H, t), 7,38 (2H, d), 7,54–7,58 (2H, m), 7,78 (2H, d), 8,62 (1H, s)

Ejemplo 61m: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11 (6H, d), 1,22 (3H, d), 1,79 (6H, d), 3,11–3,20 (1H, m), 3,50 (1H, t), 3,65 (1H, d), 3,75–3,80 (2H, m), 3,98 (1H, d), 4,17 (1H, d), 4,54 (1H, s), 6,03 (1H, d), 6,68 (1H, s), 7,31 (2H, t), 7,36 (2H, d), 7,54–7,58 (2H, m), 7,78 (2H, d), 8,50 (1H, s)

Ejemplo 61n: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (3H, d), 1,57–1,66 (2H, m), 1,78 (6H, d), 1,82–1,91 (2H, m), 2,14–2,25 (2H, m), 3,17 (1H, dt), 3,49 (1H, dt), 3,64 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,09–4,18 (2H, m), 4,54 (1H, s), 6,43 (1H, d), 6,68 (1H, s), 7,31 (2H, t), 7,36 (2H, d), 7,54–7,58 (2H, m), 7,78 (2H, d), 8,53 (1H, s)

Ejemplo 61o: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, d), 1,79 (6H, d), 2,18 (6H, s), 2,34 (2H, t), 3,13–3,21 (3H, m), 3,50 (1H, t), 3,64 (1H, d), 3,77 (1H, d), 3,98 (1H, d), 4,17 (1H, d), 4,55 (1H, s), 6,14 (1H, t), 6,67 (1H, s), 7,31 (2H, t), 7,37 (2H, d), 7,54–7,58 (2H, m), 7,78 (2H, d), 8,85 (1H, s)

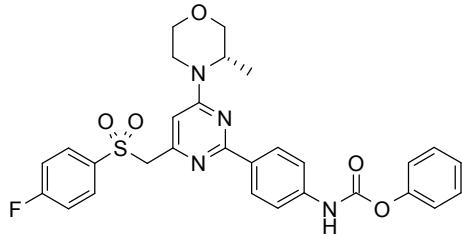
Ejemplo 61p: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, d), 1,79 (6H, d), 3,14–3,21 (3H, m), 3,44–3,53 (3H, m), 3,65 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,98 (1H, dd), 4,17 (1H, d), 4,55 (1H, s), 4,72 (1H, t), 6,23 (1H, t), 6,68 (1H, s), 7,31 (2H, t), 7,37 (2H, d), 7,54–7,58 (2H, m), 7,78 (2H, d), 8,77 (1H, s)

Ejemplo 61q: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,62–0,67 (2H, m), 1,22 (3H, d), 1,79 (6H, d), 2,54–2,58 (1H, m), 3,17 (1H, dt), 3,49 (1H, dt), 3,65 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,17 (1H, d), 4,55 (1H, s), 6,40 (1H, d), 6,68 (1H, s), 7,31 (2H, t), 7,39 (2H, d), 7,54–7,58 (2H, m), 7,79 (2H, d), 8,50 (1H, s)

Prueba (c): Ejemplo (61) 0,33 μM ; Ejemplo (61a) 0,75 μM ; Ejemplo (61b) 0,038 μM ; Ejemplo (61c) 0,41 μM ; Ejemplo (61d) 0,18 μM ; Ejemplo (61e) 0,12 μM ; Ejemplo (61g) 0,45 μM ; Ejemplo (61h) 0,79 μM ; Ejemplo (61k) 0,12 μM ; Ejemplo (61l) 0,099 μM ; Ejemplo (61m) 0,03 μM ; Ejemplo (61n) 0,038 μM ; Ejemplo (61o) 0,045 μM ; Ejemplo (61q) 0,077 μM ;

A continuación se describe la preparación de *N*–[4–[4–[(4–fluorofenil)sulfonilmetil]–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo.

N–[4–[4–[(4–Fluorofenil)sulfonilmetil]–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo

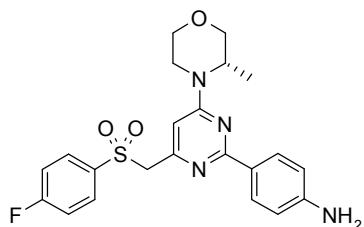


Se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,474 ml, 3,77 mmoles) a 4–[4–[(4–fluorofenil)sulfonilmetil]–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]anilina (1,67 g, 3,77 mmoles) y bicarbonato de sodio (476 mg, 5,66 mmoles) en dioxano (20 ml) en nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se volvió a disolver en DCM (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para dar el producto bruto el cual se trituró con éter dietílico para dar el producto deseado (1,90 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (3H, d), 3,15–3,22 (1H, m), 3,35 (1H, s), 3,45–3,52 (1H, m), 3,63 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,13 (1H, d), 4,39 (1H, s), 4,73 (2H, s), 6,69 (1H, s), 7,24–7,26 (2H, m), 7,43–7,48 (4H, m), 7,53 (2H, d), 7,86–7,90 (4H, m), 10,39 (1H, s)

Espectro LCMS: MH⁺ 563, tiempo de retención 2,65 min.

4–[4–[(4–Fluorofenil)sulfonilmetil]–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]anilina

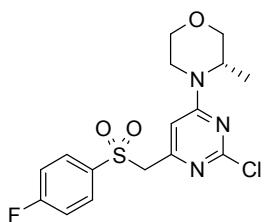


Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (136 mg, 0,19 mmoles) a 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,107 g, 5,05 mmoles) y 2-cloro-4-[(4-fluorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (1,50 g, 3,89 mmoles) y carbonato de sodio (5 ml, 10,00 mmoles) en 18% de DMF en DME:agua:etanol (7:3:2) (20 ml). La disolución resultante se agitó a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), y se lavó con agua (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante chromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 5 a 60% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como un sólido color crema (1,670 g).

Espectro RMN: RMN 1H (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 1,18 (3H, d), 3,10–3,18 (1H, m), 3,44–3,50 (1H, m), 3,62 (1H, dd), 3,75 (1H, d), 3,96 (1H, dd), 4,07 (1H, d), 4,35 (1H, s), 4,67 (2H, s), 5,52 (2H, s), 6,49 (2H, d), 6,53 (1H, s), 7,45 (2H, t), 7,62 (2H, d), 7,84–7,88 (2H, m)

Espectro LCMS: MH+ 443, tiempo de retención 1,96 min.

2-Chloro-4-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]methyl-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidina

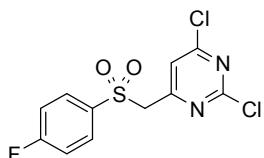


Se añadió trietilamina (1,117 ml, 8,01 mmoles) a 2,4-dicloro-6-[(4-fluorofenil)sulfonilmetil]pirimidina (2,34 g, 7,29 mmoles) en DCM (36,4 ml) a 0°C seguido por (3S)-3-metilmorfolina (0,737 g, 7,29 mmoles) en DCM (20 ml) durante 15 minutos. La reacción se agitó después a RT durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml), la capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante chromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 50% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como un sólido beige (1,530 g).

Espectro RMN: RMN 1H (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 1,17 (3H, d), 3,13–3,20 (1H, m), 3,27–3,28 (1H, m), 3,39–3,46 (1H, m), 3,57 (1H, dd), 3,72 (1H, d), 3,93 (1H, dd), 4,17 (1H, s), 4,65 (2H, s), 6,71 (1H, s), 7,48 (2H, t), 7,83–7,87 (2H, m)

Espectro LCMS: MH+ 386, tiempo de retención 1,94 min.

2,4-Dicloro-6-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]methyl]pirimidina

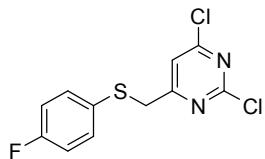


Se añadió en porciones ácido 3-cloroperoxibenzoico (3,78 g, 21,89 mmoles) a 2,4-dicloro-6-[(4-fluorofenil)sulfonilmetil]pirimidina (2,11 g, 7,30 mmoles) en DCM (36,5 ml), y la reacción se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto deseado (2,35 g).

Espectro RMN: RMN 1H (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 4,99 (2H, s), 7,48–7,52 (2H, m), 7,76 (1H, s), 7,85–7,88 (2H, m)

Espectro LCMS: MH+ 319, tiempo de retención 2,01 min.

2,4-Dicloro-6-[(4-fluorophenyl)sulfonil]methyl]pirimidina

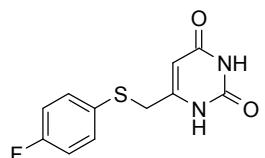


Se añadió oxicloruro de fósforo (15,2 g, 99,1 mmoles) a 6-[(4-fluorofenil)sulfanilmetil]-1H-pirimidin-2,4-diona (2,5 g, 9,91 mmoles), y la disolución resultante se agitó a reflujo durante 7 horas. La reacción se dejó enfriar, y el oxicloruro de fósforo se eliminó a presión reducida para dar un aceite marrón. Esto se disolvió en DCM y se añadió agua con hielo (50 ml) seguido por bicarbonato de sodio sólido (hasta que se detuvo la efervescencia). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml), y los productos orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 40% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como una goma amarilla (2,11 g).

10 Espectro RMN: RMN 1H (400,132 MHz, $DMSO-d_6$) δ 4,21 (2H, s), 7,09–7,14 (2H, m), 7,34–7,38 (2H, m), 7,58 (1H, s)

Espectro LCMS: M–H⁺ 287, tiempo de retención 2,51 min.

6-[(4-Fluorofenil)sulfanilmetil]-1H-pirimidin-2,4-diona



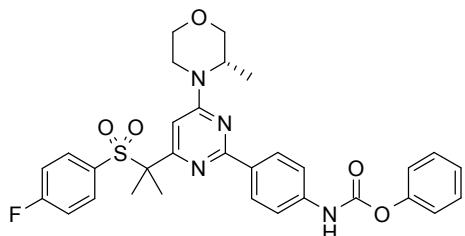
15 Se añadió DBU (4,02 ml, 26,91 mmoles) a 4-fluorobencenotiol (3,45 g, 26,91 mmoles), en DMF (90 ml) a RT. La disolución resultante se agitó a 20°C durante 15 minutos. Después se añadió 6-(clorometil)-1H-pirimidin-2,4-diona (2,88 g, 17,94 mmoles), y la reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con DCM (100 ml), y se lavó con agua (100 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2M para dar un sólido blanco que se filtró y se lavó con agua, y después se secó a vacío para dar el producto deseado (2,5 g).

20 Espectro RMN: RMN 1H (400,132 MHz, $DMSO-d_6$) δ 3,80 (2H, s), 5,20 (1H, s), 7,18–7,23 (2H, m), 7,45–7,49 (2H, m), 10,90 (1H, s), 10,93 (1H, s)

Espectro LCMS: M–H[–] 251, tiempo de retención 0,80 min.

A continuación se describe la preparación de N-[4-[4-[2-(4-fluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo.

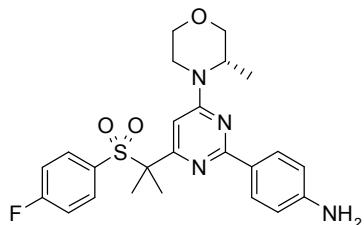
25 N-[4-[4-[2-(4-Fluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo



30 Se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,482 ml, 3,83 mmoles) a 4-[4-[2-(4-fluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina (1,8 g, 3,83 mmoles) y bicarbonato de sodio (0,482 g, 5,74 mmoles) en dioxano (20 ml) en nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se volvió a disolver en DCM (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para dar el producto bruto el cual se trituró con éter dietílico para dar el material deseado como un sólido blanco (2,26 g).

35 Espectro RMN: RMN 1H (400,132 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,22 (3H, d), 1,80 (6H, d), 3,18 (1H, dt), 3,50 (1H, dt), 3,65 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,98 (1H, dd), 4,19 (1H, d), 4,55 (1H, s), 6,72 (1H, s), 7,24–7,33 (5H, m), 7,45 (2H, t), 7,52 (2H, d), 7,55–7,58 (2H, m), 7,88 (2H, d), 10,39 (1H, s)

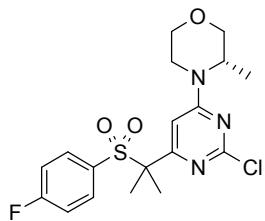
Espectro LCMS: MH⁺ 591, tiempo de retención 3,10 min.

4-[4-[2-(4-Fluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina

Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (170 mg, 0,24 mmoles) a 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,376 g, 6,28 mmoles) y 2-cloro-4-[2-(4-fluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (2 g, 4,83 mmoles), y carbonato de sodio (5 ml, 10,00 mmoles) en 18% de DMF en DME:agua:etanol (7:3:2) (20 ml). La disolución resultante se agitó a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), y se lavó con agua (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 5 a 60% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como un sólido color crema (1,80 g).

Espectro RMN: RMN 1H (400,132 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,20 (3H, d), 1,76 (6H, d), 3,14 (1H, dt), 3,48 (1H, dt), 3,63 (1H, dd), 3,76 (1H, d), 3,96 (1H, dd), 4,13 (1H, d), 4,51 (1H, d), 5,50 (2H, s), 6,49 (2H, d), 6,58 (1H, s), 7,31 (2H, t), 7,54–7,57 (2H, m), 7,62 (2H, d)

Espectro LCMS: MH⁺ 471, tiempo de retención 2,57 min.

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

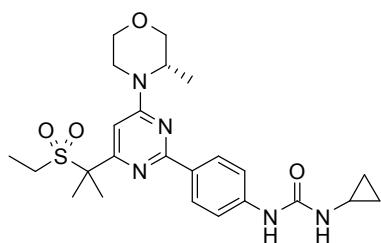
Se añadió yodometano (0,32 ml, 5,20 mmoles) a terc-butóxido de sodio (498 mg, 5,20 mmoles) y 2-cloro-4-[2-(4-fluorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (2 g, 5,18 mmoles) en DMF (2 ml) a -10°C. La suspensión espesa resultante se agitó a RT durante 15 minutos para facilitar la agitación. Se añadieron nuevamente yodometano (0,32 ml, 5,20 mmoles) y terc-butóxido de sodio (498 mg, 5,20 mmoles) a la reacción, y la suspensión resultante se agitó a RT durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 50% de acetato de etilo en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para dar el producto deseado como un sólido blanco (2,00 g).

Espectro RMN: RMN 1H (400,132 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,19 (3H, d), 1,67 (6H, d), 3,17 (1H, dt), 3,43 (1H, dt), 3,58 (1H, dd), 3,72 (1H, d), 3,93 (1H, dd), 4,01 (1H, d), 4,38 (1H, s), 6,75 (1H, s), 7,44 (2H, t), 7,58–7,61 (2H, m)

Espectro LCMS: MH⁺ 414, tiempo de retención 2,35 min.

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

Ejemplo 62:**3-Ciclopropil-1-[4-[4-(2-ethylsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea**



A una disolución de *N*-[4-[4-(2-ethylsulfonylpropan-2-yl)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]pirimidin-2-yl]fenil]carbamato de fenilo (150 mg, 0,29 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió trietilamina (0,120 ml, 0,86 mmoles) seguido por ciclopropilamina (0,100 ml, 1,44 mmoles), y la reacción se calentó a 50°C durante 2 horas. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando mezclas polares decrecientes de agua (que contiene 1% de NH₃) y acetonitrilo como eluyentes, para dar el material deseado como un sólido blanco (85 mg).

Espectro RMN: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,14 (3H, t), 1,23 (3H, d), 1,79 (6H, s), 2,55 (1H, m), 3,17–3,21 (1H, m), 3,23 (2H, d), 3,46–3,50 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,23 (1H, d), 4,59 (1H, s), 6,43 (1H, d), 6,75 (1H, s), 7,51 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,54 (1H, s).

5

Espectro LCMS: MH⁺ 488, tiempo de retención 2,19 min.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a partir de *N*-[4-[4-(2-ethylsulfonylpropan-2-yl)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]pirimidin-2-yl]fenil]carbamato de fenilo o *N*-[4-[4-(ethylsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]pirimidin-2-yl]fenil]carbamato de fenilo y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
62a		1-[4-[4-(2-ethylsulfonylpropan-2-yl)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]pirimidin-2-yl]fenil]-3-metil-urea	502	2,42
62b		1-ethyl-3-[4-[4-(2-ethylsulfonylpropan-2-yl)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]pirimidin-2-yl]fenil]urea	476	2,16
62c		3-(2-dimethylaminoethyl)-1-[4-[4-(2-ethylsulfonylpropan-2-yl)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]pirimidin-2-yl]fenil]urea	519	2,10
62d		1-[4-[4-(2-ethylsulfonylpropan-2-yl)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]pirimidin-2-yl]fenil]-3-(2-hydroxyethyl)urea	492	1,83

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
62e		3-ciclobutil-1-[4-[4-(2-ethylsulfonylpropan-2-yl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pirimidin-2-yl]fenil]urea	462	2,00
62f		3-ciclobutil-1-[4-[4-(ethylsulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pirimidin-2-yl]fenil]urea	474	2,14
62g		1-ethyl-3-[4-[4-(ethylsulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pirimidin-2-yl]fenil]urea	448	1,87
62h		3-(2-dimethylaminoethyl)-1-[4-[4-(ethylsulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pirimidin-2-yl]fenil]urea	491	1,83

Ejemplo 62a: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (3H, t), 1,23 (3H, d), 1,54–1,68 (2H, m), 1,78 (6H, s), 1,83 – 1,90 (2H, d), 2,18–2,25 (2H, m), 3,17–3,21 (1H, m), 3,23 (2H, q), 3,46–3,53 (1H, m), 3,63–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,15 (1H, q), 4,22 (1H, d), 4,59 (1H, s), 6,46 (1H, d), 6,75 (1H, s), 7,48 (2H, d), 8,22 (2H, d), 8,56 (1H, s)

5

Ejemplo 62b: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (3H, t), 1,14 (3H, t), 1,23 (3H, d), 1,78 (6H, d), 3,09–3,16 (2H, m), 3,18 (1H, m), 3,22 (2H, t), 3,46–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,23 (1H, d), 4,58 (1H, s), 6,16 (1H, t), 6,75 (1H, d), 7,50 (2H, d), 8,22 (2H, d), 8,66 (1H, s)

10

Ejemplo 62c: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (3H, t), 1,14 (3H, t), 1,23 (3H, d), 1,78 (6H, d), 3,09–3,16 (2H, m), 3,18 (1H, m), 3,22 (2H, t), 3,46–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,23 (1H, d), 4,58 (1H, s), 6,16 (1H, t), 6,75 (1H, d), 7,50 (2H, d), 8,22 (2H, d), 8,66 (1H, s)

Ejemplo 62d: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (3H, t), 1,22–1,24 (3H, m), 1,78 (6H, s), 3,17 (1H, t), 3,20–3,22 (2H, s), 3,24 (2H, m), 3,46 (2H, q), 3,48 (1H, m), 3,63–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,21–4,24 (1H, m), 4,57–4,60 (1H, m), 4,73 (1H, t), 6,25 (1H, t), 6,75 (1H, s), 7,48–7,51 (2H, m), 8,23 (2H, d), 8,80 (1H, s)

15

Ejemplo 62e: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (3H, t), 1,27 (3H, d), 1,78 (6H, m), 2,68 (3H, d), 3,18 (1H, m), 3,24 (2H, m), 3,46–3,53 (1H, m), 3,63–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,23 (1H, d), 4,59 (1H, s), 6,07 (1H, t), 6,75 (1H, s), 7,51 (2H, d), 8,22 (2H, d), 8,74 (1H, s)

20

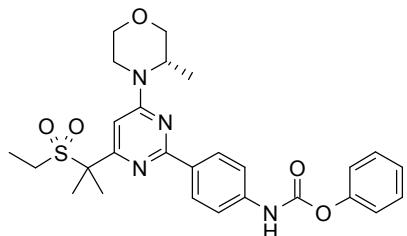
Ejemplo 62f: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23–1,25 (3H, m), 1,35 (3H, t), 1,59–1,66 (2H, m), 1,83–1,86 (2H, m), 2,19–2,23 (2H, m), 3,18 (1H, m), 3,33 (2H, m), 3,47–3,50 (1H, m), 3,66 (1H, d), 3,76–3,79 (1H, m), 3,96 (1H, d), 4,14 (2H, d), 4,45 (3H, m), 6,47 (1H, d), 6,78 (1H, s), 7,47–7,49 (2H, m), 8,18–8,20 (2H, m), 8,56 (1H, s)

Ejemplo 62g: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (3H, t), 1,24 (3H, d), 1,35 (3H, t), 3,09–3,16 (2H, m), 3,21–3,26 (1H, m), 3,33 (2H, d), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,14 (1H, d), 4,45 (3H, s), 6,17 (1H, t), 6,77 (1H, s), 7,48–7,51 (2H, m), 8,18–8,20 (2H, m), 8,66 (1H, s)

Ejemplo 62h: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,23–1,25 (3H, m), 1,35 (3H, t), 2,18 (6H, s), 2,34 (2H, t), 3,20 (3H, q), 3,33 (2H, d), 3,47–3,53 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,14 (1H, d), 4,45 (3H, s), 6,16 (1H, t), 6,77 (1H, s), 7,47–7,51 (2H, m), 8,18–8,20 (2H, m), 8,89 (1H, s)

A continuación se describe la preparación de *N*–[4–[4–(2–etilsulfonilpropan–2–il)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo.

N–[4–[4–(2–Etilsulfonilpropan–2–il)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo

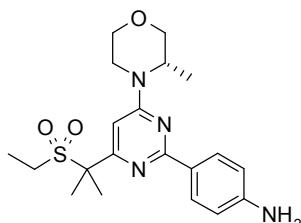


Se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,373 ml, 2,97 mmoles) a 4–[4–(2–etilsulfonilpropan–2–il)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]anilina (1,20 g, 2,97 mmoles) y bicarbonato de sodio (0,374 g, 4,45 mmoles) en dioxano (25 ml) en nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para dar el material deseado como un sólido blanco (1,40 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,14 (3H, t), 1,24 (3H, d), 1,79 (6H, d), 3,24 (3H, q), 3,47–3,54 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,60 (1H, s), 6,74–6,79 (2H, m), 7,24–7,27 (2H, m), 7,43–7,47 (2H, m), 7,61–7,64 (2H, m), 8,33 (2H, d), 10,43 (1H, s)

Espectro LCMS: MH+ 525, tiempo de retención 2,84 min.

4–[4–(2–Etilsulfonilpropan–2–il)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]anilina

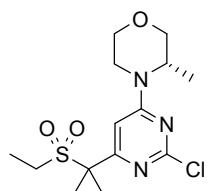


Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,360 g, 0,51 mmoles) a una disolución desgasificada de 2–cloro–4–(2–etilsulfonilpropan–2–il)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidina (1,784 g, 5,13 mmoles), 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)anilina (1,404 g, 6,41 mmoles) y carbonato de sodio (12,82 ml, 25,64 mmoles) en una mezcla de 18% de DMF en DME:agua:etanol (7:3:2) (25 ml). La disolución resultante se agitó a 85°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre DCM (150 ml) y agua (100 ml), y los productos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 2,5% de metanol en DCM, para dar el material deseado como un sólido marrón (1,20 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,13 (3H, t), 1,21 (3H, d), 1,76 (6H, d), 3,14–3,18 (1H, m), 3,23 (2H, q), 3,45–3,52 (1H, m), 3,62–3,65 (1H, m), 3,76 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, m), 4,17–4,21 (1H, m), 4,54–4,56 (1H, m), 5,54 (2H, d), 6,61 (1H, d), 6,62 (2H, t), 8,06 (2H, d)

Espectro LCMS: MH+ 405, tiempo de retención 2,14 min.

2–Cloro–4–(2–etilsulfonilpropan–2–il)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidina



5

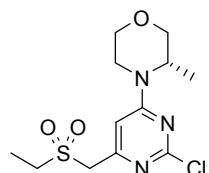
Se añadió yodometano (0,321 ml, 5,13 mmoles) a terc-butóxido de sodio (0,493 g, 5,13 mmoles) y 2-cloro-4-(etilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (1,64 g, 5,13 mmoles) en DMF (75 ml) a -5°C. La disolución se agitó a -5°C durante 15 minutos. Se añadieron yodometano (0,321 ml, 5,13 mmoles) y terc-butóxido de sodio (0,493 g, 5,13 mmoles) adicionales, y la reacción se agitó a -5°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). Los productos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para dar el material deseado como un sólido marrón (1,784 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (3H, t), 1,21 (3H, d), 1,69 (6H, s), 3,15–3,19 (2H, m), 3,14–3,24 (1H, m), 3,41–3,48 (1H, m), 3,57–3,61 (1H, m), 3,72 (1H, d), 3,92–3,95 (1H, m), 4,05–4,44 (2H, m), 6,87 (1H, s)

Espectro LCMS: MH^+ 348, tiempo de retención 1,79 min.

10

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



15

Se añadió en una porción sal sódica del ácido etanosulfónico (3,94 g, 33,94 mmoles) a 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (12,0 g, 33,94 mmoles) en acetonitrilo (250 ml) a RT. La suspensión resultante se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, y el residuo se repartió entre DCM (250 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 40% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como un sólido amarillo (5,94 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23 (3H, m), 1,28 (3H, t), 3,22 (2H, d), 3,32 (1H, s), 3,42–3,49 (1H, m), 3,58–3,62 (1H, m), 3,73 (1H, d), 3,92–3,96 (2H, m), 4,25–4,31 (1H, m), 4,43 (2H, s), 6,92 (1H, s)

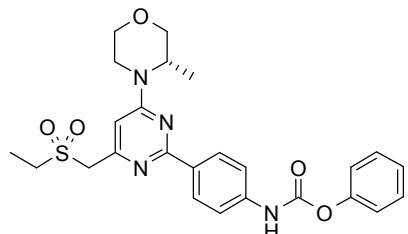
20

Espectro LCMS: MH^+ 320, tiempo de retención 1,46 min.

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

A continuación se describe la preparación de *N*-[4-[4-(etilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo.

N-[4-[4-(Etilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo



25

Se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,207 ml, 1,65 mmoles) a 4-[4-(etilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina (620 mg, 1,65 mmoles) y bicarbonato de sodio (208 mg, 2,47 mmoles) en dioxano (15 ml) en nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para dar el material deseado como un sólido blanco (885 mg).

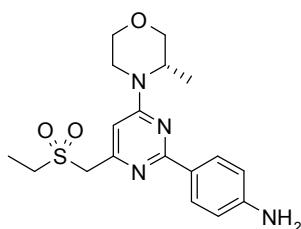
30

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21–1,29 (3H, m), 1,35 (3H, t), 3,20–3,28 (2H, m), 3,47–3,54 (2H, m), 3,64–3,68 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,01 (1H, m), 4,20 (1H, d), 4,48 (3H, s), 6,83 (1H, s), 7,24–7,30 (3H, m), 7,42–7,48 (2H, m), 7,64 (2H, d), 8,28–8,30 (2H, m), 10,45 (1H, s)

Espectro LCMS: MH^+ 497, tiempo de retención 2,57 min.

35

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



Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,162 g, 0,23 mmoles) a una disolución desgasificada de 2-cloro-4-(ethylsulfonylmethyl)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (0,74 g, 2,31 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,634 g, 2,89 mmoles) y carbonato de sodio (5,78 ml, 11,57 mmoles) en una mezcla de 18% de DMF en DME:agua:etanol (7:3:2) (20 ml). La disolución resultante se agitó a 85°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con DCM (100 ml), y después se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 2,5% de metanol en DCM. El material obtenido se purificó adicionalmente usando una columna SCX, eluyendo con amoniaco 7M en metanol, para dar el material deseado como un sólido amarillo (0,62 g).

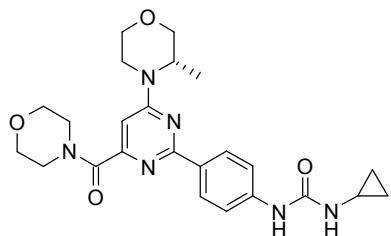
Espectro RMN: RMN 1H (400,13 MHz, DMSO- d_6) δ 1,23 (3H, d), 1,34 (3H, t), 3,16–3,19 (1H, m), 3,32 (2H, m), 3,45–3,52 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,96–3,99 (1H, m), 4,12 (1H, s), 4,42 (3H, d), 5,56 (2H, s), 6,59–6,62 (2H, m), 6,67 (1H, s), 8,01–8,04 (2H, m)

Espectro LCMS: MH+ 377, tiempo de retención 1,83 min.

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

Ejemplo 63:

3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(morfolina-4-carbonil)pirimidin-2-il]fenil]urea



Se añadió ácido 2-[4-(ciclopropilcarbamoylamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxílico (100 mg, 0,25 mmoles) a morfolina (0,066 ml, 0,75 mmoles), DIPEA (0,132 ml, 0,75 mmoles) y HATU (144 mg, 0,38 mmoles) en DMF seco (3 ml) a RT durante un período de 30 minutos en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a RT durante 3 horas, y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando mezclas polares decrecientes de agua (que contiene 1% de NH₃) y acetonitrilo como eluyentes, para dar el material deseado como un sólido blanco (98 mg).

Espectro RMN: RMN 1H (400MHz, DMSO- d_6) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,68 (2H, m), 1,23–1,25 (3H, d), 2,54–2,59 (1H, m), 3,18–3,27 (1H, m), 3,46–3,49 (3H, m), 3,60–3,69 (7H, m), 3,74–3,77 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, dd), 4,21–4,24 (1H, d), 4,56 (1H, s), 6,43–6,44 (1H, d), 6,77 (1H, s), 7,50–7,52 (2H, d), 8,18–8,20 (2H, d), 8,54 (1H, s)

Espectro LCMS: MH+ 467, tiempo de retención 1,69 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga a partir de ácido 2-[4-(ciclopropilcarbamoylamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxílico usando la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
63a		3-cyclopropyl-1-[4-[4-(1,4-diazepan-1-carbonil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	479	1,6
63b		3-cyclopropyl-1-[4-[4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-carbonil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	514	1,74
63c		3-cyclopropyl-1-[4-[4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	494	1,93
63d		2-[4-(cyclopropylcarbamoylamo)-fenil]-N,N-dimetil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxamida	424	1,69
63e		2-[4-(cyclopropylcarbamoylamo)-fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-metil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxamida	455	1,53
63f		2-[4-(cyclopropylcarbamoylamo)-fenil]-N-(2-metoxietil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxamida	455	1,92
63g		2-[4-(cyclopropylcarbamoylamo)-fenil]-N-metil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-N-(1-metilpirrolidin-3-il)pirimidin-4-carboxamida	494	1,72
63h		3-cyclopropyl-1-[4-[4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	481	1,54

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
63i		1-[4-[4-(azepano-1-carbonil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-ciclopropil-urea	479	2,15
63j		2-[4-(ciclopropilcarbamoilamino)fenil]-N-ethyl-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxamida	425	2,00
63k		2-[4-(ciclopropilcarbamoilamino)fenil]-N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxamida	482	1,68
63l		2-[4-(ciclopropilcarbamoilamino)fenil]-N-(2-metoxietil)-N-metil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxamida	469	1,77
63m		2-[4-(ciclopropilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-N-(1-metil-4-piperidil)pirimidin-4-carboxamida	494	1,93
63n		3-ciclopropil-1-[4-[4-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	453	1,62
63o		2-[4-(ciclopropilcarbamoilamino)fenil]-N-[3-metilimidazol-4-il]metil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxamida	491	1,79

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
63p		2-[4-(cyclopropylcarbamoyl)amino]phenyl-N-(dimethylcarbamoylmethyl)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-carboxamide	482	1,80
63q		N-cyclopropyl-2-[4-(cyclopropylcarbamoyl)amino]phenyl-N-methyl-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-carboxamide	451	1,85
63r		2-[4-(cyclopropylcarbamoyl)amino]phenyl-N-(cyclopropylmethyl)-N-methyl-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]pyrimidin-4-carboxamide	465	2,02
63s		2-[4-(cyclopropylcarbamoyl)amino]phenyl-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]-N-(oxetan-3-yl)pyrimidin-4-carboxamide	453	1,84

Ejemplo 63a: RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 0,68–0,68 (2H, d), 0,86–0,87 (2H, d), 1,34–1,35 (3H, d), 1,86–1,90 (1H, m), 1,94–2,02 (1H, m), 2,62–2,64 (1H, t), 2,99–3,04 (2H, m), 3,06–3,11 (2H, m), 3,30–3,37 (1H, td), 3,56–3,59 (1H, d), 3,63–3,68 (3H, m), 3,72–3,75 (1H, d), 3,78–3,84 (3H, m), 4,02–4,06 (1H, dd), 4,15–4,18 (1H, d), 4,49 (1H, s), 4,98–4,99 (1H, d), 6,62–6,64 (1H, d), 7,07–7,08 (1H, d), 7,48–7,50 (2H, d), 8,30–8,33 (2H, m)

5

Ejemplo 63b: RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,23–1,24 (3H, d), 1,64–1,70 (2H, m), 1,75–1,80 (2H, m), 2,54–2,58 (1H, m), 3,2–3,21 (1H, d), 3,36–3,44 (2H, dt), 3,46–3,53 (1H, m), 3,57–3,60 (1H, q), 3,62–3,65 (2H, m), 3,74–3,77 (1H, d), 3,95–3,98 (1H, dd), 4,21–4,24 (1H, d), 4,54 (1H, s), 6,4₃₋₆,44 (1H, d), 6,70–6,71 (1H, d), 7,49–7,51 (2H, d), 8,18–8,20 (2H, d), 8,45 (1H, s)

10

Ejemplo 63c: RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 0,68–0,72 (2H, m), 0,86–0,90 (2H, m), 1,13–1,15 (3H, dd), 1,27–1,29 (3H, d), 1,35–1,37 (3H, d), 2,54–2,61 (1H, t), 2,62–2,66 (1H, m), 2,82–2,91 (1H, m), 3,31–3,39 (1H, td), 3,57–3,63 (1H, td), 3,73–3,76 (3H, m), 3,82–3,85 (1H, d), 4,03–4,07 (1H, dd), 4,11–4,18 (2H, m), 4,51 (1H, s), 4,56–4,60 (1H, dd), 4,96 (1H, s), 6,69 (1H, s), 7,069 (1H, s), 7,51–7,53 (2H, d), 8,31–8,33 (2H, d),

15

Ejemplo 63d: RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,42–0,44 (2H, m), 0,63–0,68 (2H, m), 1,23–1,25 (3H, d), 2,54–2,59 (1H, m), 2,99–3,01 (6H, d), 3,46–3,53 (1H, td), 3,62–3,66 (1H, dd), 3,74–3,77 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, dd), 4,21–4,24 (1H, d), 4,55 (1H, s), 6,4₃₋₆,44 (1H, d), 6,71 (1H, s), 7,49–7,51 (2H, d), 8,19–8,21 (2H, d), 8,54 (1H, s)

20

Ejemplo 63e: RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,41–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,23–1,25 (3H, d), 2,32–2,34 (1H, m), 2,54–2,61 (1H, m), 3,03 (3H, s), 3,18–3,25 (1H, td), 3,36–3,41 (1H, q), 3,49–3,50 (1H, d), 3,52–3,54 (1H, d), 3,57 (1H, s), 3,63–3,66 (1H, dd), 3,74–3,77 (1H, d), 3,95–3,99 (1H, dd), 4,21–4,23 (1H, d), 4,52 (1H, s), 4,74 (1H, s), 6,45–6,46 (1H, d), 6,70 (1H, s), 7,50–7,52 (2H, d), 8,17–8,20 (2H, m), 8,56 (1H, s)

Ejemplo 63f: RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,41–0,45 (2H, m), 0,63–0,68 (2H, m), 1,24–1,26 (3H, d), 2,33–2,35 (1H, m), 2,67–2,69 (1H, m), 2,70 (1H, s), 2,74 (2H, s), 2,90 (3H, s), 3,49–3,53 (2H, m), 3,63–3,67 (1H, dd), 3,76–3,78 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, dd), 4,35 (1H, s), 4,56–4,58 (1H, d), 6,4₃₋₆,44 (1H, d), 7,13 (1H, s), 7,52–7,54 (2H, d), 7,96 (1H, s), 8,38–8,40 (2H, d), 8,57 (1H, s)

Ejemplo 63g: RMN ^1H (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,41–0,44 (2H, m), 0,63–0,68 (2H, m), 1,23–1,25 (3H, d), 2,20 (2H, s), 2,27 (1H, s), 2,33–2,35 (2H, m), 2,67–2,69 (3H, m), 2,74 (1H, s), 2,90–2,91 (2H, d), 2,97 (2H, s), 3,17–3,21 (1H, m), 3,47–3,52 (1H, m), 3,63–3,66 (1H, dd), 3,74–3,77 (1H, d), 3,96–3,98 (1H, dd), 4,22–4,24 (1H, d), 4,32–4,34 (1H, d), 4,56 (1H, s), 6,4₃₋₆,45 (1H, m), 6,69–6,70 (1H, d), 7,49–7,53 (2H, dd), 8,19–8,21 (2H, dd), 8,54 (1H, s),

5 **Ejemplo 63h:** RMN ^1H (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,23–1,24 (3H, d), 1,43 (2H, s), 1,74–1,84 (2H, d), 2,53–2,57 (1H, m), 3,14–3,18 (1H, m), 3,21–2,24 (2H, m), 3,46–3,52 (1H, td), 3,56 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, dd), 3,74–3,77 (2H, d), 3,95–3,98 (1H, dd), 4,00–4,04 (1H, m), 4,21 (1H, d), 4,55 (1H, s), 4,77–4,78 (1H, d), 6,4₃₋₆,44 (1H, d), 6,71 (1H, s), 7,49–7,52 (2H, d), 8,18–8,20 (2H, d), 8,54 (1H, s)

10 **Ejemplo 63i:** RMN ^1H (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,68 (2H, m), 1,23–1,24 (3H, d), 1,60–1,61 (4H, d), 1,74–1,75 (4H, d), 2,67–2,69 (1H, m), 3,17–3,25 (1H, m), 3,37–3,40 (1H, t) 3,56–3,59 (1H, t), 3,62–3,65 (1H, dd), 3,74–3,77 (1H, d), 3,94–3,99 (1H, dd), 4,22–4,24 (1H, d), 4,54 (1H, s), 6,4₃₋₆,44 (1H, d), 6,69 (1H, s), 7,49–7,51 (2H, d), 8,18–2,20 (2H, d), 8,53 (1H, s)

15 **Ejemplo 63j:** RMN ^1H (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,41–0,45 (2H, m), 0,63–0,68 (2H, m), 1,15–1,19 (3H, t), 1,24–1,26 (3H, d), 2,56–2,60 (1H, m), 3,25–3,26 (1H, m), 3,33–3,42 (2H, m), 3,47–3,53 (1H, td), 3,64–3,67 (1H, dd), 3,75–3,78 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, dd), 4,35–4,27 (1H, d), 4,57 (1H, s), 6,4₃₋₆,44 (1H, d), 7,13 (1H, s), 7,52–7,54 (2H, d), 8,40–8,42 (2H, d), 8,57 (1H, s) 8,91–8,93 (1H, t)

20 **Ejemplo 63k:** RMN ^1H (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,41–0,44 (2H, m), 0,63–0,68 (2H, m), 1,22–1,25 (3H, m), 2,01 (2H, s), 2,24 (2H, s), 2,55–2,58 (1H, m), 2,99–3,01 (3H, d), 3,27 (3H, s), 3,35–3,39 (3H, m), 3,46–3,49 (1H, dd), 3,52–3,56 (1H, td), 3,62–3,66 (1H, dd), 3,74–3,77 (1H, d), 3,96–3,98 (1H, d), 4,21–4,24 (1H, d), 4,55 (1H, s), 6,4₃₋₆,44 (1H, d), 6,68–6,70 (1H, d), 7,50–7,52 (2H, d), 8,20–8,22 (2H, d), 8,54 (1H, s)

25 **Ejemplo 63l:** RMN ^1H (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,41–0,44 (2H, m), 0,63–0,68 (2H, m), 1,23–1,25 (3H, d), 2,55–2,58 (1H, m), 3,02 (3H, s), 3,19 (2H, s), 3,24–3,25 (1H, m), 3,46–3,47 (1H, d), 3,49–3,54 (3H, m), 3,59–3,60 (1H, d), 3,61–3,66 (2H, dd), 3,74–3,78 (1H, d), 3,95–3,98 (1H, dd), 4,21–4,22 (1H, d), 4,51 (1H, s), 6,44 (1H, s), 6,69–6,71 (1H, s), 7,50–7,52 (2H, d), 8,18–8,20 (2H, d), 8,55 (1H, s)

30 **Ejemplo 63m:** RMN ^1H (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,41–0,45 (2H, m), 0,63–0,68 (2H, m), 1,24–1,25 (3H, d), 1,74–1,78 (4H, m), 1,97–2,04 (3H, m), 2,55–2,61 (1H, m), 2,76–2,79 (2H, d), 3,21–3,26 (1H, m), 3,27 (1H, s), 3,47–3,53 (1H, td), 3,63–3,67 (1H, dd), 3,73–3,78 (2H, d), 3,80–3,84 (1H, m), 3,96–4,00 (1H, dd), 4,24–4,27 (1H, d), 4,58 (1H, s), 6,44–6,45 (1H, d), 7,12 (1H, s), 7,52–7,54 (2H, d), 8,38–8,40 (2H, d), 8,51–8,54 (1H, d), 8,57 (1H, s)

35 **Ejemplo 63n:** RMN ^1H (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,41–0,44 (2H, m), 0,63–0,68 (2H, m), 1,23–1,25 (3H, d), 2,56–2,59 (1H, m), 3,19–3,23 (1H, dd), 3,46–3,53 (1H, td), 3,62–3,66 (1H, dd), 3,75–3,78 (1H, d), 3,80–3,84 (1H, m), 3,96–3,99 (1H, dd), 4,23 (1H, s), 4,26–4–31 (1H, qd), 4,42–4,47 (1H, m), 4,53–4,58 (2H, m), 4,88–4,94 (1H, m), 5,72–5,73 (1H, d), 6,44–6,45 (1H, d), 7,04 (1H, s), 7,52–7,54 (2H, d), 8,20–8,23 (2H, d), 8,56 (1H, s)

40 **Ejemplo 63o:** RMN ^1H (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,68 (2H, m), 1,24–1,26 (3H, d), 2,55–2,59 (1H, m), 3,21–3,25 (1H, m), 3,47–3,53 (1H, td), 3,63–3,64 (1H, d), 3,66 (3H, s), 3,75–3,78 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, dd), 4,24–4,28 (1H, d), 4,52–4,54 (2H, d), 4,58 (1H, s), 6,42–6,44 (1H, d), 6,65 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,50–7,51 (1H, t), 7,52–7,53 (2H, d), 8,38–8,40 (2H, d), 8,56 (1H, s)

45 **Ejemplo 63p:** RMN ^1H (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,41–0,45 (2H, m), 0,63–0,68 (2H, m), 1,25–1,27 (3H, d), 2,56–2,59 (1H, m), 2,91 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,20–3,24 (1H, m), 2,48–3,54 (1H, td), 3,64–3,68 (1H, dd), 3,76–3,79 (1H, d), 3,97–4,00 (1H, dd), 4,18–4,20 (2H, d), 4,26 (1H, d), 4,59 (1H, s), 6,46–6,47 (1H, d), 7,14 (1H, s), 7,54–7,56 (2H, d), 8,34–8,36 (2H, d), 8,59 (1H, s), 8,99–9,02 (1H, t)

50 **Ejemplo 63q:** RMN ^1H (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,49–0,53 (4H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,22–1,24 (3H, d), 2,55–2,61 (2H, m), 2,87–2,88 (1H, d), 2,93 (2,95 (1H, m), 3,17–3,25 (1H, td), 3,27 (1H, s), 3,47–3,54 (1H, td), 3,62–3,67 (1H, dd), 3,75–3,78 (1H, d), 3,94–3,98 (1H, dd), 4,21–4,24 (1H, d), 4,52 (1H, s), 6,42–6,43 (1H, d), 6,73 (1H, s), 7,49–7,51 (2H, d), 8,19–8,22 (2H, d), 8,53 (1H, s)

55 **Ejemplo 63r:** RMN ^1H (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,14–0,18 (1H, m), 0,30–0,34 (1H, m), 0,40–0,43 (2H, m), 0,44–0,48 (1H, dq), 0,51–0,56 (1H, dq), 0,63–0,67 (2H, m), 1,06–1,10 (1H, m), 1,22–1,25 (3H, m), 2,54–2,59 (1H, m), 3,03–3,06 (3H, d), 3,16–3,19 (1H, m), 3,20–3,25 (1H, m), 3,35–3,37 (1H, m), 3,46–3,53 (1H, td), 3,62–3,66 (1H, dd), 3,74–3,77 (1H, d), 3,95–3,98 (1H, dd), 4,22–4,24 (1H, d), 4,55 (1H, s) 6,44–6,45 (1H, d), 6,70–6,71 (1H, d), 7,49–7,59 (2H, dd), 8,18–8,21 (2H, dd), 8,54–8,55 (1H, d)

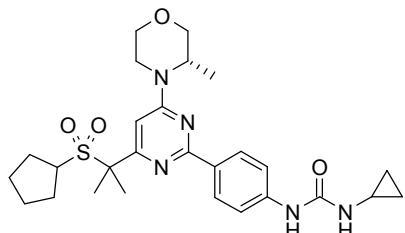
60 **Ejemplo 63s:** RMN ^1H (400MHz, DMSO-d₆) δ 0,41–0,45 (2H, m), 0,64–0,68 (2H, m), 1,24–1,25 (3H, d), 2,55–2,60 (1H, m), 3,17–3,25 (1H, m), 3,47–3,54 (1H, td), 3,63–3,67 (1H, dd), 3,75–3,78 (1H, d), 3,96–4,00 (1H, dd), 4,25–4,27 (1H, d), 4,57 (1H, s), 4,74–4,80 (4H, m), 5,04–5,13 (1H, m), 6,44–6,45 (1H, d), 7,11 (1H, s), 7,53–7,55 (2H, d), 8,46–8,48 (2H, d), 8,58 (1H, s), 9,38–9,40 (1H, d)

Prueba (c): Ejemplo (63) 0,41 μM; Ejemplo (63a) 0,092 μM; Ejemplo (63b) 0,5 μM; Ejemplo (63c) 0,26 μM.

La preparación de ácido 2-[4-(ciclopropilcarbamiloamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-4-carboxílico se describió anteriormente.

Ejemplo 64:

1-[4-[4-(2-Ciclopentilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-ciclopropilurea



Se añadió trietilamina (0,175 ml, 1,25 mmoles) a una mezcla de *N*-[4-[4-(2-ciclopentilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo (200 mg, 0,31 mmoles) y ciclopropilamina (1,25 mmoles) en NMP (2 ml) y se calentó a 75°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa usando mezclas polares decrecientes de agua (que contiene 1% de NH₃) y acetonitrilo como eluyentes, para dar el material deseado como un sólido (136 mg).

Espectro RMN: RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 0,39–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,22 (3H, d), 1,40–1,48 (4H, m), 1,52–1,59 (4H, m), 1,70–1,80 (6H, m), 3,16–3,24 (1H, m), 3,46–3,54 (1H, m), 3,65 (1H, d), 3,77 (1H, d), 3,91–4,01 (2H, m), 4,23 (1H, d), 4,60 (1H, s), 6,44 (1H, d), 6,77 (1H, s), 7,51 (2H, d), 8,24 (2H, d), 8,55 (1H, s)

15

Espectro LCMS: MH+ 528, tiempo de retención 2,43 min.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a partir de *N*-[4-[4-(2-ciclopentilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo o *N*-[4-[4-(ciclopentilsulfonilmetyl)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)
64a		3-ciclobutil-1-[4-[4-(2-ciclopentilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	542	2,7
64b		1-[4-[4-(2-ciclopentilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-ethyl-urea	516	2,42
64c		1-[4-[4-(2-ciclopentilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-dimethylaminoethyl)urea	559	2,35

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
64d		1-[4-[4-(2-ciclopentilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-hidroxietil)urea	532	2,04
64e		1-[4-[4-(2-ciclopentilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea	502	2,26
64f		3-ciclobutil-1-[4-[4-(ciclopentilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	514	2,36
64g		1-[4-[4-(ciclopentilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-etil-urea	488	2,13
64h		1-[4-[4-(ciclopentilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-dimetilaminoetil)urea	531	2,08

Ejemplo 64a: RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, d), 1,39–1,68 (10H, m), 1,69–1,80 (6H, m), 1,86 (2H, q), 2,17–2,25 (2H, m), 3,16–3,24 (1H, m), 3,46–3,55 (1H, m), 3,65 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,95 (1H, quinteto), 4,14 (1H, q), 4,22 (1H, d), 4,60 (1H, s), 6,46 (1H, d), 6,78 (1H, s), 7,48 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,57 (1H, s)

5 **Ejemplo 64b:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (3H, t), 1,22 (3H, d), 1,41–1,48 (4H, m), 1,51–1,57 (4H, m), 1,70–1,79 (6H, m), 3,12 (2H, q), 3,16–3,24 (1H, m), 3,50 (1H, dd), 3,65 (1H, d), 3,77 (1H, d), 3,91–4,00 (2H, m), 4,22 (1H, d), 4,60 (1H, s), 6,17 (1H, t), 6,77 (1H, s), 7,49 (2H, d), 8,22 (2H, d), 8,67 (1H, s)

10 **Ejemplo 64c:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, d), 1,41–1,48 (4H, m), 1,52–1,58 (4H, m), 1,69–1,79 (6H, m), 2,19 (6H, s), 2,33 (2H, t), 3,16–3,24 (3H, m), 3,50 (1H, td), 3,65 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,90–4,01 (2H, m), 4,22 (1H, d), 4,59 (1H, s), 6,15 (1H, t), 6,78 (1H, s), 7,49 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,90 (1H, s)

15 **Ejemplo 64d:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, d), 1,41–1,47 (4H, m), 1,50–1,58 (4H, m), 1,70–1,79 (6H, m), 3,15–3,24 (3H, m), 3,44–3,54 (3H, m), 3,65 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,91–4,00 (2H, m), 4,22 (1H, d), 4,60 (1H, s), 4,73 (1H, t), 6,26 (1H, t), 6,77 (1H, s), 7,49 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,82 (1H, s)

20 **Ejemplo 64e:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, d), 1,41–1,49 (4H, m), 1,51–1,58 (4H, m), 1,68–1,81 (6H, m), 2,67 (3H, d), 3,16–3,24 (1H, m), 3,50 (1H, td), 3,65 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,91–4,00 (2H, m), 4,22 (1H, d), 4,60 (1H, s), 6,07 (1H, t), 6,77 (1H, s), 7,50 (2H, d), 8,23 (2H, d), 8,75 (1H, s)

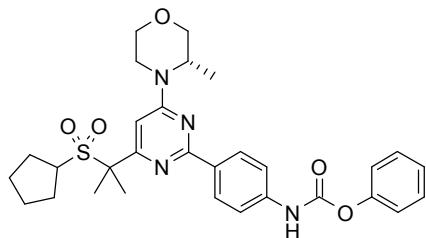
Ejemplo 64f: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,57–1,74 (6H, m), 1,82–1,90 (2H, m), 1,93–2,07 (4H, m), 2,17–2,25 (2H, m), 3,16–3,27 (1H, m), 3,50 (1H, td), 3,65 (1H, dd), 3,73–3,83 (1H, m), 3,99 (1H, dd), 4,10–4,20 (2H, m), 4,45 (2H, s), 4,49 (1H, s), 6,47 (1H, d), 6,79 (1H, s), 7,47 (2H, d), 8,19 (2H, d), 8,56 (1H, s)

Ejemplo 64g: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (3H, t), 1,24 (3H, d), 1,60–1,74 (4H, m), 1,89–2,06 (4H, m), 3,09–3,16 (2H, m), 3,18–3,26 (1H, m), 3,46–3,54 (1H, m), 3,65 (1H, dd), 3,75–3,83 (2H, m), 3,99 (1H, dd), 4,17 (1H, d), 4,43 (2H, s), 4,49 (1H, s), 6,16 (1H, t), 6,79 (1H, s), 7,49 (2H, d), 8,19 (2H, d), 8,66 (1H, s)

Ejemplo 64h: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,60–1,74 (4H, m), 1,91–2,07 (4H, m), 2,19 (6H, s), 2,34 (2H, t), 3,16–3,22 (3H, m), 3,50 (2H, td), 3,65 (2H, dd), 3,74–3,83 (2H, m), 3,99 (2H, dd), 4,16 (1H, d), 4,44 (2H, s), 4,51 (1H, s), 6,17 (1H, t), 6,78 (1H, s), 7,49 (2H, d), 8,19 (2H, d), 8,89 (1H, s)

A continuación se describe la preparación de *N*–[4–[4–(2–ciclopentilsulfonilpropan–2–il)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo.

N–[4–[4–(2–Ciclopentilsulfonilpropan–2–il)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo

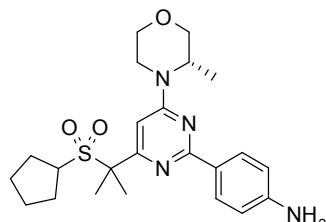


Se añadió cloroformiato de fenilo (0,635 ml, 5,06 mmoles) a 4–[4–(2–ciclopentilsulfonilpropan–2–il)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]anilina (1,5 g, 3,37 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (0,425 g, 5,06 mmoles) en dioxano (20 ml) a 5°C en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), y se lavó con agua (125 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto el cual se trituró con una mezcla de éter dietílico e isohexano para dar el material deseado como un sólido blanco (1,30 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, d), 1,41–1,47 (2H, m), 1,50–1,57 (2H, m), 1,69–1,78 (4H, m), 1,79 (6H, d), 3,21 (1H, td), 3,51 (1H, td), 3,65 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,92–4,01 (2H, m), 4,24 (1H, d), 4,62 (1H, s), 6,82 (1H, s), 7,23–7,31 (3H, m), 7,42–7,48 (2H, m), 7,64 (2H, d), 8,34 (2H, d), 10,45 (1H, s)

Espectro LCMS: MH⁺ 565, tiempo de retención 3,0 min.

4–[4–(2–Ciclopentilsulfonilpropan–2–il)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]anilina

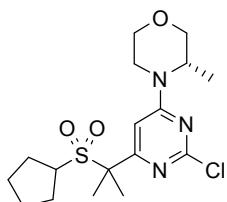


Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)palladio(II) (200 mg, 0,28 mmoles) a 2–cloro–4–(2–ciclopentilsulfonilpropan–2–il)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidina (1,66 g, 4,28 mmoles), 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)anilina (1,406 g, 6,42 mmoles) y carbonato de sodio (10 ml, 20,00 mmoles) en una mezcla de etanol (5 ml), DMF (10 ml), agua (7 ml) y DME (25 ml) a RT. La mezcla resultante se desgasificó, y después se agitó a 95°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo (200 ml), después se lavó con agua (2 x 150 ml), y salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 10 a 60% de acetato de etilo en isohexano, y el residuo obtenido se trituró con una mezcla de éter dietílico e isohexano para dar el material deseado como un sólido rosa pálido (1,52 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (3H, d), 1,41–1,50 (2H, m), 1,52–1,60 (2H, m), 1,69–1,80 (10H, m), 3,17 (1H, td), 3,49 (1H, td), 3,64 (1H, dd), 3,76 (1H, d), 3,90–3,99 (2H, m), 4,18 (1H, d), 4,56 (1H, s), 5,57 (2H, s), 6,61 (2H, d), 6,68 (1H, s), 8,06 (2H, d)

Espectro LCMS: MH⁺ 445, tiempo de retención 2,42 min.

2–Cloro–4–(2–ciclopentilsulfonilpropan–2–il)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidina



Se añadió *terc*-butóxido de sodio (5,56 mmoles) a una disolución de 2-cloro-4-(ciclopentilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (2 g, 5,56 mmoles) en DMF (10 ml) a -5°C, seguido por la adición gota a gota de yodometano (0,365 ml) a -5°C. Se añadieron *terc*-butóxido de sodio (5,56 mmoles) y yodometano (0,365 ml) adicionales, y la reacción se agitó a -5°C toda la noche. 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 ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto el cual se trituró con una mezcla de éter dietílico e isohexano para dar el material deseado como un sólido color crema (1,66 g).

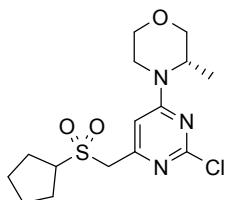
5

Espectro RMN: RMN 1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (4H, d), 1,46–1,61 (6H, m), 1,69–1,84 (12H, m), 1,70 (9H, s), 3,20 (3H, td), 3,45 (1H, td), 3,60 (1H, dd), 3,75 (1H, s), 3,85 (2H, q), 3,96 (1H, d), 4,06 (1H, d), 4,46 (1H, s), 6,90 (1H, s)

10

Espectro LCMS: MH+ 388, tiempo de retención 2,47 min.

2-Chloro-4-(cyclopentylsulfanilmethyl)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pyrimidina



15

Se añadió peróxido de hidrógeno (19,54 ml, 632 mmoles) a 2-cloro-4-(ciclopentilsulfanilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (10,36 g, 31,60 mmoles), volframato de sodio dihidratado (0,208 g, 0,63 mmoles) (disuelto en una mínima cantidad de agua) y disolución de ácido sulfúrico 2M (0,177 ml) en dioxano (100 ml) a 55°C al aire. La disolución resultante se agitó a 55°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y se lavó con agua, y después con una disolución acuosa al 10% de metabisulfito de sodio. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante chromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 5 a 70% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como una goma incolora (9,7 g).

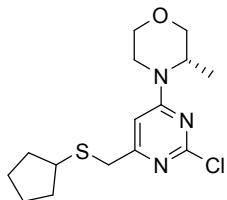
20

Espectro RMN: RMN 1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, d), 1,64 (4H, m), 1,95 (4H, m), 3,24 (1H, m), 3,45 (1H, td), 3,60 (1H, dd), 3,71 (1H, m), 3,95 (2H, m), 4,35 (1H, s), 4,40 (2H, s), 6,91 (1H, s)

25

Espectro de masa: MH+360

2-Chloro-4-(cyclopentylsulfanilmethyl)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pyrimidina



30

Se añadió DIPEA (9,62 ml, 55,57 mmoles) a ciclopantanotiol (5,93 ml, 55,57 mmoles), en DMF (80 ml) a RT en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a RT durante 20 minutos. Se añadió 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (13,1g, 37,05 mmoles) a la reacción y se agitó durante 2 horas a RT. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml), y se lavó con agua (2 x 200 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante chromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 30% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como una goma incolora (11,13 g).

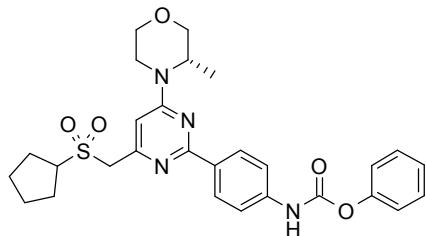
Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 1,20 (3H, d), 1,43 (2H, m), 1,53 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,94 (2H, m), 3,16 (2H, m), 3,44 (1H, td), 3,71 (1H, d), 3,95 (2H, m), 4,35 (1H, s), 6,79 (1H, s)

Espectro de masa: MH+ 328

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

- 5 A continuación se describe la preparación de *N*-[4-[4-(ciclopentilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo.

N-[4-[4-(Ciclopentilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo

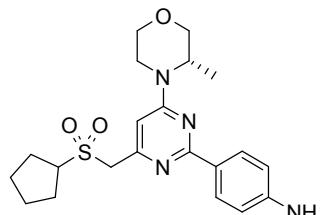


- 10 Se añadió cloroformiato de fenilo (0,759 ml, 6,05 mmoles) a 4-[4-(ciclopentilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina (1,68 g, 4,03 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (0,508 g, 6,05 mmoles) en dioxano (20 ml) a 5°C en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), y se lavó con agua (125 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto el cual se trituró con una mezcla de éter dietílico e isohexano para dar el material deseado como un sólido blanco (2,10 g).

- 15 Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 (3H, d), 1,57–1,76 (4H, m), 1,93–2,08 (4H, m), 3,24 (1H, td), 3,47–3,54 (1H, m), 3,66 (1H, dd), 3,75–3,84 (2H, m), 3,99 (1H, dd), 4,20 (1H, d), 4,47 (2H, s), 4,52 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,24–7,31 (3H, m), 7,42–7,48 (2H, m), 7,64 (2H, d), 8,29 (2H, d), 10,47 (1H, s)

Espectro LCMS: MH+ 537, tiempo de retención 2,75 min.

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



- 20 Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)palladio(II) (118 mg, 0,17 mmoles) a 2-cloro-4-(ciclopentilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (1,67 g, 4,64 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,525 g, 6,96 mmoles) y carbonato de sodio (10 ml, 20,00 mmoles) en una mezcla de etanol (6 ml), DMF (10 ml), agua (6 ml) y DME (20 ml) a RT. La mezcla resultante se desgasificó, y después se agitó a 95°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (400 ml), y se lavó con agua (2 x 150 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 10 a 60% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como un sólido cristalino color crema (1,680 g).

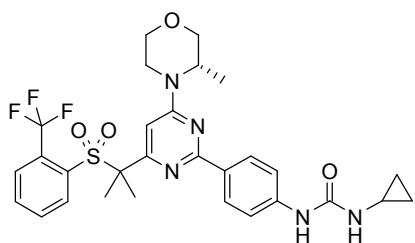
- 25 30 Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22 (3H, d), 1,58–1,73 (4H, m), 1,93–2,06 (4H, m), 3,19 (1H, td), 3,49 (1H, td), 3,64 (1H, dd), 3,74–3,82 (2H, m), 3,97 (1H, dd), 4,14 (1H, d), 4,39 (2H, s), 4,47 (1H, s), 5,57 (2H, s), 6,60 (2H, d), 6,67 (1H, s), 8,03 (2H, d)

Espectro LCMS: MH+ 417, tiempo de retención 2,09 min.

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

35 **Ejemplo 65:**

3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan-2-il]pirimidin-2-il]fenil]urea



Se añadió trietilamina (0,197 ml, 1,40 mmoles) a una mezcla de *N*-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan-2-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo (200 mg, 0,35 mmoles) y ciclopripilamina (1,40 mmoles) en NMP (2 ml) y se calentó a 75°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa usando mezclas polares decrecientes de agua (que contiene 1% de NH₃) y acetonitrilo como eluyentes, para dar el material deseado como un sólido (163 mg).

5

Espectro RMN: RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,43 (2H, m), 0,63–0,66 (2H, m), 1,20 (3H, d), 1,84 (6H, d), 3,11–3,19 (1H, m), 3,49 (1H, dd), 3,64 (1H, dd), 3,76 (1H, d), 3,97 (1H, d), 4,13 (1H, d), 4,62 (1H, s), 6,41 (1H, d), 6,67 (1H, s), 7,32 (2H, d), 7,59 (2H, d), 7,78 (1H, d), 7,82–7,91 (2H, m), 7,97 (1H, d), 8,48 (1H, s)

10

Espectro LCMS: MH+ 604, tiempo de retención 2,59 min.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a partir de *N*-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan-2-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo o *N*-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilmetil]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)
65a		3-ciclobutil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan-2-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	618	2,83
65b		3-ethyl-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan-2-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	592	2,60
65c		3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan-2-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	635	2,53
65d		3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan-2-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	608	2,22

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
65e		3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan-2-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	578	2,42
65f		3-ciclobutil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilmetil]pirimidin-2-il]fenil]urea	590	2,56
65g		3-etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilmetil]pirimidin-2-il]fenil]urea	564	2,39
65h		3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilmetil]pirimidin-2-il]fenil]urea	607	1,32

Ejemplo 65a: RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, d), 1,57–1,68 (4H, m), 1,84 (6H, d), 2,18–2,25 (2H, m), 3,12–3,18 (1H, m), 3,45–3,53 (1H, m), 3,64 (1H, d), 3,76 (1H, d), 3,97 (1H, d), 4,09–4,18 (2H, m), 4,60 (1H, s), 6,43 (1H, d), 6,66 (1H, s), 7,29 (2H, d), 7,59 (2H, d), 7,78 (1H, d), 7,82–7,91 (2H, m), 7,97 (1H, d), 8,50 (1H, s)

5 **Ejemplo 65b:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,06 (3H, t), 1,20 (3H, d), 1,82 (6H, d), 3,08–3,19 (2H, m), 3,49 (1H, dd), 3,64 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,94–3,99 (1H, m), 4,12 (1H, d), 4,62 (1H, s), 6,14 (1H, t), 6,68 (1H, s), 7,30 (2H, d), 7,59 (2H, d), 7,77–7,80 (1H, m), 7,82–7,91 (2H, m), 7,97 (1H, d), 8,60 (1H, s)

10 **Ejemplo 65c:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, d), 1,84 (6H, d), 2,20 (6H, s), 2,34 (2H, t), 3,09–3,21 (3H, m), 3,49 (1H, td), 3,64 (1H, dd), 3,76 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,12 (1H, d), 4,61 (1H, s), 6,14 (1H, t), 6,67 (1H, s), 7,30 (2H, d), 7,59 (2H, d), 7,78 (2H, dd), 7,82–7,91 (2H, m), 7,97 (2H, d), 8,83 (1H, s)

Ejemplo 65d: RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (3H, d), 1,85 (6H, d), 3,11–3,20 (3H, m), 3,43–3,53 (3H, m), 3,64 (1H, dd), 3,76 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,13 (1H, d), 4,60 (1H, s), 4,72 (1H, t), 6,23 (1H, t), 6,67 (1H, s), 7,30 (2H, d), 7,59 (2H, d), 7,78 (1H, dd), 7,82–7,91 (2H, m), 7,95–7,99 (1H, m), 8,74 (1H, s)

15 **Ejemplo 65e:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, d), 1,84 (6H, d), 2,66 (3H, d), 3,15 (1H, td), 3,49 (1H, td), 3,64 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,12 (1H, d), 4,61 (1H, s), 6,02–6,07 (1H, m), 6,66 (1H, s), 7,31 (2H, d), 7,59 (2H, d), 7,76–7,80 (1H, m), 7,82–7,91 (2H, m), 7,95–7,99 (1H, m), 8,67 (1H, s)

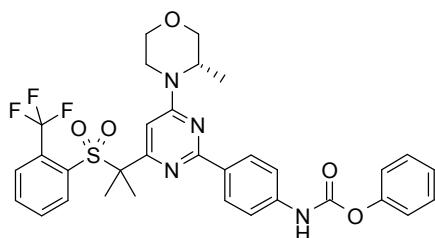
20 **Ejemplo 65f:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,10 (3H, t), 1,20 (3H, d), 1,58–1,67 (2H, m), 1,81–1,92 (2H, m), 2,16–2,25 (2H, m), 3,12–3,22 (1H, m), 3,44–3,52 (1H, m), 3,63 (1H, d), 3,97 (1H, d), 4,06–4,17 (2H, m), 4,44 (1H, s), 4,77 (2H, s), 6,45 (1H, d), 6,71 (1H, s), 7,33 (2H, d), 7,71 (2H, d), 7,76–7,82 (1H, m), 7,87–7,93 (2H, m), 8,09 (1H, d), 8,52 (1H, s)

Ejemplo 65g: RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (3H, t), 1,21 (3H, d), 3,08–3,22 (3H, m), 3,48 (1H, td), 3,64 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,11 (1H, d), 4,44 (1H, s), 4,78 (2H, s), 6,15 (1H, t), 6,70 (1H, s), 7,35 (2H, d), 7,72 (2H, d), 7,79 (1H, t), 7,87–7,93 (2H, m), 8,08 (1H, d), 8,61 (1H, s)

Ejemplo 65h: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21 (3H, d), 2,19 (6H, s), 2,33 (2H, t), 3,13–3,22 (3H, m), 3,44–3,53 (1H, m), 3,64 (1H, dd), 3,76 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,10 (1H, d), 4,44 (1H, s), 4,76 (2H, s), 6,14 (1H, t), 6,70 (1H, s), 7,34 (2H, d), 7,71 (2H, d), 7,79 (1H, t), 7,87–7,92 (2H, m), 8,08 (1H, d), 8,84 (1H, s)

5 A continuación se describe la preparación de *N*–[4–[4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–[2–[2–(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan–2–il]pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo.

N–[4–[4–[(3S)–3–Metilmorfolin–4–il]–6–[2–[2–(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan–2–il]pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo

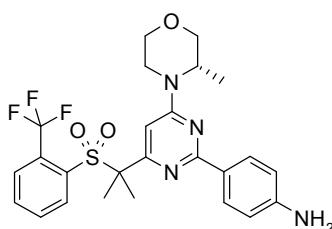


10 Se añadió cloroformiato de fenilo (0,542 ml, 4,32 mmoles) a 4–[4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–[2–[2–(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan–2–il]pirimidin–2–il]anilina (1,5 g, 2,88 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (0,363 g, 4,32 mmoles) en dioxano (20 ml) a 5°C en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a RT durante 2 horas, después se diluyó con acetato de etilo (200 ml), y se lavó con agua (125 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto el cual se trituró con una mezcla de éter dietílico e isohexano para dar el material deseado como un sólido blanco (1,38 g).

15 Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 1,21 (3H, d), 1,85 (6H, d), 3,16 (1H, td), 3,45–3,54 (1H, m), 3,65 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,15 (1H, d), 4,63 (1H, s), 6,71 (1H, s), 7,23–7,29 (3H, m), 7,42–7,47 (4H, m), 7,69 (2H, d), 7,78 (1H, d), 7,82–7,92 (2H, m), 7,98 (1H, d), 10,37 (1H, s)

Espectro LCMS: MH+ 641, tiempo de retención 3,08 min.

4–[4–[(3S)–3–Metilmorfolin–4–il]–6–[2–[2–(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan–2–il]pirimidin–2–il]anilina

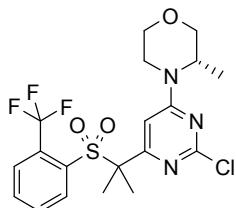


20 Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)palladio(II) (200 mg, 0,28 mmoles) a 2–cloro–4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–[2–[2–(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan–2–il]pirimidina (1,91 g, 4,12 mmoles), 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)anilina (1,353 g, 6,18 mmoles) y carbonato de sodio (10 ml, 20,00 mmoles) en una mezcla de etanol (5 ml), DMF (10 ml), agua (7 ml) y DME (25 ml) a RT. La mezcla resultante se desgasificó, y después se agitó a 95°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo (200 ml), y se lavó con agua (2 x 200 ml), y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 10 a 60% de acetato de etilo en isohexano, y el material resultante se trituró con una mezcla de éter dietílico e isohexano para dar el material deseado como un sólido blanco (1,50 g).

25 30 Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 1,18 (3H, d), 1,82 (6H, d), 3,12 (1H, td), 3,47 (1H, td), 3,63 (1H, dd), 3,75 (1H, d), 3,95 (1H, dd), 4,08 (1H, d), 4,57 (1H, s), 5,47 (2H, s), 6,42 (2H, d), 6,56 (1H, s), 7,44 (2H, d), 7,78–7,89 (3H, m), 7,92–7,96 (1H, m)

Espectro LCMS: MH+ 521, tiempo de retención 2,56 min.

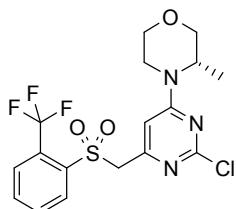
2–Cloro–4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–[2–[2–(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan–2–il]pirimidina



Se añadió *terc*-butóxido de sodio (4,59 mmoles) a una disolución de 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonylmetil]pirimidina (2 g, 4,59 mmoles) en DMF (10 ml) a -5°C, seguido por la adición gota a gota de yodometano (0,030 ml) a -5°C. Se añadieron *terc*-butóxido de sodio (4,59 mmoles) y yodometano (0,030 ml) adicionales, y la reacción se agitó a -5°C durante toda la noche. Los productos orgánicos se eliminaron *a vacío*, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto el cual se trituró con una mezcla de éter dietílico e isohexano para dar el material deseado como un sólido color crema (1,91 g).

Espectro RMN: RMN 1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (3H, d), 3,13 (1H, td), 3,41 (1H, td), 3,57 (1H, dd), 3,71 (1H, d), 3,89–3,98 (2H, m), 4,46 (1H, s), 6,72 (1H, s), 7,87–8,02 (4H, m)

2-Cloro-4-[(3S)-3-metilmorpholin-4-il]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]pyrimidina

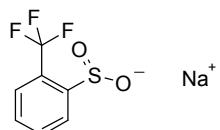


Se añadió 2-(trifluorometil)bencenosulfonato de sodio (10,24 g, 44 mmoles) a 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (13 g, 36,77 mmoles), en acetonitrilo (500 ml) a RT en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 horas. Se añadió 2-(trifluorometil)bencenosulfonato de sodio adicional (10,2 g, 44 mmoles), y la reacción se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se concentró *a vacío*. El material se disolvió en acetato de etilo (500 ml), y se lavó con agua (200 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 40% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como un sólido color crema/naranja (9,48 g).

Espectro RMN: RMN 1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18 (3H, d), 3,17 (1H, td), 3,43 (1H, td), 3,58 (1H, dd), 3,72 (1H, d), 3,93 (2H, m), 4,27 (1H, s), 4,68 (2H, s), 6,79 (1H, s), 7,94 (3H, m), 8,08 (1H, d)

Espectro LCMS: MH+ 436; tiempo de retención 2,35 min.

2-(Trifluorometil)bencenosulfonato de sodio



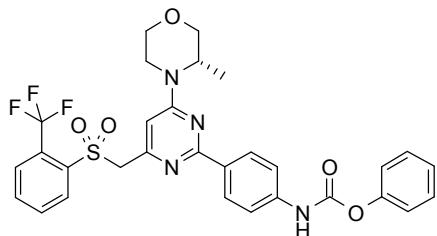
25

Se disolvió sulfito de sodio (3,92 ml, 81,88 mmoles) en agua y se agitó a RT 10 minutos. Se añadió bicarbonato de sodio (13,74 g, 163,52 mmoles), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota cloruro de 2-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo (12,62 ml, 81,76 mmoles) a la mezcla de reacción, que después se agitó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, y el residuo se suspendió en metanol (250 ml) y se agitó a RT durante 20 minutos. El sólido se eliminó por filtración, y el filtrado se evaporó para dar el material deseado (20,00 g).

Espectro RMN: RMN 1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 7,40 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,64 (1H, d), 8,05 (1H, d)

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

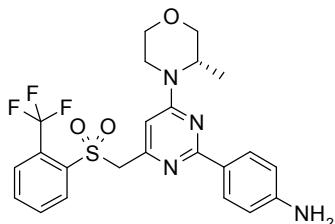
A continuación se describe la preparación de N-[4-4-[(3S)-3-metilmorpholin-4-il]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]metil]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo.

N-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilmetil]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo

Se añadió cloroformiato de fenilo (0,535 ml, 4,26 mmoles) a 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilmetil]pirimidin-2-il]anilina (1,4 g, 2,84 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (0,358 g, 4,26 mmoles) en dioxano (20 ml) a 5°C en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a RT durante 2 horas, después la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), y se lavó con agua (125 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto el cual se trituró con una mezcla de éter dietílico e isohexano para dar el material deseado como un sólido blanco (1,70 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22 (3H, d), 3,19 (1H, td), 3,49 (1H, td), 3,64 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,98 (1H, dd), 4,13 (1H, d), 4,47 (1H, s), 4,79 (2H, s), 6,75 (1H, s), 7,23–7,31 (3H, m), 7,42–7,51 (4H, m), 7,77–7,83 (2H, m), 7,87–7,92 (2H, m), 8,09 (1H, d), 10,39 (1H, s)

Espectro LCMS: MH+ 613, tiempo de retención 2,92 min.

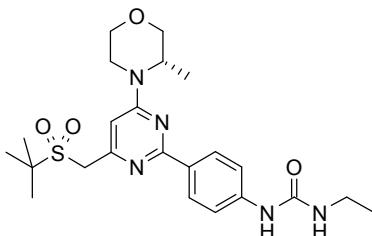
4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilmetil]pirimidin-2-il]anilina

Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)palladio(II) (300 mg, 0,43 mmoles) a 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilmetil]pirimidina (1,66 g, 3,81 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,252 g, 5,71 mmoles) y carbonato de sodio (10 ml, 20,00 mmoles) en una mezcla de etanol (6 ml), DMF (10 ml), agua (6 ml) y DME (20 ml) a RT. La mezcla resultante se desgasificó, y después se agitó a 95°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, después se diluyó con acetato de etilo (400 ml), y se lavó con agua (2 x 200 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 10 a 60% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como un sólido cristalino color crema (1,40 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 1,19 (3H, d), 3,14 (1H, td), 3,47 (1H, td), 3,62 (1H, dd), 3,75 (1H, d), 3,96 (1H, dd), 4,04–4,11 (1H, m), 4,41 (1H, s), 4,72 (2H, s), 5,51 (2H, s), 6,47 (2H, d), 6,59 (1H, s), 7,56 (2H, d), 7,76–7,81 (1H, m), 7,86–7,92 (2H, m), 8,07 (1H, d)

Espectro LCMS: MH+ 493, tiempo de retención 2,35 min.

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

Ejemplo 66:**3-Etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(terc-butilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea**

5

Se añadió hidrocloruro de etilamina (86,4 mg, 1,03 mmoles) a *N*-[4-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(terc-butilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo (120 mg, 0,23 mmoles) y trietilamina (0,21 ml, 1,49 mmoles) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar a RT durante 65 horas. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando mezclas polares decrecientes de agua (que contiene 1% de NH₃) y acetonitrilo como eluyentes, para dar el material deseado como un sólido incoloro (79,0 mg).

Espectro RMN: RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (3H, t), 1,25 (3H, d), 1,39 (9H, s), 3,10–3,25 (3H, m), 3,45–3,54 (1H, m), 3,63–3,69 (1H, m), 3,79 (1H, d), 3,95–4,03 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,46 (3H, s), 6,18 (1H, t), 6,75 (1H, s), 7,50 (2H, m), 8,21 (2H, d), 8,68 (1H, s)

Espectro LCMS: MH⁺ 476, tiempo de retención 2,04 min.

10

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a partir de *N*-[4-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(terc-butilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo o *N*-[4-[4-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-terc-butilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
66a		3-ciclobutil-1-[4-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(terc-butilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	502	2,25
66b		3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(terc-butilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenil]urea	519	1,97
66c		3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-terc-butilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	516	2,36
66d		3-ciclobutil-1-[4-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-terc-butilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	530	2,64
66e		3-etil-1-[4-[4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-terc-butilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]urea	504	2,34

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
66f		3-(2-dimethylaminoethyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]-6-(2-tert-butylsulfonylpropan-2-yl)pirimidin-2-yl]fenilurea	547	2,27
66g		3-(2-hydroxyethyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]-6-(2-tert-butylsulfonylpropan-2-yl)pirimidin-2-yl]fenilurea	520	1,98
66h		3-methyl-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]-6-(2-tert-butylsulfonylpropan-2-yl)pirimidin-2-yl]fenilurea	490	2,27

Ejemplo 66a: RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, d), 1,39 (9H, s), 1,54–1,69 (2H, m), 1,79–1,92 (2H, m), 2,15–2,27 (2H, m), 3,15–3,25 (1H, m), 3,51 (1H, t), 3,66 (1H, d), 3,78 (1H, d), 3,99 (1H, d), 4,10–4,22 (2H, m), 4,46 (3H, s), 6,46 (1H, d), 6,75 (1H, s), 7,48 (2H, d), 8,21 (2H, d), 8,1 (1H, s)

5 **Ejemplo 66b:** RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,24–1,25 (3H, m), 1,39 (9H, s), 2,19 (6H, s), 2,34 (2H, t), 3,19–3,25 (1H, m), 3,45–3,56 (1H, m), 3,62–3,68 (1H, m), 3,79 (1H, d), 3,95–4,02 (1H, m), 4,08 (2H, q), 4,18 (1H, d), 4,46 (3H, s), 6,17 (1H, t), 6,75 (1H, s), 7,49 (2H, d), 8,21 (2H, d), 8,90 (1H, s)

10 **Ejemplo 66c:** RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,41–0,44 (2H, m), 0,63–0,68 (2H, m), 1,15 (9H, s), 1,21 (3H, d), 1,85 (3H, s), 1,88 (3H, s), 2,55–2,59 (1H, m), 3,18 (1H, dt), 3,51 (1H, dt), 3,66 (1H, dd), 3,78 (1H, d), 3,99 (1H, dd), 4,22 (1H, d), 4,51 (1H, br, s), 6,44 (1H, d), 6,88 (1H, s), 7,52 (2H, d), 8,27 (2H, d), 8,55 (1H, s)

15 **Ejemplo 66d:** RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (9H, s), 1,21 (3H, d), 1,58–1,68 (2H, m), 1,80–1,91 (8H, m), 2,15–2,25 (2H, m), 3,12–3,23 (1H, m), 3,45–3,55 (1H, m), 3,62–3,68 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,94–4,02 (1H, m), 4,08–4,26 (2H, m), 4,51 (1H, br, s), 6,47 (1H, d), 6,88 (1H, s), 7,49 (2H, d), 8,26 (2H, d), 8,58 (1H, s)

20 **Ejemplo 66e:** RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (3H, t), 1,15 (9H, s), 1,21 (3H, d), 1,85 (3H, s), 1,88 (3H, s), 3,10–3,24 (3H, m), 3,44–3,55 (1H, m), 3,62–3,68 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,94–4,01 (1H, m), 4,22 (1H, d), 4,51 (1H, br, s), 6,17 (1H, t), 6,88 (1H, s), 7,51 (2H, d), 8,26 (2H, d), 8,67 (1H, s)

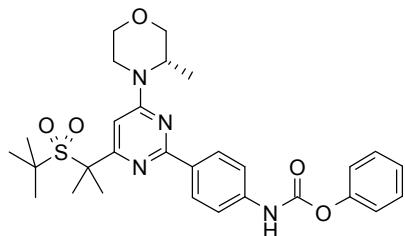
25 **Ejemplo 66f:** RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (9H, s), 1,21 (3H, d), 1,85 (3H, s), 1,88 (3H, s), 2,19 (6H, s), 2,35 (2H, t), 3,13–3,23 (3H, m), 3,45–3,54 (1H, m), 3,62–3,68 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,94–4,01 (1H, m), 4,22 (1H, d), 4,52 (1H, br, s), 6,17 (1H, t), 6,88 (1H, s), 7,50 (2H, d), 8,26 (2H, d), 8,91 (1H, s)

30 **Ejemplo 66g:** RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (9H, s), 1,21 (3H, d), 1,85 (3H, s), 1,88 (3H, s), 3,12–3,22 (3H, m), 3,43–3,54 (3H, m), 3,62–3,68 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,95–4,01 (1H, m), 4,22 (1H, d), 4,51 (1H, br, s), 4,74 (1H, t), 6,27 (1H, t), 6,88 (1H, s), 7,50 (2H, d), 8,27 (2H, d), 8,82 (1H, s)

35 **Ejemplo 66h:** RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (9H, s), 1,21 (3H, d), 1,85 (3H, s), 1,88 (3H, s), 2,67 (3H, d), 3,14–3,23 (1H, m), 3,46–3,55 (1H, m), 3,63–3,69 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,96–4,02 (1H, m), 4,22 (1H, d), 4,52 (1H, br, s), 6,06–6,12 (1H, m), 6,88 (1H, s), 7,52 (2H, d), 8,26 (2H, d), 8,77 (1H, s)

Prueba (c): Ejemplo (66c) 0,15 μM; Ejemplo (66d) 0,16 μM; Ejemplo (66e) 0,26 μM; Ejemplo (66f) 0,04 μM; Ejemplo (66g) 0,3 μM.

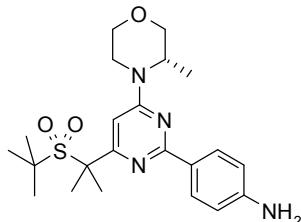
A continuación se describe la preparación de *N*-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]methyl]-6-(2-tert-butylsulfonylpropan-2-yl)pirimidin-2-yl]fenilcarbamato de fenilo.

N-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-terc-butilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo

Se añadió cloroformiato de fenilo (0,368 ml, 2,93 mmoles) a 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-terc-butilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]anilina (1,153 g, 2,67 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (0,336 g, 4,00 mmoles) en dioxano (20 ml) a RT. La suspensión resultante se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La disolución orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 20%–70% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como un sólido casi incoloro (1,42 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,13 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (9H, s), 1,32 (3H, d), 1,95 (3H, s), 1,97 (3H, s), 3,31 (1H, dt), 3,61 (1H, dt), 3,76 (1H, dd), 3,83 (1H, d), 4,05 (1H, dd), 4,18 (1H, d), 4,47 (1H, br), 6,88 (1H, s), 7,10 (1H, br, s), 7,20–7,27 (3H, m), 7,41 (2H, t), 7,55 (2H, d), 8,43 (2H, d)

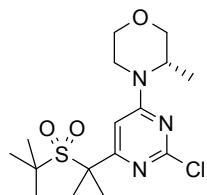
Espectro LCMS: MH⁺ 553, tiempo de retención 3,05 min.

4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-terc-butilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]anilina

Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)–paladio(II) (0,103 g, 0,15 mmoles) a 2-cloro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-terc-butilsulfonilpropan-2-il)pirimidina (1,10 g, 2,93 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,833 g, 3,80 mmoles) y carbonato de sodio acuoso 2M (5,27 ml, 10,53 mmoles) en DMF (6 ml), DME (5 ml), etanol (5 ml) y agua (12,5 ml) a RT en nitrógeno. La reacción se purgó con nitrógeno durante 15 minutos, y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La disolución orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 25%–100% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como un sólido amarillo (1,19 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (9H, s), 1,30 (3H, d), 1,93 (3H, s), 1,95 (3H, s), 3,28 (1H, dt), 3,60 (1H, dt), 3,75 (1H, dd), 3,82 (1H, d), 3,90 (2H, s), 4,03 (1H, dd), 4,16 (1H, d), 4,46 (1H, br), 6,72 (2H, d), 6,79 (1H, s), 8,26 (2H, d)

Espectro LCMS: MH⁺ 433, tiempo de retención 2,42 min.

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

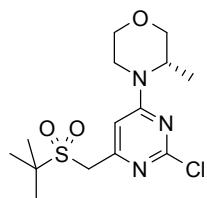
Se añadió *terc*-butóxido de sodio (0,345 g, 3,59 mmoles) a 2-cloro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(terc-butilsulfonilmetil)pirimidina (1,250 g, 3,59 mmoles) en DMF (30 ml) a 0°C en nitrógeno. Se añadió yodometano (0,224 ml, 3,59 mmoles), y la disolución resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se añadió *terc*-butóxido de sodio adicional (0,345 g, 3,59 mmoles) seguido por yodometano (0,224 ml, 3,59 mmoles), y la disolución 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 para dar una goma que se cristalizó

lentamente. El producto bruto se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0–40% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como un sólido incoloro (1,14 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (9H, s), 1,30 (3H, d), 1,84 (3H, s), 1,86 (3H, s), 3,27 (1H, dt), 3,54 (1H, dt), 3,69 (1H, dd), 3,79 (1H, d), 3,99–4,05 (2H, m), 4,30 (1H, br, s), 6,89 (1H, s).

5 Espectro LCMS: MH $^+$ 376, 378, tiempo de retención 2,52 min.

2–Cloro–4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(terc–butilsulfonilmetil)pirimidina

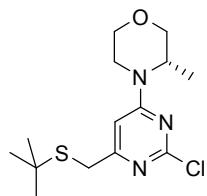


Una disolución de peróxido de hidrógeno (9,48 ml, 107,30 mmoles) (disolución acuosa al 35%) se añadió gota a gota a una disolución agitada de 2–cloro–4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(terc–butilsulfonilmetil)pirimidina (9,82 g, 31,1 mmoles), volframato de sodio dihidratado (0,205 g, 0,62 mmoles) y ácido sulfúrico (0,6 ml, 1M, 0,6 mmoles) en dioxano (80 ml). La mezcla se calentó a 55°C al aire durante 1 hora. Cuando la reacción se terminó, la disolución se diluyó con agua y se enfrió. Se añadió una disolución de metabisulfito de sodio (10% p/v) para destruir el peróxido restante. La disolución se extrajo con DCM, se secó (MgSO_4) y se filtró para dar el material deseado como una goma casi incolora (9,34 g).

10 15 Espectro RMN: RMN ^1H (399,9 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (3H, d), 1,44 (9H, s), 3,29 (1H, dt), 3,54 (1H, dt), 3,69 (1H, dd), 3,78 (1H, d), 3,97–4,13 (2H, m), 4,21 (2H, s), 4,30 (1H, br, s), 6,71 (1H, s).

Espectro LCMS: MH $^+$ 348, 350, tiempo de retención 1,82 min.

2–Cloro–4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(terc–butilsulfonilmetil)pirimidina



20 Se añadió N–etildisopropilamina (8,61 ml, 49,78 mmoles) a 2–metil–2–propanotiol (4,21 ml, 37,33 mmoles) en DMF (55 ml) a RT en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a RT durante 20 minutos. Se añadió en una porción 2–cloro–4–(yodometil)–6–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidina (11,00 g, 31,11 mmoles) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 4 horas a RT. La mezcla de reacción se colocó en un baño de agua a 60°C durante 1,5 horas, y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua adicional y después se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado como una goma amarilla (10,02 g).

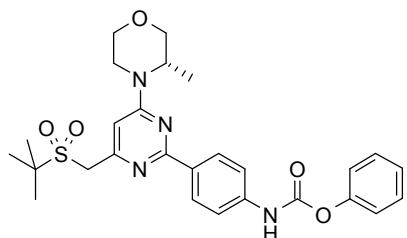
25 Espectro RMN: RMN ^1H (399,9 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (3H, d), 1,34 (9H, s), 3,27 (1H, dt), 3,54 (1H, dt), 3,66–3,71 (3H, m), 3,78 (1H, d), 3,97–4,07 (2H, m), 4,31 (1H, br, s), 6,56 (1H, s)

Espectro LCMS: MH $^+$ 316, 318, tiempo de retención 2,61 min.

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

30 A continuación se describe la preparación de *N*–[4–[4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(terc–butilsulfonilmetil)pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo.

N–[4–[4–[(3S)–3–Metilmorfolin–4–il]–6–(terc–butilsulfonilmetil)pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo



Se añadió cloroformiato de fenilo (0,227 ml, 1,81 mmoles) a 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(tert-butylsulfonilmetil)pirimidin-2-il]anilina (665 mg, 1,64 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (207 mg, 2,47 mmoles) en dioxano (12 ml). La suspensión resultante se agitó a RT durante 1 hora. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La disolución orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se chromatografió en sílice, eluyendo con 25%–80% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como una película seca amarilla (860 mg).

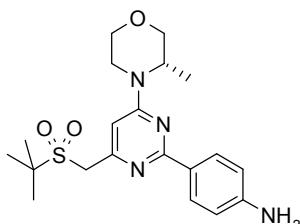
5

Espectro RMN: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,34 (3H, d), 1,44 (9H, s), 3,32 (1H, dt), 3,60 (1H, dt), 3,75 (1H, dd), 3,82 (1H, d), 4,04 (1H, dd), 4,20 (1H, d), 4,34 (2H, s), 4,46 (1H, br), 6,68 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,19–7,27 (3H, m), 7,40 (2H, t), 7,53 (2H, d), 8,37 (2H, d)

10

Espectro LCMS: MH⁺ 525, tiempo de retención 2,69 min.

4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(tert-butylsulfonilmetil)pirimidin-2-il]anilina



15

20

Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)–paladio(II) (63 mg, 0,09 mmoles) a 2-cloro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(tert-butylsulfonilmetil)pirimidina (626 mg, 1,8 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (513 mg, 2,34 mmoles) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,24 ml, 6,48 mmoles) en DMF (3,75 ml), DME (5 ml), etanol (5 ml) y agua (12,5 ml) a RT en nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 minutos, y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La disolución orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se chromatografió en sílice, eluyendo con 25%–100% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como un sólido amarillo (681 mg).

Espectro RMN: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,32 (3H, d), 1,43 (9H, s), 3,30 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,74 (1H, dd), 3,81 (1H, d), 3,89 (2H, s), 4,03 (1H, dd), 4,18 (1H, d), 4,31 (2H, d), 4,44 (1H, br), 6,61 (1H, s), 6,71 (2H, d), 8,21 (2H, d)

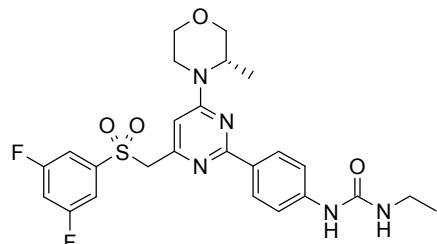
25

Espectro LCMS: MH⁺ 405, tiempo de retención 1,98 min.

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

Ejemplo 67:

1-[4-[4-[(3,5-Difluorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-etil-urea



30

5

Se añadió *N*-[4-[4-[(3,5-difluorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo (120 mg, 0,207 mmoles) a una mezcla de hidrocloruro de etilamina (86 mg, 1,03 mmoles) y trietilamina (0,2 ml, 1,49 mmoles) en DMF (1,5 ml) a RT. La mezcla de reacción se dejó reposar a RT durante 65 horas. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando mezclas polares decrecientes de agua (que contiene 1% de amoniaco) y acetonitrilo como eluyentes, para dar el material deseado como un sólido incoloro (19,0 mg).

Espectro RMN: RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (3H, t), 1,22 (3H, d), 3,09–3,3 (3H, m), 3,44–3,3 (1H, m), 3,61–3,67 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,94–4,01 (1H, m), 4,09–4,18 (1H, m), 4,41 (1H, br, s), 4,87 (2H, s), 6,16 (1H, t), 6,71 (1H, s), 7,40 (2H, d), 7,58–7,64 (2H, m), 7,72–7,83 (3H, m), 8,65 (1H, s).

Espectro LCMS: MH+ 532, tiempo de retención 2,29 min.

10

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a partir de *N*-[4-[4-[(3,5-difluorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo o *N*-[4-[4-[2-(3,5-difluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3*S*)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)
67a		3-ciclobutil-1-[4-[4-[(3,5-difluorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	558	2,51
67b		1-[4-[4-[(3,5-difluorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-dimethylaminoethyl)urea	575	2,25
67c		3-ciclopropil-1-[4-[4-[2-(3,5-difluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	572	2,60
67d		3-ciclobutil-1-[4-[4-[2-(3,5-difluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	586	2,81
67e		3-[4-[4-[2-(3,5-difluorophenyl)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]phenyl]-1-ethylurea	560	2,59
67f		1-[4-[4-[2-(3,5-difluorophenyl)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]phenyl]-3-(2-dimethylaminoethyl)urea	603	2,57

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
67g		1-[4-[4-[2-(3,5-difluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-hidroxietil)urea	576	2,23
67h		1-[4-[4-[2-(3,5-difluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea	546	2,44

Ejemplo 67a: RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, d), 1,56–1,70 (2H, m), 1,80–1,94 (2H, m), 2,15–2,27 (2H, m), 3,14–3,24 (1H, m), 3,44–3,53 (1H, m), 3,61–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,95–4,02 (1H, m), 4,08–4,20 (2H, m), 4,41 (1H, br, s), 4,87 (2H, s), 6,46 (1H, d), 6,71 (1H, s), 7,38 (2H, d), 7,59–7,64 (2H, m), 7,72–7,83 (3H, m), 8,55 (1H, s).

Ejemplo 67b: RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, d), 2,19 (6H, s), 2,34 (2H, t), 3,14–3,23 (3H, m), 3,44–3,54 (1H, m), 3,62–3,66 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,94–4,00 (1H, m), 4,06–4,14 (1H, m), 4,41 (1H, br, s), 4,87 (2H, s), 6,16 (1H, t), 6,71 (1H, s), 7,39 (2H, d), 7,58–7,64 (2H, m), 7,74–7,83 (3H, m), 8,88 (1H, s).

Ejemplo 67c: RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 0,39–0,45 (2H, m), 0,62–0,69 (2H, m), 1,23 (3H, d), 1,82 (6H, s), 2,54–2,60 (1H, m), 3,13–3,22 (1H, m), 3,46–3,54 (1H, m), 3,62–3,68 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,95–4,00 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,59 (1H, br, s), 6,43 (1H, s), 6,71 (1H, s), 7,16–7,23 (2H, d), 7,41 (2H, d), 7,60–7,67 (1H, m), 7,84 (2H, d), 8,53 (1H, s).

Ejemplo 67d: RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, d), 1,56–1,69 (2H, m), 1,78–1,92 (8H, m), 2,17–2,26 (2H, m), 3,12–3,22 (1H, m), 3,46–3,53 (1H, m), 3,61–3,68 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,95–4,02 (1H, m), 4,10–4,22 (2H, m), 4,59 (1H, br, s), 6,46 (1H, d), 6,71 (1H, s), 7,15–7,23 (2H, m), 7,38 (2H, d), 7,60–7,68 (1H, m), 7,84 (2H, d), 8,55 (1H, s).

Ejemplo 67e: RMN ¹H (399,9 MHz, DMSO-d₆) δ 1,08 (3H, t), 1,23 (3H, d), 1,83 (6H, s), 3,09–3,22 (3H, m), 3,50 (1H, t), 3,66 (1H, d), 3,78 (1H, d), 3,99 (1H, d), 4,19 (1H, d), 4,60 (1H, br, s), 6,16 (1H, s), 6,71 (1H, s), 7,21 (2H, s), 7,41 (2H, d), 7,59–7,69 (1H, m), 7,84 (2H, d), 8,65 (1H, s).

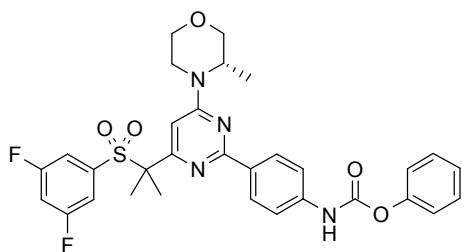
Ejemplo 67f: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, d), 1,80–1,83 (6H, m), 2,18 (6H, s), 2,34 (2H, t), 3,12–3,23 (3H, m), 3,44–3,54 (1H, m), 3,63–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,94–4,01 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,59 (1H, br, s), 6,15 (1H, t), 6,70 (1H, s), 7,15–7,23 (2H, m), 7,39 (2H, d), 7,59–7,66 (1H, m), 7,84 (2H, d), 8,86 (1H, s).

Ejemplo 67g: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, d), 1,80–1,83 (6H, m), 3,12–3,23 (3H, m), 3,40–3,53 (3H, m), 3,62–3,67 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,95–4,01 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,59 (1H, br, s), 4,73 (1H, t), 6,24 (1H, t), 6,70 (1H, s), 7,16–7,23 (2H, m), 7,39 (2H, d), 7,59–7,66 (1H, m), 7,84 (2H, d), 8,78 (1H, s).

Ejemplo 67h: RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, d), 1,82 (6H, s), 2,66 (3H, d), 3,12–3,22 (1H, m), 3,44–3,54 (1H, m), 3,60–3,68 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,93–4,00 (1H, m), 4,18 (1H, d), 4,58 (1H, br, s), 6,03–6,09 (1H, m), 6,70 (1H, s), 7,14–7,23 (2H, m), 7,40 (2H, d), 7,63 (1H, t), 7,83 (2H, d), 8,71 (1H, s).

A continuación se describe la preparación de *N*-[4-[4-[2-(3,5-difluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo.

N-[4-[4-[2-(3,5-Difluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo

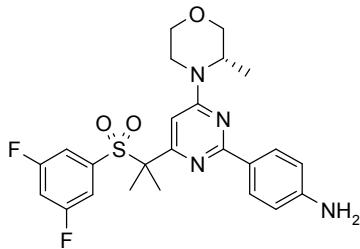


Se añadió cloroformiato de fenilo (0,413 ml, 3,29 mmoles) a 4-[2-(3,5-difluorofenil)sulfonilpropan-2-yl]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]pirimidin-2-ylanilina (1,46 g, 2,99 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (0,377 g, 4,48 mmoles) en dioxano (25 ml). La suspensión resultante se agitó a RT durante 1 hora. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La disolución orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 25%–80% de acetato de etilo en isohexano, para dar una goma incolora. Este material se trituró con éter dietílico para dar el material deseado como un sólido cristalino incoloro (1,808 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (399,9 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (3H, d), 1,89 (6H, s), 3,34 (1H, dt), 3,63 (1H, dt), 3,79 (1H, dd), 3,86 (1H, d), 4,08 (1H, dd), 4,14 (1H, d), 4,48–4,58 (1H, m), 6,66 (1H, s), 6,88–6,95 (1H, m), 7,04 (1H, s), 7,08–7,13 (2H, m), 7,19–7,28 (3H, m), 7,38–7,44 (4H, m), 7,98 (2H, d).

Espectro LCMS: MH⁺ 609, tiempo de retención 3,26 min.

4-[2-(3,5-Difluorofenil)sulfonilpropan-2-yl]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]pirimidin-2-ylanilina

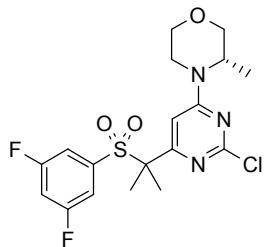


Una corriente de nitrógeno se pasó a través de una mezcla de 2-cloro-4-[2-(3,5-difluorofenil)sulfonilpropan-2-yl]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]pirimidina (1,4 g, 3,24 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilina (0,923 g, 4,21 mmoles) y carbonato de sodio acuoso 2M (5,83 ml, 11,67 mmoles) en DMF (6 ml), DME (5 ml), etanol (5 ml) y agua (12,5 ml) a RT. La mezcla de reacción se trató con diclorobis(trifenilfosfina)palladio(II) (0,114 g, 0,16 mmoles) y se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La disolución orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 25%–60% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como un sólido amarillo pálido (1,496 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,34 (3H, d), 1,88 (6H, s), 3,32 (1H, dt), 3,63 (1H, dt), 3,77 (1H, dd), 3,82 (1H, s), 3,86 (2H, s), 4,05 (1H, dd), 4,12 (1H, d), 4,46–4,54 (1H, m), 6,57–6,62 (3H, m), 6,88–6,93 (1H, m), 7,08–7,12 (2H, m), 7,82 (2H, d).

Espectro LCMS: MH⁺ 489, tiempo de retención 2,77 min.

2-Cloro-4-[2-(3,5-difluorofenil)sulfonilpropan-2-yl]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]pirimidina



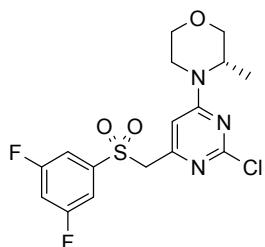
Se añadió *terc*-butóxido de sodio (0,336 g, 3,49 mmoles) a 2-cloro-4-[2-(3,5-difluorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-yl]pirimidina (1,41 g, 3,49 mmoles) en DMF (30 ml) a 0°C en nitrógeno. Se añadió yodometano (0,217 ml, 3,49 mmoles), y la disolución resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se añadió *terc*-butóxido de sodio (0,336 g, 3,49 mmoles) seguido por yodometano (0,217 ml, 3,49 mmoles), y la disolución resultante se agitó a

0°C durante 1 hora. La reacción se vertió en agua (100 ml). El precipitado resultante se aisló por filtración y se secó a vacío, para dar el producto deseado como un sólido incoloro (1,434 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (399,9 MHz, CDCl_3) δ 1,34 (3H, d), 1,77 (6H, s), 3,32 (1H, dt), 3,58 (1H, dt), 3,72 (1H, dd), 3,81 (1H, d), 3,97–4,05 (2H, m), 4,36 (1H, br, s), 6,69 (1H, s), 7,07–7,16 (3H, m).

5 Espectro LCMS: MH⁺ 432, 434, tiempo de retención 2,78 min.

2-Cloro-4-[(3,5-difluorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina

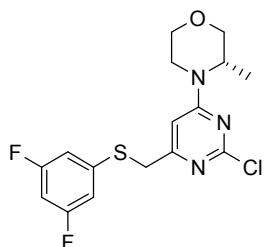


Una disolución de volframato de sodio dihidratado (199 mg, 0,60 mmoles) en agua (2 ml) se añadió a una disolución agitada de 2-cloro-4-[(3,5-difluorofenil)sulfanilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (11,23 g, 30,2 mmoles) y ácido sulfúrico 2M (0,302 ml, 0,60 mmoles) en dioxano (40 ml). Se añadió peróxido de hidrógeno (3,22 ml, 104,19 mmoles), y la mezcla se agitó a RT toda la noche. Se recogió un precipitado mediante filtración y se secó a vacío. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La disolución orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 5%–20% de acetato de etilo en DCM, y el producto obtenido se combinó con el material precipitado para dar el material deseado como un sólido casi incoloro (11,27 g).

15 Espectro RMN: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,34 (3H, s), 3,31 (1H, dt), 3,56 (1H, dt), 3,71 (1H, dd), 3,80 (1H, d), 3,98–4,10 (2H, m), 4,31 (2H, s), 6,55 (1H, s), 7,12 (1H, tt), 7,30–7,36 (2H, m).

Espectro LCMS: MH⁺ 404,406, tiempo de retención 2,32 min.

2-Cloro-4-[(3,5-difluorofenil)sulfanilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina



20 Se añadió DIPEA (8,07 ml, 46,67 mmoles) a 3,5-difluorobencenotiol (5,00 g, 34,22 mmoles), en DMF (55 ml) a RT en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a RT durante 20 minutos. Se añadió en una porción 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (11,00 g, 31,11 mmoles) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 4 horas a RT. La mezcla de reacción se calentó en un baño de agua a 60°C durante 1,5 horas antes de repartirla entre acetato de etilo y agua. La disolución orgánica se lavó con agua adicional, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado como una goma (12,24 g).

25

Espectro RMN: RMN ^1H (399,9 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (3H, d), 3,24 (1H, dt), 3,52 (1H, dt), 3,66 (1H, dd), 3,76 (1H, d), 3,96–4,04 (4H, m), 4,21 (1H, br, s), 6,41 (1H, s), 6,59–6,66 (1H, m), 6,80–6,86 (2H, m).

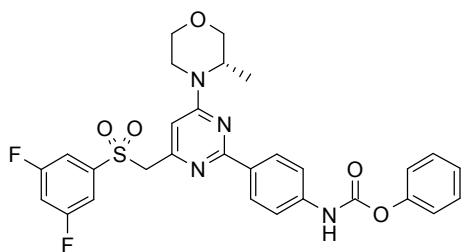
Espectro LCMS: MH⁺ 372,374, tiempo de retención 2,66 min.

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

30

A continuación se describe la preparación de *N*-[4-[(3,5-difluorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenilcarbamato de fenilo.

N-[4-[(3,5-Difluorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenilcarbamato de fenilo

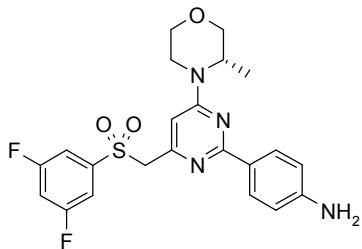


Se añadió cloroformato de fenilo (0,208 ml, 1,66 mmoles) a 4-[4-[(3,5-difluorofenil)sulfonylmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina (693 mg, 1,50 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (190 mg, 2,26 mmoles) en dioxano (10 ml). La suspensión resultante se agitó a RT durante 1 hora. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La disolución orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 25%–80% de acetato de etilo en isohexano, para dar el producto deseado como una película seca amarilla (827 mg).

Espectro RMN: RMN ^1H (399,9 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (3H, d), 3,33 (1H, dt), 3,61 (1H, dt), 3,76 (1H, dd), 3,83 (1H, d), 4,16 (1H, d), 4,38–4,48 (3H, m), 6,48 (1H, s), 6,98–7,08 (2H, m), 7,19–7,28 (4H, m), 7,32–7,47 (5H, m), 8,02 (2H, d).

Espectro LCMS: MH^+ 581, tiempo de retención 2,91 min.

4-[4-[(3,5-Difluorofenil)sulfonylmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina



Una corriente de nitrógeno se pasó a través de 2-cloro-4-[3,5-difluorofenil)sulfonylmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (0,727 g, 1,8 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,513 g, 2,34 mmoles) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,24 ml, 6,48 mmoles) en DMF (3,75 ml), DME (5 ml), etanol (5 ml) y agua (12,5 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se trató con diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,063 g, 0,09 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La disolución orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 25%–60% de acetato de etilo en isohexano, para dar el producto deseado como un sólido amarillo (0,735 g).

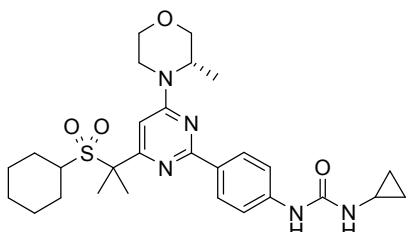
Espectro RMN: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (3H, t), 3,31 (1H, dt), 3,60 (1H, dt), 3,75 (1H, dd), 3,80–3,93 (3H, m), 4,01–4,08 (1H, dd), 4,15 (1H, d), 4,40 (3H, s), 6,40 (1H, s), 6,62 (2H, d), 7,01 (1H, tt), 7,32–7,38 (2H, m), 7,85 (2H, d).

Espectro LCMS: MH^+ 461, tiempo de retención 2,46 min.

La preparación de 2-cloro-4-[3,5-difluorofenil)sulfonylmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina se describió anteriormente.

Ejemplo 68:

1-[4-[4-(2-Ciclohexilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-ciclopropilurea



A una disolución de ciclopropilamina (53 mg, 0,93 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió trietilamina (0,09 ml, 0,64 mmoles) seguido de *N*-[4-[4-(2-ciclohexilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo (118 mg, 0,20 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta 50°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con DMF adicional (1 ml) antes de purificar la mezcla de reacción bruta mediante HPLC preparativa, usando mezclas polares decrecientes de agua (que contiene una disolución ac. al 1% de amoniaco) y acetonitrilo como eluyentes, para dar el material deseado como un sólido blanco (75 mg).

5

Espectro RMN: RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,00–1,19 (3H, m), 1,22 (3H, d), 1,24–1,37 (2H, m), 1,47–1,53 (1H, m), 1,64–1,82 (10H, m), 2,53–2,59 (1H, m), 3,20 (1H, td), 3,50 (1H, td), 3,65 (1H, dd), 3,71–3,78 (2H, m), 3,98 (1H, dd), 4,23 (1H, d), 4,56–4,62 (1H, m), 6,44 (1H, d), 6,75 (1H, s), 7,52 (2H, d), 8,25 (2H, d), 8,55 (1H, s).

10

Espectro LCMS: MH+ 542, tiempo de retención 2,37 min.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a partir de *N*-[4-[4-(2-ciclohexilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo o *N*-[4-[4-(ciclohexilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo y la amina apropiada.

15

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)
68a		3-cyclobutyl-1-[4-[4-(2-cyclohexylsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-il]pyrimidin-2-il]phenyl]urea	556	2,59
68b		3-[4-[4-(2-cyclohexylsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-il]pyrimidin-2-il]phenyl]-1-ethyl-urea	530	2,35
68c		1-[4-[4-(2-cyclohexylsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-il]pyrimidin-2-il]phenyl]-3-(2-dimethylaminoethyl)urea	573	2,26
68d		1-[4-[4-(2-cyclohexylsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-il]pyrimidin-2-il]phenyl]-3-(2-hydroxyethyl)urea	546	1,99
68e		1-[4-[4-(2-cyclohexylsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-methylmorpholin-4-il]pyrimidin-2-il]phenyl]-3-methyl-urea	516	2,19

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
68f		3-ciclobutil-1-[4-[4-(ciclohexilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	529	2,57
68g		3-[4-[4-(ciclohexilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-1-etil-urea	503	2,32
68h		1-[4-[4-(ciclohexilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-dimethylaminoethyl)urea	545	2,25

Ejemplo 68a: RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,02–1,18 (3H, m), 1,22 (3H, d), 1,25–1,35 (2H, m), 1,47–1,53 (1H, m), 1,57–1,91 (14H, m), 2,18–2,25 (2H, m), 3,20 (1H, td), 3,50 (1H, td), 3,65 (1H, dd), 3,70–3,78 (2H, m), 3,98 (1H, dd), 4,11–4,26 (2H, m), 4,55–4,61 (1H, m), 6,48 (1H, d), 6,75 (1H, s), 7,49 (2H, d), 8,24 (2H, d), 8,58 (1H, s).

5 **Ejemplo 68b:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99–1,17 (6H, m), 1,22 (3H, d), 1,25–1,36 (2H, m), 1,47–1,53 (1H, m), 1,64–1,84 (10H, m), 3,10–3,16 (2H, m), 3,20 (1H, td), 3,50 (1H, td), 3,65 (1H, dd), 3,71–3,78 (2H, m), 3,98 (1H, dd), 4,23 (1H, d), 4,55–4,62 (1H, m), 6,17 (1H, t), 6,75 (1H, s), 7,51 (2H, d), 8,25 (2H, d), 8,68 (1H, s).

10 **Ejemplo 68c:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99–1,19 (3H, m), 1,22 (3H, d), 1,25–1,37 (2H, m), 1,48–1,53 (1H, m), 1,64–1,84 (10H, m), 2,18 (6H, s), 2,34 (2H, t), 3,17–3,24 (3H, m), 3,50 (1H, td), 3,65 (1H, dd), 3,70–3,78 (2H, m), 3,98 (1H, dd), 4,23 (1H, d), 4,56–4,62 (1H, m), 6,17 (1H, t), 6,75 (1H, s), 7,50 (2H, d), 8,25 (2H, d), 8,91 (1H, s).

Ejemplo 68d: RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99–1,18 (3H, m), 1,22 (3H, d), 1,25–1,37 (2H, m), 1,47–1,53 (1H, m), 1,63–1,84 (10H, m), 3,16–3,24 (3H, m), 3,44–3,53 (3H, m), 3,65 (1H, dd), 3,70–3,78 (2H, m), 3,98 (1H, dd), 4,23 (1H, d), 4,56–4,63 (1H, m), 4,73 (1H, t), 6,26 (1H, t), 6,75 (1H, s), 7,50 (2H, d), 8,25 (2H, d), 8,82 (1H, s).

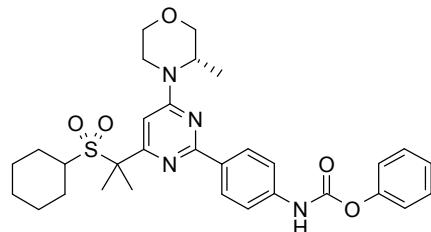
15 **Ejemplo 68e:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,00–1,18 (3H, m), 1,22 (3H, d), 1,25–1,36 (2H, m), 1,47–1,52 (1H, m), 1,64–1,84 (10H, m), 2,66 (3H, d), 3,20 (1H, td), 3,50 (1H, td), 3,65 (1H, dd), 3,71–3,78 (2H, m), 3,98 (1H, dd), 4,23 (1H, d), 4,56–4,61 (1H, m), 6,08 (1H, q), 6,75 (1H, s), 7,52 (2H, d), 8,25 (2H, d), 8,76 (1H, s).

20 **Ejemplo 68f:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,18–1,31 (6H, m), 1,41–1,49 (2H, m), 1,57–1,69 (3H, m), 1,82–1,92 (4H, m), 2,18–2,28 (4H, m), 3,22 (1H, td), 3,34 (1H, tt), 3,50 (1H, td), 3,65 (1H, dd), 3,78 (1H, d), 3,99 (1H, dd), 4,09–4,22 (2H, m), 4,40–4,51 (3H, m), 6,48 (1H, d), 6,77 (1H, s), 7,48 (2H, d), 8,19 (2H, d), 8,58 (1H, s).

Ejemplo 68g: RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (3H, t), 1,15–1,33 (6H, m), 1,39–1,50 (2H, m), 1,65–1,71 (1H, m), 1,86–1,92 (2H, m), 2,21–2,28 (2H, m), 3,09–3,16 (2H, m), 3,22 (1H, td), 3,34 (1H, tt), 3,50 (1H, td), 3,65 (1H, dd), 3,78 (1H, d), 3,99 (1H, dd), 4,13–4,21 (1H, m), 4,40–4,51 (3H, m), 6,18 (1H, t), 6,77 (1H, s), 7,50 (2H, d), 8,20 (2H, d), 8,68 (1H, s).

25 **Ejemplo 68h:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16–1,33 (6H, m), 1,39–1,50 (2H, m), 1,65–1,71 (1H, m), 1,86–1,92 (2H, m), 2,18 (6H, s), 2,21–2,27 (2H, m), 2,34 (2H, t), 3,17–3,26 (3H, m), 3,34 (1H, tt), 3,50 (1H, td), 3,65 (1H, dd), 3,78 (1H, d), 3,99 (1H, dd), 4,14–4,21 (1H, m), 4,40–4,51 (3H, m), 6,18 (1H, t), 6,77 (1H, s), 7,49 (2H, d), 8,20 (2H, d), 8,90 (1H, s).

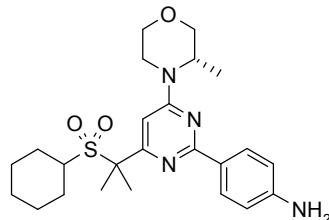
30 A continuación se describe la preparación de *N*-[4-[4-(2-ciclohexilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo.

N-[4-[4-(2-Ciclohexilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo

A una disolución de 4-[4-(2-ciclohexilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina (1,1 g, 2,40 mmoles) en 1,4-dioxano (12 ml) se añadió bicarbonato de sodio (0,302 g, 3,60 mmoles). Después se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,316 ml, 2,52 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a RT durante 3 horas. La mezcla resultante se evaporó hasta sequedad, y el residuo se repartió entre agua (10 ml) y DCM (10 ml). La capa orgánica se separó y se evaporó hasta sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico para dar el material deseado como un sólido (1,328 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99–1,18 (3H, m), 1,20–1,37 (5H, m), 1,46–1,52 (1H, m), 1,63–1,83 (10H, m), 3,21 (1H, td), 3,51 (1H, td), 3,65 (1H, dd), 3,69–3,79 (3H, m), 3,98 (1H, dd), 4,21–4,28 (1H, m), 4,56–4,64 (1H, m), 7,24–7,30 (3H, m), 7,45 (2H, t), 7,65 (2H, d), 8,36 (2H, d), 10,43 (1H, s).

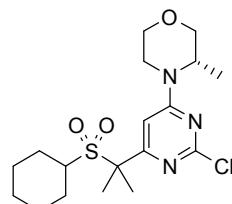
Espectro LCMS: MH+ 579, tiempo de retención 3,11 min.

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

Una mezcla de 2-cloro-4-(2-ciclohexilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (1,18 g, 2,94 mmoles), disolución acuosa 2M de carbonato de sodio (5,5 ml, 11,00 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,907 g, 4,14 mmoles) en una mezcla de DMF (5 ml), agua (12,50 ml), etanol (5,00 ml) y DME (5,00 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos antes de tratarla con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,111 g, 0,16 mmoles). La mezcla agitada se calentó hasta 80°C y se agitó en nitrógeno durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para proporcionar el producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 25 a 75% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado (1,130 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99–1,23 (6H, m), 1,25–1,36 (2H, m), 1,47–1,53 (1H, m), 1,65–1,83 (10H, m), 3,18 (1H, td), 3,49 (1H, td), 3,64 (1H, dd), 3,73–3,81 (2H, m), 3,97 (1H, dd), 4,19 (1H, d), 4,52–4,58 (1H, m), 5,54–5,57 (2H, m), 6,62 (2H, d), 6,64 (1H, s), 8,08 (2H, d).

Espectro LCMS: MH+ 459, tiempo de retención 2,56 min.

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

30

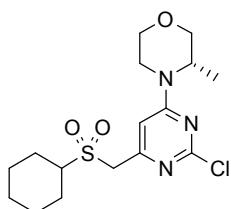
Una disolución enfriada (baño de hielo/agua) de 2-cloro-4-(ciclohexilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (1,26 g, 3,37 mmoles) en DMF (16 ml) se trató con *terc*-butóxido de sodio (0,324 g, 3,37 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos. Después se añadió yodometano (0,210 ml, 3,37 mmoles), y la mezcla se

agitó a 0°C durante unos 10 minutos adicionales. Después se añadió *terc*-butóxido de sodio adicional (0,324 g, 3,37 mmoles), y la agitación se continuó durante unos 5 minutos adicionales antes de la adición de más yodometano (0,210 ml, 3,37 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante unos 15 minutos adicionales. Después el baño de enfriamiento se retiró, y la reacción se dejó calentar, con agitación hasta RT. Se añadió agua (75 ml) a la mezcla de reacción, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración por succión, se lavó con más agua (40 ml) y se secó para proporcionar el material deseado (1,180 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04–1,15 (1H, m), 1,19–1,37 (7H, m), 1,54–1,60 (1H, m), 1,69 (6H, s), 1,70–1,80 (4H, m), 3,17–3,25 (1H, m), 3,45 (1H, td), 3,52–3,62 (2H, m), 3,72 (1H, d), 3,94 (1H, dd), 4,07 (1H, d), 4,39–4,48 (1H, m), 6,89 (1H, s).

10 Espectro LCMS: MH⁺ 402, tiempo de retención 2,72 min.

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

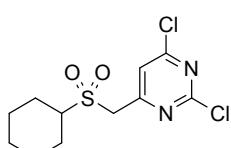


A una disolución enfriada (baño de hielo/agua) de 2,4-dicloro-6-(ciclohexilsulfonilmetil)pirimidina (1,65 g, 5,34 mmoles) en DCM (25 ml) se añadió trietilamina (0,820 ml, 5,88 mmoles). La disolución resultante se trató, gota a gota durante 8 minutos, con una disolución de (3S)-3-metilmorfolina (609 mg, 6,02 mmoles) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a 6°C durante 30 minutos. El baño de enfriamiento se retiró después, y la mezcla de reacción se dejó agitar toda la noche. Después se añadió agua (25 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Despues la capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar un aceite marrón bruto, el cual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 25 a 75% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado (1,440 g).

15 Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15–1,45 (8H, m), 1,63–1,68 (1H, m), 1,81–1,87 (2H, m), 2,11–2,17 (2H, m), 3,15–3,25 (2H, m), 3,45 (1H, td), 3,60 (1H, dd), 3,73 (1H, d), 3,92–4,01 (2H, m), 4,30 (1H, br s), 4,39 (2H, s), 6,90 (1H, s).

Espectro LCMS: MH⁺ 374, tiempo de retención 2,24 min.

25 2,4-Dicloro-6-(ciclohexilsulfonilmetil)pirimidina

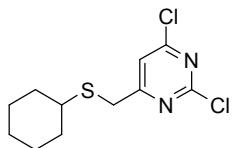


A una disolución agitada de 2,4-dicloro-6-(ciclohexilsulfanilmetil)pirimidina (1,53 g, 5,52 mmoles) en DCM (28 ml) se añadió, en porciones, ácido 3-cloroperoxibenzoico (3,09 g, 13,80 mmoles) durante un período de 20 minutos en nitrógeno, para controlar la temperatura por debajo de 28°C. La suspensión resultante se agitó a RT durante 3 horas, después se añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (40 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Despues la capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se evaporó hasta sequedad. El sólido resultante se volvió a disolver en DCM (40 ml) y se añadió una saturada acuosa disolución de hidrogenocarbonato de sodio (40 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de separar la capa orgánica, secar (sobre MgSO_4) y evaporar para proporcionar el material deseado (1,650 g).

30 Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,12–1,46 (5H, m), 1,61–1,69 (1H, m), 1,80–1,88 (2H, m), 2,10–2,17 (2H, m), 3,22 (1H, tt), 4,73 (2H, s), 7,85 (1H, s).

Espectro LCMS: M-H⁻ 307, tiempo de retención 2,26 min.

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

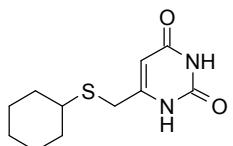


Una suspensión de 6-(ciclohexilsulfanilmetil)-1H-pirimidin-2,4-diona (3,6 g, 14,98 mmoles) en oxicloruro de fósforo (15 ml, 160,93 mmoles) se calentó hasta 100°C, durante un período de 15 minutos. La disolución naranja oscura resultante se agitó a 100°C durante 7 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió antes de evaporarla para obtener un aceite marrón viscoso el cual se repartió entre DCM (20 ml) y agua con hielo (20 ml). Después se añadió cuidadosamente y en porciones hidrogenocarbonato de sodio sólido, durante 30 minutos para controlar la efervescencia. Se añadieron alícuotas adicionales de agua (30 ml) y DCM durante la adición. Una vez que la efervescencia hubo cesado y el pH se hubo ajustado a 8, la mezcla se transfirió a un embudo de separación, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM (2 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para proporcionar el producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 10 a 40% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado (1,60 g).

Espectro RMN: RMN 1H (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 1,18–1,31 (5H, m), 1,51–1,58 (1H, m), 1,63–1,71 (2H, m), 1,86–1,93 (2H, m), 2,70–2,77 (1H, m), 3,85 (2H, s), 7,81 (1H, s).

Espectro LCMS: M-H- 275, tiempo de retención 3,04 min.

6-(Ciclohexilsulfanilmetil)-1H-pirimidin-2,4-diona



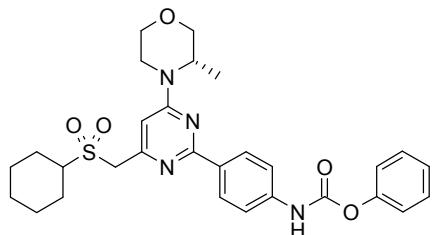
Una disolución de ciclohexanotiol (10 ml, 81,74 mmoles) en DMF (150 ml) se trató con 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (14 ml, 93,80 mmoles). La disolución resultante se agitó a RT durante 20 minutos. Después se añadió, en porciones, durante un período de 30 minutos 6-(clorometil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (10 g, 62,28 mmoles) en nitrógeno, para mantener la temperatura interna por debajo de 35°C. La disolución resultante se agitó a RT toda la noche. Después la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, y el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y agua (150 ml). Al mezclar se formó un precipitado, éste se eliminó mediante filtración por succión, y se secó a vacío, a 55°C durante 2 horas para proporcionar el material deseado (6,45 g). Se obtuvo material deseado adicional (3,62 g) ajustando el filtrado a pH 2 mediante adición gota a gota de ácido clorhídrico 2M y eliminando el precipitado, lavando el precipitado con agua (100 ml) y secándolo en un horno de vacío.

Espectro RMN: RMN 1H (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 1,16–1,34 (5H, m), 1,51–1,58 (1H, m), 1,63–1,72 (2H, m), 1,87–1,96 (2H, m), 2,65–2,72 (1H, m), 3,41 (2H, s), 5,49 (1H, s), 10,75–10,96 (2H, m).

Espectro LCMS: MH+ 241, tiempo de retención 0,99 min.

A continuación se describe la preparación de *N*-[4-[4-(ciclohexilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo.

N-[4-[4-(Ciclohexilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo



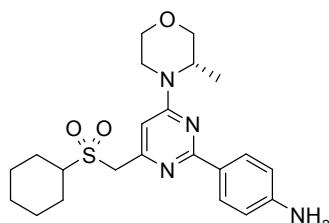
Se añadió bicarbonato de sodio (113 mg, 1,35 mmoles) a una disolución de 4-[4-(ciclohexilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina (370 mg, 0,86 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadió gota a gota cloruro de fenilo (0,124 ml, 0,99 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a RT durante 5 horas. La mezcla resultante se evaporó hasta sequedad, y el residuo se repartió entre DCM (5 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se

separó y se evaporó hasta sequedad. El residuo bruto se trituró con éter dietílico para dar el material deseado (429 mg).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16–1,33 (6H, m), 1,40–1,50 (2H, m), 1,64–1,70 (1H, m), 1,85–1,92 (2H, m), 2,21–2,28 (2H, m), 3,19–3,36 (2H, m), 3,50 (1H, td), 3,65 (1H, dd), 3,78 (1H, d), 3,99 (1H, dd), 4,16–4,23 (1H, m), 4,43–4,52 (3H, m), 6,81 (1H, s), 7,24–7,30 (3H, m), 7,43–7,47 (2H, m), 7,63 (2H, d), 8,30 (2H, d), 10,44 (1H, s).

Espectro LCMS: MH+ 551, tiempo de retención 2,88 min.

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



Una mezcla de 2-cloro-4-(ciclohexilsulfonilmethyl)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (437 mg, 1,17 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (381 mg, 1,74 mmoles) y disolución acuosa 2M de carbonato de sodio (0,60 ml, 1,20 mmoles) en una mezcla de DMF (2 ml), etanol (2 ml), agua (5 ml) y DME (2 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de la adición de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (41,0 mg, 0,06 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C, en nitrógeno, y se agitó durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, y la acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto bruto, el cual se purificó mediante chromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 25 a 75% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado (402 mg).

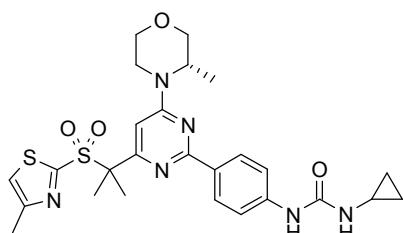
Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,16–1,32 (6H, m), 1,38–1,50 (2H, m), 1,64–1,70 (1H, m), 1,85–1,92 (2H, m), 2,20–2,27 (2H, m), 3,19 (1H, td), 3,31–3,40 (1H, m), 3,48 (1H, td), 3,64 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,10–4,18 (1H, m), 4,38 (2H, s), 4,40–4,48 (1H, m), 5,57 (2H, s), 6,61 (2H, d), 6,66 (1H, s), 8,04 (2H, d).

Espectro LCMS: MH+ 431, tiempo de retención 2,33 min.

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

Ejemplo 69:

3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]propan-2-il]pirimidin-2-il]fenil]urea



Se añadió a ciclopripilamina (53 mg, 0,93 mmoles) una disolución de N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]propan-2-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo (54 mg, 0,09 mmoles) en DMA (2 ml) y trietilamina (0,045 ml, 0,32 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta 50°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en agua (30 ml). El precipitado resultante se recogió mediante filtración por succión y se secó por succión para proporcionar el producto bruto, el cual se purificó mediante chromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 25 a 75% de acetato de etilo en isohexano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron hasta sequedad, se trituraron con isohexano/éter dietílico y se secaron a vacío, a 50°C, durante 1 hora para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (38 mg).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 0,40–0,44 (2H, m), 0,63–0,67 (2H, m), 1,21 (3H, d), 1,92 (6H, s), 2,42 (3H, s), 2,53–2,59 (1H, m), 3,16 (1H, td), 3,49 (1H, td), 3,64 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,13–4,20 (1H, m), 4,52–4,58 (1H, m), 6,40–6,42 (1H, m), 6,69 (1H, s), 7,42 (2H, d), 7,68 (1H, d), 7,87 (2H, d), 8,51 (1H, s)

Espectro LCMS: MH+ 557, tiempo de retención 2,33 min.

- 5 Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a partir de *N*-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]propan-2-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo o *N*-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]metil]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH+	Tiempo de retención (min.)
69a		3-ciclobutil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]propan-2-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	571	2,53
69b		3-ethyl-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]propan-2-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	545	2,3
69c		3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]propan-2-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	588	2,44
69d		3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]propan-2-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	561	1,99
69e		3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]propan-2-il]pirimidin-2-il]fenil]urea	531	2,15
69f		3-ciclobutil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]metil]pirimidin-2-il]fenil]urea	543	2,28

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH ⁺	Tiempo de retención (min.)
69g		3-ethyl-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonilmetil]pirimidin-2-il]fenil]urea	517	2,04
69h		3-(2-dimethylaminoethyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonilmetil]pirimidin-2-il]fenil]urea	560	2,14

Ejemplo 69a: RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (3H, d), 1,57–1,68 (2H, m), 1,80–1,92 (2H, m), 1,92 (6H, s), 2,18–2,25 (2H, m), 2,41–2,42 (3H, m), 3,16 (1H, td), 3,49 (1H, td), 3,64 (1H, dd), 3,76 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,11–4,19 (2H, m), 4,51–4,58 (1H, m), 6,44 (1H, d), 6,69 (1H, s), 7,39 (2H, d), 7,68 (1H, d), 7,87 (2H, d), 8,53 (1H, s).

5 **Ejemplo 69b:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,07 (3H, t), 1,21 (3H, d), 1,92 (6H, s), 2,41–2,42 (3H, m), 3,09–3,20 (3H, m), 3,49 (1H, td), 3,64 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,14–4,19 (1H, m), 4,52–4,58 (1H, m), 6,14 (1H, t), 6,69 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,68 (1H, d), 7,87 (2H, d), 8,63 (1H, s).

10 **Ejemplo 69c:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (3H, d), 1,92 (6H, s), 2,20 (6H, s), 2,33–2,40 (2H, m), 2,42 (3H, s), 3,12–3,22 (3H, m), 3,49 (1H, td), 3,64 (1H, dd), 3,76 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,16 (1H, d), 4,51–4,57 (1H, m), 6,15 (1H, t), 6,69 (1H, s), 7,40 (2H, d), 7,68 (1H, s), 7,87 (2H, d), 8,87 (1H, s).

15 **Ejemplo 69d:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (3H, d), 1,92 (6H, s), 2,41 (3H, s), 3,13–3,21 (3H, m), 3,44–3,52 (3H, m), 3,64 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,13–4,19 (1H, m), 4,52–4,57 (1H, m), 4,72 (1H, t), 6,24 (1H, t), 6,69 (1H, s), 7,40 (2H, d), 7,68 (1H, s), 7,87 (2H, d), 8,78 (1H, s).

20 **Ejemplo 69e:** RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,21 (3H, d), 1,92 (6H, s), 2,41–2,42 (3H, m), 2,66 (3H, d), 3,12–3,20 (1H, m), 3,49 (1H, td), 3,64 (1H, dd), 3,76 (1H, d), 3,97 (1H, dd), 4,13–4,19 (1H, m), 4,51–4,57 (1H, m), 6,05 (1H, q), 6,69 (1H, s), 7,42 (2H, d), 7,68 (1H, d), 7,87 (2H, d), 8,72 (1H, s).

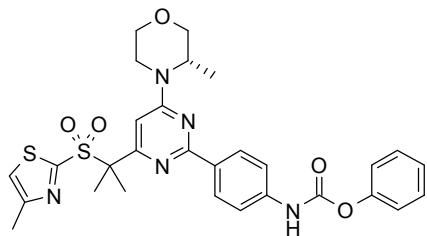
Ejemplo 69f: Ningún Espectro RMN

Ejemplo 69g: Ningún Espectro RMN

Ejemplo 69h: Ningún Espectro RMN

25 A continuación se describe la preparación de *N*-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]propan-2-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo.

N-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]propan-2-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo



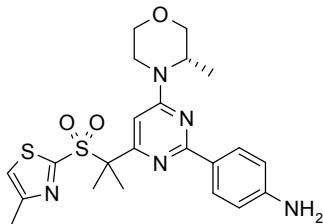
25 A una disolución de 4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]propan-2-il]pirimidin-2-il]janilina (340 mg, 0,72 mmoles) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió bicarbonato de sodio (90 mg, 1,08 mmoles). Después se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,104 ml, 0,83 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a RT durante 6 horas. Después la mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se repartió entre DCM (5 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo de nuevo con más DCM (5 ml). Las capas orgánicas combinadas

se combinaron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar una goma ámbar, la cual se absorbió en éter dietílico (5 ml) y se trituró con tratamiento con ultrasonidos. El sólido resultante se recogió mediante filtración por succión y se secó para proporcionar el material deseado (334 mg).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (3H, d), 1,93 (6H, s), 2,41 (3H, s), 3,17 (1H, td), 3,49 (1H, td), 3,64 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,98 (1H, dd), 4,15–4,22 (1H, m), 4,53–4,59 (1H, m), 6,73 (1H, s), 7,24–7,30 (3H, m), 7,45 (2H, t), 7,55 (2H, d), 7,68 (1H, m), 7,97 (2H, d), 10,39 (1H, s).

Espectro LCMS: MH+ 594, tiempo de retención 2,91 min.

4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]propan-2-il]pirimidin-2-il]anilina

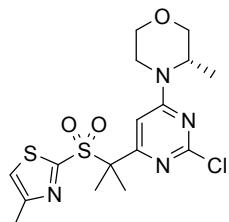


Una mezcla de 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]propan-2-il]pirimidina (480 mg, 1,15 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (378 mg, 1,73 mmoles) y disolución acuosa 2M de carbonato de sodio (2,8 ml, 5,60 mmoles) en una mezcla de DMF (2 ml), 1,2-dimetoxietano (2 ml), etanol (2 ml) y agua (5 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos antes de la adición de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (54 mg, 0,08 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 85°C y se agitó a esa temperatura, en nitrógeno, durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 25 a 75% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado (367 mg).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (3H, d), 1,90 (6H, s), 2,43 (3H, s), 3,13 (1H, td), 3,48 (1H, td), 3,63 (1H, dd), 3,75 (1H, d), 3,96 (1H, dd), 4,09–4,15 (1H, m), 4,47–4,54 (1H, m), 5,50 (2H, s), 6,52 (1H, d), 6,58 (2H, s), 7,68–7,72 (3H, m).

Espectro LCMS: MH+ 474, tiempo de retención 2,31 min.

2-Cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]propan-2-il]pirimidina

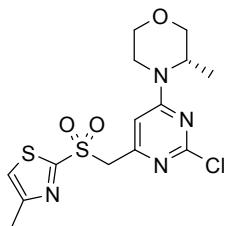


A una disolución enfriada (baño de hielo/agua) de 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonilmetil]pirimidina (612 mg, 1,57 mmoles) en DMF (8 ml) se añadió terc-butóxido de sodio (157 mg, 1,63 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 minutos en nitrógeno, antes de la adición de yodometano (0,100 ml, 1,61 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar, en el baño de enfriamiento, durante unos 10 minutos adicionales antes de la adición de más terc-butóxido de sodio (157 mg, 1,63 mmoles). Despues de unos 5 minutos adicionales de agitación se añadió más yodometano (0,100 ml, 1,61 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó, en nitrógeno, en el baño de enfriamiento durante 20 minutos. Despues se retiró el baño de enfriamiento y la agitación se continuó durante unas 2 horas adicionales. Despues se añadió agua (25 ml), y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó a vacío, a 50°C, durante 2 horas para proporcionar el material deseado (487 mg).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (3H, d), 1,79 (6H, d), 2,46 (3H, s), 3,15 (1H, td), 3,43 (1H, td), 3,58 (1H, dd), 3,72 (1H, d), 3,93 (1H, dd), 3,96–4,03 (1H, m), 4,35–4,44 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,89 (1H, s).

Espectro LCMS: MH+ 417, tiempo de retención 2,28 min.

2-Cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonilmetil]pirimidina



A una disolución enfriada (baño de hielo/agua) de 2,4-dicloro-6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonilmetil]pirimidina (901 mg, 2,78 mmoles) en DCM (12 ml) se añadió trietilamina (0,45 ml, 3,23 mmoles). La disolución resultante se trató gota a gota durante 3 minutos, con una disolución de (3S)-3-metilmorfolina (319 mg, 3,15 mmoles) en DCM (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó en nitrógeno durante 24 horas, dejándose calentar la reacción hasta RT. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 minutos. Después la capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar el producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 25 a 75% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado (615 mg).

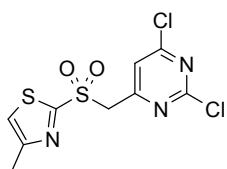
5

Espectro RMN: RMN 1H (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 1,18 (3H, d), 2,49 (3H, s), 3,18 (1H, td), 3,43 (1H, td), 3,58 (1H, dd), 3,72 (1H, d), 3,86–3,96 (2H, m), 4,16–4,28 (1H, m), 4,82 (2H, s), 6,80 (1H, s), 7,89 (1H, d).

10

Espectro LCMS: MH+ 389, tiempo de retención 1,89 min.

2,4-Dicloro-6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanilmetil]pirimidina



15

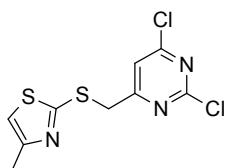
20

A una disolución enfriada (baño de hielo/agua) de 2,4-dicloro-6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanilmetil]pirimidina (867 mg, 2,97 mmoles) en DCM (15 ml) se añadió en porciones, durante 10 minutos, ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,42 g, 6,34 mmoles). La suspensión resultante se agitó en el baño de enfriamiento durante 15 minutos. El baño de enfriamiento se retiró después, y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 22 horas. La reacción no se terminó, y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico adicional (162 mg, 0,72 mmoles), y la mezcla se agitó durante una hora adicional. Se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado (912 mg).

Espectro RMN: RMN 1H (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 2,48 (3H, d), 5,19 (2H, s), 7,84 (1H, s), 7,94–7,95 (1H, m).

Espectro LCMS: M-H- 322, tiempo de retención 1,47 min.

2,4-Dicloro-6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]pirimidina



25

30

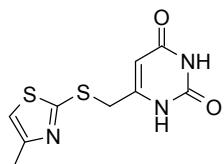
35

Una suspensión de 6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanilmetil]-1*H*-pirimidin-2,4-diona (1,4 g, 5,48 mmoles) en oxicloruro de fósforo (6 ml, 64,37 mmoles) se calentó hasta 100°C y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió antes de evaporarse, y el residuo se repartió entre DCM (30 ml) y agua con hielo (30 ml). Después se añadió cuidadosamente y en porciones durante 30 minutos hidrogenocarbonato de sodio, controlando la efervescencia. Una vez que la efervescencia hubo cesado y el pH se hubo ajustado a 8, la mezcla se trató con más DCM (30 ml) y agua (20 ml), se transfirió a un embudo de separación, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM adicional (2 x 25 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 10 a 20% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado (0,90 g).

Espectro RMN: RMN 1H (400,132 MHz, DMSO- d_6) δ 2,31 (3H, d), 4,55 (2H, s), 7,23–7,24 (1H, m), 7,83 (1H, s).

Especro LCMS: MH+ 292, tiempo de retención 2,33 min.

6-[*(4-Metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanilmethyl*]–1*H*–pirimidin–2,4–diona



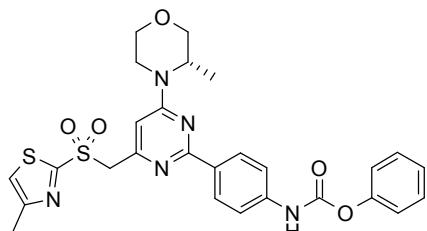
5 A una disolución de 4–metiltiazol–2–tiol (1,01 g, 7,70 mmoles) en DMF (15 ml) se añadió 1,8–diazabiciclo[5,4,0]undec–7–eno (1,4 ml, 9,38 mmoles). La disolución resultante se agitó a RT durante 30 minutos. Despues se añadió en porciones, durante un período de 10 minutos, 6–(clorometil)pirimidin–2,4(1H,3H)–diona (1 g, 6,23 mmoles) en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a RT durante 19 horas. Despues la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, y el residuo se repartió entre DCM (20 ml) y agua (20 ml). Un precipitado sólido, el cual se recogió por filtración por succión, se lavó con agua (20 ml) y se secó, *a vacío*, a 60°C, durante 2 horas para proporcionar el material deseado (1,07 g, 67 %). Se obtuvo material deseado adicional (0,330 g) ajustando el filtrado a pH 2 con ácido clorhídrico 2M, filtrando el precipitado, lavándolo con agua (20 ml) y secándolo en un horno de vacío.

10 Especro RMN: RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO–d₆) δ 2,34 (3H, d), 4,08 (2H, s), 5,43 (1H, s), 7,27 (1H, m), 11,01 (2H, s).

15 Especro LCMS: MH+ 256, tiempo de retención 0,53 min.

A continuación se describe la preparación de *N*–[4–[4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–[(4–metil–1,3–tiazol–2–il)sulfanilmethyl]pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo.

N–[4–[4–[(3S)–3–Metilmorfolin–4–il]–6–[(4–metil–1,3–tiazol–2–il)sulfanilmethyl]pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo



20

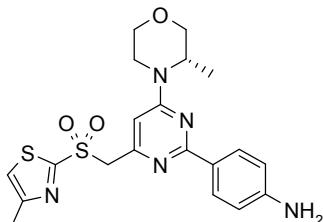
Se añadió cloroformiato de fenilo (0,190 ml, 1,51 mmoles) a 4–[4–[(3S)–3–metilmorfolin–4–il]–6–[(4–metil–1,3–tiazol–2–il)sulfanilmethyl]pirimidin–2–il]anilina (450 mg, 1,01 mmoles), e hidrogenocarbonato de sodio (127 mg, 1,51 mmoles) en dioxano (10 ml) a 5°C en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), y se lavó con agua (125 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto el cual se trituró con una mezcla de éter dietílico e isohexano para proporcionar el material deseado (360 mg).

25 Especro RMN: RMN ¹H (400,132 MHz, DMSO–d₆) δ 1,22 (3H, d), 2,53 (3H, s) [oscurecido por DMSO], 3,20 (1H, td), 3,49 (1H, td), 3,64 (1H, dd), 3,77 (1H, d), 3,98 (1H, dd), 4,15 (1H, d), 4,45 (1H, s), 4,93 (2H, s), 6,77 (1H, s), 7,22–7,32 (3H, m), 7,43–7,47 (2H, m), 7,56 (2H, d), 7,84 (1H, s), 7,97 (2H, d), 10,43 (1H, s).

30

Especro LCMS: MH+ 566, tiempo de retención 2,66 min.

4–[4–[(3S)–3–Metilmorfolin–4–il]–6–[(4–metil–1,3–tiazol–2–il)sulfanilmethyl]pirimidin–2–il]anilina



Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (54,4 mg, 0,08 mmoles) a 2-cloro-4-[*(3S)*-3-metilmorfolin-4-il]-6-[*(4*-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonilmethyl]pirimidina (600 mg, 1,55 mmoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (510 mg, 2,33 mmoles) y carbonato de sodio (5 ml, 10,00 mmoles) en una mezcla de DMF (6 ml), DME (12 ml), etanol (3 ml) y agua (3,5 ml) a RT en nitrógeno. La mezcla de reacción se vació y se volvió a llenar con nitrógeno varias veces, y la mezcla resultante se agitó a 95°C durante 18 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 (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 10 a 70% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado (450 mg).

Espectro RMN: RMN ^1H (400,132 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,19 (3H, d), 2,53 (3H, s), 3,15 (1H, td), 3,47 (1H, td), 3,62 (1H, dd), 3,75 (1H, d), 3,96 (1H, dd), 4,09 (1H, d), 4,40 (1H, s), 4,83 (2H, s), 5,54 (2H, s), 6,52 (2H, d), 6,60 (1H, s), 7,70 (2H, d), 7,81 (1H, s).

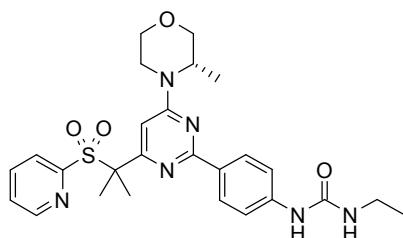
Espectro LCMS: MH^+ 446, tiempo de retención 2,0 min.

La preparación de 2-cloro-4-[*(3S)*-3-metilmorfolin-4-il]-6-[*(4*-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonilmethyl]pirimidina se describió anteriormente.

15

Ejemplo 70:

3-Etil-1-[4-[*(3S)*-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-2-il)sulfonilpropan-2-il]pirimidin-2-ilfenilurea



Una disolución de etilamina 2M en metanol (0,471 ml, 0,94 mmoles) se añadió en una porción *N*-[4-[*(3S)*-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-2-il)sulfonilpropan-2-il]pirimidin-2-ilfenilcarbamato de fenilo (120 mg, 0,21 mmoles) en DMF (2 ml) a RT en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a RT durante 60 minutos. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 7% de metanol en DCM, para dar el material deseado como una espuma blanca (103 mg).

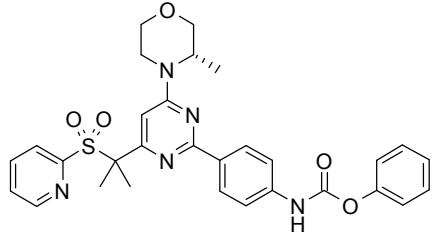
Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,07 (t, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,88 (s, 6H), 3,09–3,21 (m, 3H), 3,45–3,53 (m, 1H), 3,61–3,66 (m, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,95–4,00 (m, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 6,15 (t, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,61–7,66 (m, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,88–7,93 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,74–8,76 (m, 1H).

25

Espectro LCMS: MH^+ 525,56, tiempo de retención 2,14 min.

A continuación se describe la preparación de *N*-[4-[*(3S)*-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-2-il)sulfonilpropan-2-il]pirimidin-2-ilfenilcarbamato de fenilo.

N-[4-[*(3S)*-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-2-il)sulfonilpropan-2-il]pirimidin-2-ilfenilcarbamato de fenilo



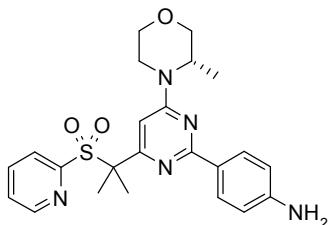
30

Se añadió cloroformiato de fenilo (0,432 ml, 3,44 mmoles) a 4-[*(3S)*-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-2-il)sulfonilpropan-2-il]pirimidin-2-ilanilina (1,3 g, 2,87 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (0,482 g, 5,73 mmoles) en dioxano (20 ml) a RT. La suspensión resultante se agitó a RT durante 1 hora y después la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La disolución orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatógrafió en sílice, eluyendo con 0%–20% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como una película seca amarilla (1,62 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (d, 3H), 1,90 (s, 6H), 3,25 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 4,39–4,46 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,12–7,22 (m, 12H), 7,32 (m, 5H), 7,57 (m, 2H), 7,82 (d, 2H).

Espectro LCMS: MH^+ 574,52, tiempo de retención 2,85 min. (Monitor Ácido).

5 4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidin-2-il]anilina

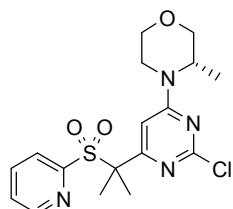


Se suspendieron tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilanilina (0,773 g, 3,53 mmoles) y 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina (1,4 g, 3,53 mmoles) en una mezcla de DME (10 ml), etanol (10,00 ml), DMF (10,00 ml) y agua (10 ml) a RT en nitrógeno. La mezcla se purgó con nitrógeno, y se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,124 g, 0,18 mmoles). La suspensión resultante se agitó a 80°C durante 90 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con acetato de etilo (150 ml), y se lavó con agua (2 x 150 ml) y salmuera saturada (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 40% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como una espuma amarilla (1,210 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (d, 3H), 1,89 (s, 6H), 3,22 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,66–3,80 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 6,46–6,53 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,64 (d, 2H), 8,61 (d, 1H).

Espectro LCMS: MH^+ 454,58, tiempo de retención 1,88 min.

20 2-Cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridin-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina

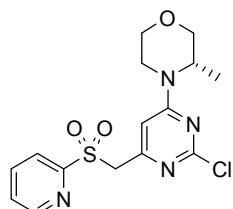


Se añadió yodometano (1,266 ml, 20,33 mmoles) a una disolución de 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridin-2-ilsulfonilmetil)pirimidina (2,5 g, 6,78 mmoles) y *terc*-butóxido de sodio (1,954 g, 20,33 mmoles) en DMF (50 ml) a 0°C en nitrógeno. La disolución se dejó calentar lentamente hasta RT y se agitó a RT durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo, y la disolución se agitó y se separó. Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron (MgSO_4) y se filtraron. El filtrado se evaporó, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 60% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como un aceite amarillo que solidificó al reposar (1,77 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (d, 3H), 1,77 (s, 6H), 3,22 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,89–3,98 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,82 (m, 1H).

Espectro LCMS: MH^+ 397,38, tiempo de retención 2,04 min.

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



Una disolución acuosa al 35% de peróxido de hidrógeno (8,26 ml, 93,53 mmoles) se añadió gota a gota a una disolución agitada de 2-cloro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridin-2-ilsulfanilmetil)pirimidina (10,5 g, 31,17 mmoles), volframato de sodio dihidratado (0,206 g, 0,62 mmoles) y ácido sulfúrico 2N (0,6 ml) en dioxano (300 ml) y después la disolución se calentó hasta 55°C. La disolución se agitó a 55°C durante 4 horas. Se añadió peróxido de hidrógeno adicional (8,26 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 18 horas. Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (5,38 g, 31,17 mmoles), y la mezcla se agitó a RT durante 2 horas. La disolución se diluyó con agua (500 ml) y se enfrió hasta 20°C. Se añadió una disolución al 10% de metabisulfito de sodio para destruir cualquier peróxido restante, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se filtró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 50% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como una goma amarilla (10,5 g).

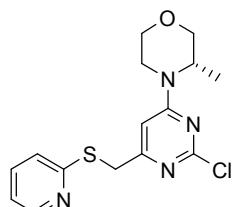
5

10

Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,90–3,98 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,51–7,53 (m, 1H), 7,86–7,95 (m, 2H), 8,72–8,74 (m, 1H)

Espectro LCMS: MH^+ 369,37, tiempo de retención 1,73 min.

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



15

20

25

Se añadió DIPEA (8,77 ml, 50,71 mmoles) a 2-mercaptopiridina (3,80 g, 34,22 mmoles), en DMF (300 ml) a RT en una atmósfera de nitrógeno. La disolución resultante se agitó a RT durante 15 minutos. Se añadió en porciones durante 5 minutos 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (11 g, 31,11 mmoles), y la mezcla se agitó a RT durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se volvió a disolver en DCM (200 ml) y se lavó secuencialmente con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml) y salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 20% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como un aceite de color borceado (10,50 g). La RMN muestra la presencia de 0,6 eq. de ácido m-clorobenzoico. Este material se usó en el paso subsiguiente sin purificación adicional.

Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, CDCl_3) δ 1,23 (d, 3H), 3,17–3,25 (m, 1H), 3,46–3,54 (m, 1H), 3,62–3,67 (m, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,93–4,01 (m, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,29–4,38 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,99–7,02 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,47–7,51 (m, 1H), 8,40–8,42 (m, 1H).

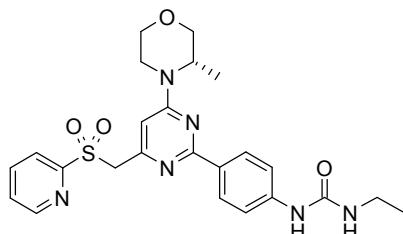
Espectro LCMS: MH^+ 337,48, tiempo de retención 2,19 min.

30

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

Ejemplo 71:

3-Etil-1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridin-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenilurea



35

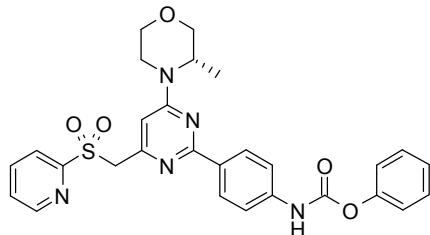
Una disolución 2M de etilamina en metanol (0,495 ml, 0,99 mmoles) se añadió en una porción a una disolución de N-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridin-2-ilsulfonilmetil)pirimidin-2-il]fenilcarbamato de fenilo (120 mg, 0,22 mmoles) en DMF (2 ml) a RT en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a RT durante 60 minutos. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 7% de metanol en DCM, para dar el material deseado como una espuma blanca (83 mg).

Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, DMSO- d_6) δ 1,07 (t, 3H), 1,20 (d, 3H), 3,09–3,22 (m, 3H), 3,44–3,52 (m, 1H), 3,61–3,65 (m, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,95–4,00 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,85 (q, 2H), 6,14 (t, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,79–7,82 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,08–8,13 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,93 (d, 1H).

Espectro LCMS: MH+ 497,49, tiempo de retención 1,66 min.

5 A continuación se describe la preparación de *N*–[4–[4–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(piridin–2–ilsulfonilmetil)pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo.

N–[4–[4–[(3*S*)–3–Metilmorfolin–4–il]–6–(piridin–2–ilsulfonilmetil)pirimidin–2–il]fenil]carbamato de fenilo

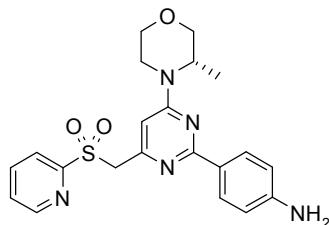


10 Se añadió cloroformiato de fenilo (0,390 ml, 3,10 mmoles) a 4–[4–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(piridin–2–ilsulfonilmetil)pirimidin–2–il]anilina (1,1 g, 2,59 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (0,434 g, 5,17 mmoles) en dioxano (25 ml) a RT. La suspensión resultante se agitó a RT durante 1 hora. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La disolución orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice usando un gradiente de elución de 0%–20% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como una espuma amarilla (1,130 g).

15 Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (d, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,65–3,68 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,95–3,99 (m, 1H), 4,05–4,11 (m, 2H), 4,31–4,38 (m, 1H), 4,63 (q, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,17–7,21 (m, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,48 (m, 1H), 7,75–7,85 (m, 4H), 8,77–8,79 (m, 1H).

Espectro LCMS: MH+ 546,49, tiempo de retención 2,54 min.

4–[4–[(3*S*)–3–Metilmorfolin–4–il]–6–(piridin–2–ilsulfonilmetil)pirimidin–2–il]anilina



20

Se añadió carbonato de sodio (7,32 ml, 14,64 mmoles) a 4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)anilina (0,891 g, 4,07 mmoles) y 2–cloro–4–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(piridin–2–ilsulfonilmetil)pirimidina (1,5 g, 4,07 mmoles) en una mezcla de DME (10 ml), etanol (10,00 ml), DMF (10,00 ml) y agua (10 ml) a RT en nitrógeno. La mezcla se purgó con nitrógeno tres veces, se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)palladio(II) (0,143 g, 0,20 mmoles), y la mezcla se purgó nuevamente con nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 80°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se suspendió en acetato de etilo (150 ml), y se lavó con agua (2 x 150 ml) y salmuera saturada (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 0 a 40% de acetato de etilo en DCM, para dar el material deseado como una espuma amarilla (1,21 g).

25

30 Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, CDCl_3) δ 1,23 (d, 3H), 3,16–3,24 (m, 1H), 3,47–3,55 (m, 1H), 3,63–3,68 (m, 1H), 3,71–3,80 (m, 3H), 3,92–3,98 (m, 1H), 4,02–4,09 (m, 1H), 4,30–4,37 (m, 1H), 4,59 (q, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,48–6,53 (m, 2H), 7,44–7,49 (m, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,73–7,83 (m, 2H), 8,77–8,79 (m, 1H).

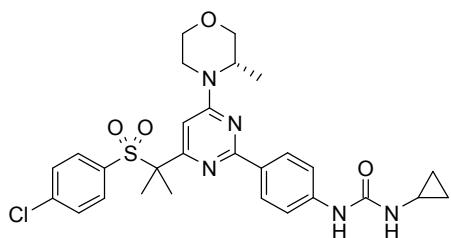
Espectro LCMS: MH+ 426,48, tiempo de retención 1,24 min. (Monitor Ácido).

35

La preparación de 2–cloro–4–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]–6–(piridin–2–ilsulfonilmetil)pirimidina se describió anteriormente.

Ejemplo 72:

1–[4–[4–[2–(4–Clorofenil)sulfonilpropan–2–il]–6–[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]pirimidin–2–il]fenil]–3–ciclopropil–urea



Se añadió ciclopropilamina (0,139 ml, 1,98 mmoles) a *N*-[4-[4-[2-(4-clorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo (150 mg, 0,25 mmoles) en DMF (2 ml). La disolución resultante se agitó a 60°C durante 5 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera saturada (30 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 30 a 60% de acetato de etilo en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad, y el residuo se trituró con éter dietílico para dar el material deseado como un sólido blanco (92 mg).

5

10

Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, CDCl_3) δ 0,70 (2H, s), 0,88 (2H, s), 1,34 (3H, d), 1,86 (6H, s), 2,63 (1H, t), 3,33 (1H, td), 3,63 (1H, td), 3,78 (2H, dd), 3,85 (2H, d), 4,06 (1H, dd), 4,14 (1H, d), 4,49 (1H, d), 4,88 (1H, s), 6,63 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,30 (4H, d), 7,39 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,87 (2H, d).

15

Espectro LCMS: MH^+ 570, 572, tiempo de retención 2,63 min.

Los siguientes compuestos se obtuvieron de manera análoga a partir de *N*-[4-[4-[2-(4-clorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo o *N*-[4-[4-[2-(4-clorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo y la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	NOMBRE	LCMS MH^+	Tiempo de retención (min.)
72a		1-[4-[4-[2-(4-chlorophenyl)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-ciclobutil-urea	584, 586	2,86
72b		1-[4-[4-[2-(4-chlorophenyl)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-metil-urea	544, 546	2,46
72c		1-[4-[4-[2-(4-chlorophenyl)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-etil-urea	558, 560	2,63
72d		1-[4-[4-[2-(4-chlorophenyl)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]-3-(2-dimetilaminoetil)urea	601, 603	2,51

72e		(S)-1-(4-(4-(4-chlorophenylsulfonyl)methyl)-6-(3-metilmorfolin-4-il)pirimidin-2-il)fenil-3-ciclobutilurea	556, 558	2,56
72f		1-[4-[4-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]methyl]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil-3-etyl-urea	530, 532	2,38

Ejemplo 72a: RMN ¹H (399,902 MHz, CDCl3) δ 1,34 (3H, d), 1,72 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,86 (6H, s), 2,39 (2H, m), 3,32 (1H, ddd), 3,63 (1H, ddd), 3,77 (1H, dd), 3,85 (1H, d), 4,06 (1H, dd), 4,14 (1H, d), 4,31 (1H, dtt), 4,49 (1H, br.d), 4,86 (1H, d), 6,29 (1H, s), 6,63 (1H, s), 7,27 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,86 (2H, d).

5 **Ejemplo 72b:** RMN ¹H (399,902 MHz, CDCl3) δ 1,34 (3H, d), 1,86 (6H, s), 2,86 (3H, d), 3,32 (1H, ddd), 3,62 (1H, ddd), 3,77 (1H, dd), 3,84 (1H, d), 4,06 (1H, dd), 4,13 (1H, d), 4,48 (1H, br.d), 4,81 (1H, q), 6,52 (1H, s), 6,62 (1H, s), 7,28 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,87 (2H, d).

10 **Ejemplo 72c:** RMN ¹H (399,902 MHz, CDCl3) δ 1,17 (3H, t), 1,34 (3H, d), 1,86 (6H, s), 3,32 (2H, dq), 3,32 (1H, ddd), 3,62 (1H, ddd), 3,77 (1H, dd), 3,84 (1H, d), 4,06 (1H, dd), 4,13 (1H, d), 4,49 (1H, br.d), 4,78 (1H, t), 6,46 (1H, s), 6,62 (1H, s), 7,28 (2H, d), 7,29 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,86 (2H, d).

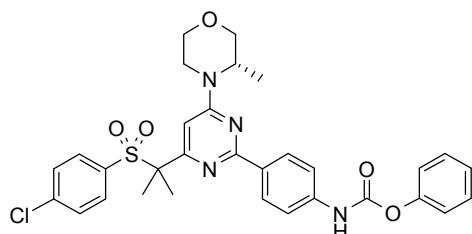
Ejemplo 72d: RMN ¹H (399,90 MHz, CDCl3) δ 1,34 (3H, d), 1,85 (6H, s), 2,32 (6H, s), 2,53 (2H, t), 3,31 (1H, ddd), 3,33 (2H, dt), 3,62 (1H, ddd), 3,77 (1H, dd), 3,84 (1H, d), 4,06 (1H, dd), 4,14 (1H, d), 4,49 (1H, br.d), 5,29 (1H, br.s), 6,61 (1H, s), 7,29 (2H, d), 7,33 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,83 (2H, d), 8,41 (1H, v.br.s).

15 **Ejemplo 72e:** RMN ¹H (399,902 MHz, CDCl3) δ 1,33 (3H, d), 1,71 (2H, m), 1,84 (2H, m), 2,37 (2H, m), 3,30 (1H, ddd), 3,59 (1H, ddd), 3,74 (1H, dd), 3,82 (1H, d), 4,04 (1H, dd), 4,14 (1H, d), 4,30 (2H, dtt), 4,38 (2H, s), 4,39 (1H, d), 4,97 (1H, d), 6,44 (1H, s), 6,49 (1H, s), 7,31 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,70 (2H, d), 7,87 (2H, d).

Ejemplo 72f: RMN ¹H (399,902 MHz, CDCl3) δ 1,17 (3H, t), 1,33 (3H, d), 3,30 (1H, ddd), 3,32 (2H, dq), 3,60 (1H, ddd), 3,74 (1H, dd), 3,83 (1H, d), 4,05 (1H, dd), 4,15 (1H, d), 4,38 (2H, s), 4,42 (1H, br.d), 4,77 (1H, t), 6,44 (1H, s), 6,47 (1H, s), 7,31 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,70 (2H, d), 7,88 (2H, d).

20 A continuación se describe la preparación de *N*-[4-[4-[2-(4-clorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo.

N-[4-[4-[2-(4-clorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo

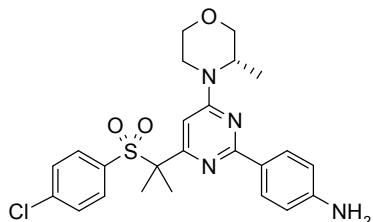


25 Se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,256 ml, 2,04 mmoles) a 4-[4-[2-(4-clorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina (850 mg, 1,85 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (233 mg, 2,78 mmoles) en dioxano (20 ml) a RT. La suspensión resultante se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 30 a 50% de acetato de etilo en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (955 mg).

Especro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (3H, d), 3,32 (1H, ddd), 3,61 (1H, ddd), 3,75 (1H, dd), 3,84 (1H, d), 4,05 (1H, dd), 4,16 (1H, br.d), 4,38 (2H, s), 4,43 (1H, br.d), 6,46 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,21 (2H, d), 7,25 (1H, dd), 7,40 (2H, d), 7,43 (2H, dd), 7,45 (2H, d), 7,70 (2H, d), 7,92 (2H, d)

Especro LCMS: MH⁺ 579, 581, tiempo de retención 2,94 min.

5 **4-[4-[2-(4-Clorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina**

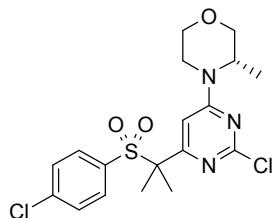


Se añadió carbonato de sodio (2M en agua, 6,69 ml, 13,38 mmoles) a 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,815 g, 3,72 mmoles) y 2-cloro-4-[2-(4-clorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (1,60 g, 3,72 mmoles) en una mezcla de DME (10 ml), etanol (10,00 ml), DMF (10,00 ml) y agua (20 ml) a RT en nitrógeno. La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,130 g, 0,19 mmoles), y la mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno unas tres veces adicionales. La suspensión resultante se agitó en nitrógeno a 80°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (2 x 150 ml) y salmuera saturada (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 30 a 45% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como un sólido blanco (1,502 g).

Especro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (3H, d), 1,84 (6H, s), 3,31 (1H, ddd), 3,62 (1H, ddd), 3,77 (1H, dd), 3,84 (1H, d), 3,86 (2H, s), 4,05 (1H, dd), 4,13 (1H, br.d), 4,48 (1H, br.d), 6,57 (1H, s), 6,60 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,72 (2H, d).

20 Especro LCMS: MH⁺ 487, 489, tiempo de retención 2,64 min.

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

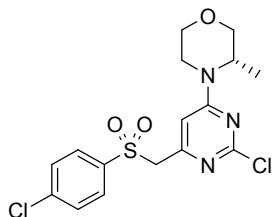


25 Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,310 ml, 4,97 mmoles) a 2-cloro-4-[2-(4-clorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (2,00 g, 4,97 mmoles) y terc-butóxido de sodio (0,478 g, 4,97 mmoles) en DMF (50 ml) a 0°C durante un período de 5 minutos en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se añadió terc-butóxido de sodio (0,478 g, 4,97 mmoles) a 0°C, seguido por yoduro de metilo (0,310 ml, 4,97 mmoles), y la mezcla se agitó durante una hora adicional a 0°C. La mezcla se vertió en agua se agitó rápidamente (700 ml); el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el material deseado como un sólido blanco (1,79 g)

30 Especro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (3H, d), 1,74 (6H, s), 3,30 (1H, ddd), 3,57 (1H, ddd), 3,72 (dd, 1H), 3,81 (1H, d), 4,02 (2H, m), 4,33 (1H, br.s), 6,71 (1H, s), 7,45 (2H, d), 7,50 (2H, d).

Especro LCMS: MH⁺ 430, 432, tiempo de retención 2,68 min.

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



Se añadió en una porción sal sódica del ácido 4-clorobencenosulfínico (5,39 g, 27,15 mmoles) a 2-cloro-4-(yodometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (8,00 g, 22,63 mmoles) en acetonitrilo (400 ml) a RT. La suspensión resultante se agitó a 85°C a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con DCM (400 ml) y se lavó con agua (400 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 25 a 40% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como un sólido blanco (6,90 g).

Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (3H, d), 3,30 (1H, ddd), 3,55 (1H, ddd), 3,70 (1H, dd), 3,80 (1H, d), 4,02 (2H, m), 4,28 (1H, br.s), 4,29 (2H, s), 6,55 (1H, s), 7,51 (2H, d), 7,70 (2H, d).

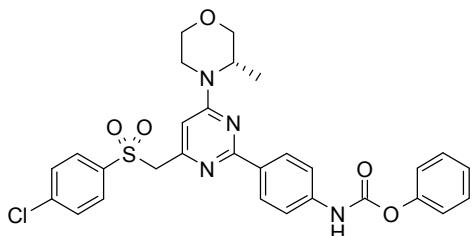
5

Espectro LCMS: MH^+ 402, 404, tiempo de retención 2,26 min.

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

A continuación se describe la preparación de *N*-[4-[4-[(4-clorofenil)sulfonilmethyl]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo.

***N*-[4-[4-[(4-Clorofenil)sulfonilmethyl]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]fenil]carbamato de fenilo**



15

Se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,256 ml, 2,04 mmoles) a 4-[4-[(4-clorofenil)sulfonilmethyl]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina (850 mg, 1,85 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (233 mg, 2,78 mmoles) en dioxano (20 ml) a RT. La suspensión resultante se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 30 a 50% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como un sólido blanco (955 mg).

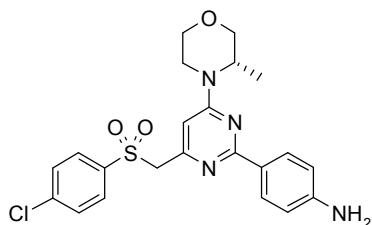
20

Espectro RMN: RMN ^1H (399,902 MHz, CDCl_3) δ 1,34 (3H, d), 3,32 (1H, ddd), 3,61 (1H, ddd), 3,75 (1H, dd), 3,84 (1H, d), 4,05 (1H, dd), 4,16 (1H, br.d), 4,38 (2H, s), 4,43 (1H, br.d), 6,46 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,21 (2H, d), 7,25 (1H, dd), 7,40 (2H, d), 7,43 (2H, dd), 7,45 (2H, d), 7,70 (2H, d), 7,92 (2H, d).

25

Espectro LCMS: MH^+ 579, 581, tiempo de retención 2,94 min.

4-[4-[(4-Clorofenil)sulfonilmethyl]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-il]anilina



30

Se añadió carbonato de sodio (2M en agua, 4,47 ml, 8,95 mmoles) a 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,572 g, 2,61 mmoles) y 2-cloro-4-[4-[(4-clorofenil)sulfonilmethyl]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina (1,00 g, 2,49 mmoles) en una mezcla de DME (6,00 ml), DMF (6,00 ml), etanol (6,00 ml) y agua (14,00 ml) a RT. La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)palladio(II) (0,087 g, 0,120 mmoles), y la mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno unas tres veces adicionales. La suspensión

resultante se agitó en nitrógeno a 80°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución 30 a 60% de acetato de etilo en isohexano, para dar el material deseado como un sólido blanco (0,980 g).

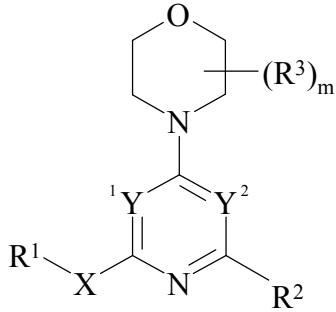
5 Espectro RMN: RMN 1H (399,902 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (3H, d), 3,30 (1H, ddd), 3,60 (1H, ddd), 3,74 (1H, dd), 3,82 (1H, d), 3,87 (2H, s), 4,04 (1H, dd), 4,15 (1H, m), 4,36 (2H, s), 4,42 (1H, br.s), 6,39 (1H, s), 6,62 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,69 (2H, d), 7,73 (2H, d).

Espectro LCMS: MH+ 459, 461, tiempo de retención 2,34 min.

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

¹Y e Y² son independientemente N o CR⁸ con la condición de que uno de ¹Y e Y² es N y el otro es CR⁸;

10 **X** es un grupo enlazador seleccionado 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)NR⁴CR⁶R⁷-, -C(O)NR⁴-, -NR⁴C(O)-, -NR⁴C(O)NR⁵-, -S(O)₂NR⁴- y -NR⁴S(O)₂-;

15 **R¹** es un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, carbociclico, carbocicilílico, alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterocicilílico de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, R⁹ -OR⁹, -SR⁹, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁹, -CO₂R⁹, -CONR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰, -NR⁹COR¹⁰, -NR⁹CO₂R¹⁰, -NR⁹CONR¹⁰R¹⁵, -NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵ y -NR⁹SO₂R¹⁰;

20 **R²** es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico y heterociclico, estando dicho grupo sustituido con -NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ y opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -R¹¹, -OR¹¹, -SR¹¹, -SOR¹¹, -SO₂R¹¹, -COR¹¹, -CO₂R¹¹, -CONR¹¹R¹², -NR¹¹R¹², -NR¹¹COR¹², y -NR¹¹COCONR¹²R¹⁶;

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 alquilo de C₁₋₆;

25 o **R¹** y **R⁴**, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4 a 10 miembros en el que 1, 2 ó 3 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

30 **R⁶** y **R⁷** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro y alquilo de C₁₋₆;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo de C₁₋₆;

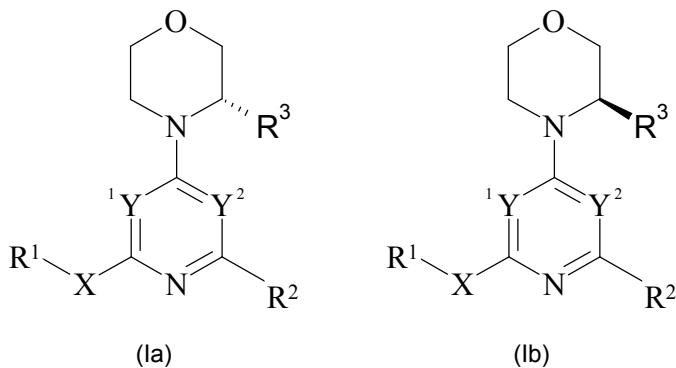
35 **R⁹** y **R¹⁰** son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbocicilílico, alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterocicilílico de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

R¹¹, R¹², R¹⁷ y R¹⁸ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclico, carbociclico-alquilo de C₁₋₆, heterociclico y heterociclico-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆, carbociclo, carbocicil-alquilo de C₁₋₆, heterociclo y heterocicil-alquilo de C₁₋₆, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)-carbamoiilo;

o **R¹⁸** y **R¹⁹**, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros en el que 1 ó 2 átomos de carbono anulares están opcionalmente reemplazados por N, O ó S, y estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, hidroxi-alquilo de C₁₋₆, hidroxi-alcoxi de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, bis(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, bis(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo de C₁₋₆, ciano-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonil-(alquil C₁₋₆)-amino, sulfamoilo, alquil C₁₋₆-sulfamoilo, bis(alquil C₁₋₆)-sulfamoilo, alcanoil C₁₋₆-amino, alcanoil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino, carbamoilo, alquil C₁₋₆-carbamoiilo y bis(alquil C₁₋₆)carbamoiilo.

2. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que R³ es metilo, y

R^1 , R^2 , X , Y^1 y Y^2 son como se define para el compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1.

3. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que Y^1 es CH e Y^2 es N.

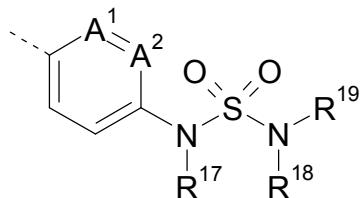
4. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es un grupo enlazador seleccionado de $-NR^4CH_2-$, $-OCH_2-$, $-OCH(CH_3)-$, $-OC(CH_3)_2-$, $-SCH_2-$, $-SCH(CH_3)-$, $-SC(CH_3)_2-$, $-S(O)CH_2-$, $-S(O)CH(CH_3)-$, $-S(O)C(CH_3)_2-$, $-S(O)_2CH_2-$, $-S(O)_2CH(CH_3)-$, $-S(O)_2C(CH_3)_2-$, $-C(O)NR^4-$ y $-NR^4C(O)-$.

5. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4, en el que X es $-S(O)_2C(CH_3)_2^-$.

40 6. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹ es un grupo seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂NMe₂, -CH₂CH₂NC(O)CH₃, -CH₂CONH₂, fenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 4-acetamidofenilo, 4-aminofenilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, oxetan-3-ilo, 2-oxopirolidin-3-ilo, 1-metilimidazol-5-ilmetilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, y 3-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

45

7. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R² es



en la que A¹ y A² se seleccionan de CH o N, con la condición de que al menos uno de A¹ o A² es CH.

5 8. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R¹⁷ es hidrógeno.

9. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que R¹⁸ es hidrógeno.

10 10. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que 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, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, tien-2-ilo, -CH₂(imidazol-2-ilo), -CH₂(imidazol-3-ilo), isoxazol-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, piridinil-2-ilo, pirimidin-2-ilo, y 1H-pirazol-3-ilo.

15 11. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de uno cualquiera de

1-Etil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,

1-(4-metoxifenil)-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,

20 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,

3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-1-propan-2-il-urea,

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

1-[2-fluoro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-(4-fluorofenil)urea,

1-[2-fluoro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,

25 3-(4-fluorofenil)-1-[2-metoxi-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,

3-[2-metoxi-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-1-(4-metoxifenil)urea,

3-(4-fluorofenil)-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]piridina-2-il]urea,

1-ethyl-3-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]piridina-2-il]urea,

N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]azetidina-1-carboxamida,

30 1-(2-metoxietil)-1-metil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,

1,1-dimetil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,

3-[2-metoxi-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-1,1-dimetil-urea,

1-metil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,

3-[2-fluoro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-1-metil-urea,

35 3-[2-fluoro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-1,1-dimetil-urea,

1-[2-Metil-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,

1-ethyl-3-[2-metoxi-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,

- 1-[2-Cloro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,
 1-[3-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,
 1-Metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,
 1-Etil-3-[2-fluoro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 5 N-[2-Fluoro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]azetidina-1-carboxamida,
 3-[2-fluoro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-1-propan-2-il-urea,
 3-[2-metoxi-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-1-metil-urea,
 1-(2-metoxietil)-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-(2-metoxietil)-3-[2-metoxi-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 10 3-[2-Fluoro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-1-(2-metoxietil)-1-metil-urea,
 3-[2-fluoro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-1-(2-metoxietil)urea,
 1-Etil-3-[4-[4-(hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-(Hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,
 15 1-(4-metilfenil)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(4-clorofenil)-1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea,
 1-(3,5-dimetilfenil)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 20 3-[2-(difluorometoxi)fenil]-1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(4-fluorofenil)-1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,
 25 1-(4-metoxifenil)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]-1-pentil-urea,
 3-(3,4-difluorofenil)-1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-ciclohexil-1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-etyl-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 30 3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]-1-propil-urea,
 1-(3-etylfenil)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-furilmetil)-1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-tiofen-2-iletil)urea,
 35 1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]-3-tiofen-2-il-urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]-3-tert-butil-urea,
 N-[2-[[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]carbamoilamino]etyl]acetamida,
 1-(2-dimetilaminoetyl)-1-metil-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-ciclopropil-1-metil-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,

- 1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-metilpropil)urea,
 1-[3-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-propan-2-il-urea,
 3-Etil-1-[3-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[2-Cloro-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-etyl-urea,
 5 3-Metil-1-[2-metil-4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-[4-[4-(Hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-1,1-dimetil-urea,
N-[2-[[6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-2-[4-(fenilcarbamoilamino)fenil]pirimidina-4-il]metilsulfonil]etil]acetamida,
 1-[4-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,
 3-[4-[4-(Cianometilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-1,1-dimetil-urea,
 10 1,1-Dimetil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-[4-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-1,1-dimetil-urea,
N-[2-[[2-[4-(Dimetilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-il]metilsulfonil]etil]acetamida,
 2-[[2-[4-(Dimetilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-il]metilsulfonil]acetamida,
 1-[4-[4-(Hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 15 1-[4-[4-(Ciclohexilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 1-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 1-[4-[4-(4-fluorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
N-[4-[[2-[4-(metilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-il]metilsulfonil]fenil]acetamida,
 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 20 1-[4-[4-(2-hidroxietilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridina-4-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-(Ciclohexilsulfanilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(fenilsulfanilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-(4-fluorofenil)sulfanilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 25 1-[4-[[2-[4-(metilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-il]metilsulfanil]fenil]acetamida,
 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfanilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-(2-hidroxietilsulfanilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(Piridina-4-ilsulfanilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-[4-[4-(Bencenosulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]-1-metil-urea,
 30 3-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]-1-etyl-urea,
 1-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]-3-ciclopropil-urea,
 3-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]-1-(2-dimetilaminoetil)urea,
 3-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]-1-(1-metil-4-piperidil)urea,
 3-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]-1-(2-metoxietil)urea,
 35 3-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-1-etyl-urea,
 1-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-ciclopropil-urea,
 1-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-dimetilaminoetil)urea,

- 1-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(1-metil-4-piperidil)urea,
 1-[4-[4-(bencenosulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-metoxietil)urea,
 3-metil-1-[4-[4-morfolin-4-il-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-etyl-3-[4-[4-morfolin-4-il-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 5 3-ciclopropil-1-[4-[4-morfolin-4-il-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-morfolin-4-il-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(1-metil-4-piperidil)-1-[4-[4-morfolin-4-il-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-metoxietil)-1-[4-[4-morfolin-4-il-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-etyl-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 10 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-(1-metil-4-piperidil)urea,
 3-(2-metoxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Metil-1-[4-[4-(2-metilsulfonilpropan-2-il)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 15 1-etyl-3-[4-[4-(2-metilsulfonilpropan-2-il)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-ciclopropil-1-[4-[4-(2-metilsulfonilpropan-2-il)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-(2-metilsulfonilpropan-2-il)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(1-metil-4-piperidil)-1-[4-[4-(2-metilsulfonilpropan-2-il)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-metoxietil)-1-[4-[4-(2-metilsulfonilpropan-2-il)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 20 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-etyl-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-(1-metil-4-piperidil)urea,
 25 3-(2-metoxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-1)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-(1,2-oxazol-3-il)urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-pirimidina-2-il-urea,
 1-(2,6-dimetilfenil)-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-(6-oxo-1H-piridina-2-il)urea,
 30 3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-1-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)urea,
 3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-1-(5-metil-1,2-oxazol-4-il)urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-(1-metilpirazol-4-il)urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-oxo-1H-piridina-4-il)urea,
 3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-1-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)urea,
 35 1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Metil-I-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]-4-piperidil]urea,
 1-etyl-3-[1-(4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]-4-piperidil]urea,

1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-piridina-2-iletil)urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-(piridina-3-ilmetil)urea,
 3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]urea,
 5 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-(piridina-2-ilmetil)urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-(piridina-4-ilmetil)urea,
 3-[4-metoxifenil]metil]-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea,
 10 3-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-1-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]urea,
 3-[(3-dimetilaminofenil)metil]-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-(1,3-tiazol-5-ilmetil)urea,
 3-metil-1-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]pirazol-3-il]urea,
 1-etyl-3-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]pirazol-3-il]urea,
 3-ciclopropil-1-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]pirazol-3-il]urea,
 15 3-metil-1-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]-4-piperidil]urea,
 1-etyl-3-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]-4-piperidil]urea,
 3-ciclopropil-1-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]-4-piperidil]urea,
 1-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]-4-piperidil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-
 urea,
 20 3-ciclopropil-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]piridina-2-il]urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-(1,2-oxazol-3-il)urea,
 3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-1-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-pirimidina-2-il-urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-(1H-pirazol-3-il)urea,
 25 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,
 3-(6-metoxipiridina-3-il)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(5-fluoropiridina-2-il)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]pirimidina-2-il]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-
 urea,
 30 3-ciclopropil-1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[2,6-difluoro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 3-[2,6-difluoro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-1-etyl-urea,
 3-ciclopropil-1-[2,6-difluoro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-(2,6-difluoro-4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-
 il)metil]urea,
 35 1-etyl-3-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]pirimidina-2-il]urea,
 3-ciclopropil-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]pirimidina-2-il]urea,
 3-metil-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]piridina-2-il]urea,

1-etil-3-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]piridina-2-il]urea,
 3-ciclopropil-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]piridina-2-il]urea,
 3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-1-propil-urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-propan-2-il-urea,
 5 3-ciclobutil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(1-hidroxi-2-metil-propan-2-il)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-(piridina-3-ilmetil)urea,
 3-[2(R)-1-hidroxipropan-2-il]-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(ciclopropilmetyl)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 10 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-(piridina-4-ilmetil)urea,
 3-(3-hidroxipropi1)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-metilpropil)urea,
 3-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 15 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea,
 3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-1-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]urea,
 1-[4-[4-[(35)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-(1-piridina-3-iletil)urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-(1H-pirazol-3-ilmetil)urea,
 20 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-3-il)metil]urea,
 N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]morfoline-4-carboxamida,
 4-hidroxi-N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]piperidina-1-carboxamida,
 3-hidroxi-N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]piperidina-1-carboxamida,
 N-[4-(4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]azetidina-1-carboxamida,
 25 3-hidroxi-N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]azetidina-1-carboxamida,
 1-ciclopropil-1-metil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-metil-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]pirimidina-2-il]urea,
 1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]piridina-2-il]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea,
 3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 30 1-[1-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetyl)pirimidina-2-il]pirazol-3-il]-3-fenil-urea,
 3-(4-metoxifenil)-1-[1-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetyl)pirimidina-2-il]pirazol-3-il]urea,
 3-(4-fluorofenil)-1-[1-[4-[(35)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetyl)pirimidina-2-il]pirazol-3-il]urea,
 N-[Metil-2-[[2-[4-(metilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-il]metilsulfonil]acetamida,
 2-[[2-[4-(metilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-il]metilsulfonil]acetamida,
 35 N-[2-[[2-[4-(metilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-il]metilsulfonil]etil]acetamida,
 N-Metil-2-[[2-[4-(metilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-il]metilsulfanil]acetamida,
 2-[[2-[4-(metilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-il]metilsulfanil]acetamida,

N-[2-[[2-[4-(metilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4 il]metilsulfanil]etil]acetamida,
 1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(morpholin-4-ilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-(fenoximetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[(2-oxopirrolidina-3-il)sulfanilmetil]pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,
 5 1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[(2-oxopirrolidina-3-il)sulfanilmetil]pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,
 1-[4-[4-(Anilinometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,
 1-(4-[4-[(ciclopropilamino)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(1-metil-4-piperidil)amino]metil]pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,
 10 1-[4-[4-[(ciclopropil-metil-amino)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[(1-metil-4-piperidil)oximetil]pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,
 1-[4-[4-(Metoximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-fenil-urea,
 3-Metil-1-[4-[4-[(1-metilimidazol-2-il)sulfanilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-[(2-clorofenil)sulfanilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 15 1-[4-[4-(2-metoxifenil)sulfanilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 1-[4-[4-(1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 1-[4-[4-[(4-aminofenil)sulfanilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2-metilfenil)sulfanilmetil]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridina-2-ilsulfanilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 20 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(1,3-tiazol-2-ilsulfanilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanilmetil]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Metil-1-[4-[4-[(1-metilimidazol-2-il)sulfanilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-[(2-clorofenil)sulfanilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 1-[4-[4-(2-metoxifenil)sulfanilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 25 1-[4-[4-(1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 1-[4-[4-[(4-aminofenil)sulfanilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2-metilfenil)sulfanilmetil]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridina-2-ilsulfanilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(1,3-tiazol-2-ilsulfanilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 30 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanilmetil]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 [4-[4-(Metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]-3-(1,2-oxazol-3-il)urea,
 1-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-(1-metilpirazol-3-il)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 35 3-(1-Hidroxipropan-2-il)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(3-dimetilaminopropil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(3-metoxipropil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,

N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]pirrolidinae-1-carboxamida,
 N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]morfoline-4-carboxamida,
 4-hidroxi-N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]piperidina-1-carboxamida,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-tert-butil-urea,
 5 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-hidroxi-N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]piperidina-1-carboxamida,
 1-(2-dimetilaminoetil)-1-metil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-morfolin-4-iletil)urea,
 10 3-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-ciclopropil-1-metil-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 (3S)-3-metil-N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]morfoline-4-carboxamida,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfoline-4-carbonil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 N-ciclopropil-2-[4-(ciclopropilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxamida,
 15 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(4-metilpiperazine-1-carbonil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-(2-Hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea,
 1-[4-[4-(Hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(1,2-oxazol-3-il)urea,
 N-[2-[(6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-2-[4-(1,2-oxazol-3-ilcarbamoilamino)fenil]pirimidina-4-il]metilsulfonil]etil]acetamida,
 20 1-[4-[4-(2-hidroxietilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(1,2-oxazol-3-il)urea,
 1-[4-[4-(2-Hidroxipropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(1,2-oxazol-3-il)urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-(hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridina-4-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 2-[2-[4-(ciclopropilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-il]metilsulfonil]-N-metil-acetamida,
 25 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(4-fluorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 N-[4-[(2-[4-(ciclopropilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-il]metilsulfonil]fenil]acetamida,
 3-ciclopropil-1-[4-[4-(2-hidroxietilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(1,3-tiazol-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2-trifluorometil)fenil]sulfonilmetil]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 30 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)sulfonilmetil]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 2-[2-[4-(ciclopropilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-il]metilsulfonil]acetamida,
 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonilmetil]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 N-[2-[(2-[4-(ciclopropilcarbamoilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-il]metilsulfonil]etil]acetamida,
 1-[4-[4-(1-adamantilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-ciclopropil-urea,
 35 3-Ciclopropil-1-[4-[4-(3-hidroxipropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-(3-hidroxipropilsulfanilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-(2-Hidroxietil)-1-metil-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,

N-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]fenil]piperidina-1-carboxamida,
 1-(2-metilpropil)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-(3-metoxipropil)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-(4-dimetilaminobutil)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 5 1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]-3-[2-(2-oxoimidazolidina-1-il)etil]urea,
 N-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]pirrolidinae-1-carboxamida,
 N-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]morpholine-4-carboxamida,
 4-hidroxi-N-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]piperidina-1-carboxamida,
 1-(1-metoxipropan-2-il)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 10 1-(2-dimetilaminoetil)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-etil-1-metil-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-hidroxi-N-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]piperidina-1-carboxamida,
 3-metilsulfonil-N-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]pirrolidinae-1-carboxamida,
 15 1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-morfolin-4-iletil)urea,
 1-(2,2-dimetilpropil)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(3-hidroxipropil)-1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-benzil-1-metil-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 20 1-(2-etoxietil)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-(1-hidroxipropan-2-il)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]-3-(oxan-4-il)urea,
 N-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]-3-oxo-piperazine-1-carboxamida,
 25 1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-metil-1-(2-metilsulfoniletil)-3-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]urea,
 N'-metil-N-[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]piperidina-1,4-dicarboxamida,
 N,N-dimetil-2-[[4-[4-(metilsulfonilmetil)-6-morfolin-4-il-pirimidina-2-il]fenil]carbamoilamino]acetamida,
 30 4-metil-N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-oxo-piperazine-1-carboxamida,
 4-dimetilamino-N-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]piperidina-1-carboxamida,
 3-Metil-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea,
 1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]-1,3-tiazol-2-il]-3-propan-2-il-urea,
 1-etil-3-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea,
 35 1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]-1,3-tiazol-2-il]-3-fenil-urea,
 3-(4-fluorofenil)-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea,
 1-ciclopropil-1-metil-3-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea,
 3-(4-metoxifenil)-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea,
 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea,
 40 1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]-1,3-tiazol-2-il]-3-(1-metilpirazol-4-il)urea,

3-ciclopropil-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(metilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea,
 3-Metil-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea,
 3-ciclopropil-1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea,
 1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]-1,3-tiazol-2-il]-3-(1-metilpirazol-4-il)urea,
 5 1-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]-1,3-tiazol-2-il]-3-[(1-metilpirazol-4-il)-
 metil]urea,
 1-ethyl-3-[5-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-metilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]-1,3-tiazol-2-il]urea,
 3-Ciclobutil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridina-4-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-ethyl-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridina-4-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 10 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridina-4-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(ciclopropilamino)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(2-hidroxietil-metil-amino)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(2-metoxietilamino)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 15 3-Ciclopropil-1-[4-[4-(dimetilaminometil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3-dimetilaminopropilamino)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(morpholin-4-ilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(2-dimetilaminoetilamino)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 20 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(1-hidroxi-2-metil-propan-2-il)amino]metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(3-oxopiperazin-1-il)metil]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3-hidroxiazetidina-1-il)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]metil]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 25 1-[4-[4-(Hidroximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-6-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]pirimidina-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea,
 1-[4-[4-[(ciclopropilamino)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea,
 1-[4-[4-[(ciclopropil-metil-amino)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea,
 30 N-[2-[[6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-2-[4-[(1-metilpirazol-4-il)metilcarbamoilamino]fenil]pirimidina-4-il]metilsulfonil]etil]-
 acetamida,
 2-[[6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-2-[4-[(1-metilpirazol-4-il)metilcarbamoilamino]fenil]pirimidina-4-il]metilsulfonil]-
 acetamida,
 1-[4-[4-(2-hidroxietilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridina-4-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea,
 35 N-[2-[[6-[(3S)-3-Metilmorfolin-4-il]-2-[4-[(1-metilpirazol-4-il)metilcarbamoilamino]fenil]pirimidina-4-il]metilsulfanil]etil]-
 acetamida,
 2-[[6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-2-[4-[(1-metilpirazol-4-il)metilcarbamoilamino]fenil]pirimidina-4-il]metilsulfanil]-
 acetamida,
 1-[4-(4-(2-hidroxietilsulfanilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea,

1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridina-4-ilsulfanilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-[(1-metilpirazol-4-il)metil]urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-(metoximetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-(2-ciclopropilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 5 1-[4-[4-(2-Ciclopropilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 1-[4-[4-(2-ciclopropilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(1-hidroxi-2-metil-propan-2-il)urea,
 1-[4-[4-(2-ciclopropilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-dimetilaminoetil)urea,
 1-[4-[4-(2-ciclopropilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(1-metilpirazol-4-il)urea,
 10 1-[4-[4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 1-[4-[4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(1-hidroxi-2-metil-propan-2-il)urea,
 1-[4-[4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-dimetilaminoetil)urea,
 1-[4-[4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(1-metilpirazol-4-il)urea,
 15 3-ciclobutil-1-[4-[4-(2-ciclopropilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-(2-ciclopropilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-hidroxietil)urea,
 1-[4-[4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-ethyl-urea,
 1-[4-[4-(2-ciclopropilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-ethyl-urea,
 3-ciclobutil-1-[4-[4-(ciclopropilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Metil-1-[4-[4-(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridina-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 20 3-ethyl-1-[4-[4-(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridina-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-ciclopropil-1-[4-[4-(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridina-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-ciclobutil-1-[4-[4-(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridina-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridina-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridina-4-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 25 3-Etil-1-[4-[4-(2-hidroxietilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-ciclobutil-1-[4-[4-(2-hidroxietilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-(2-hidroxietilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Ciclobutil-1-[4-[4-(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-[4-[4-(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-1-propil-urea,
 30 1-[4-[4-(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-metilpropil)urea,
 3-(3-hidroxipropil)-1-[4-[4-(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea,
 1-[4-[4-(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-piridina-2-il-urea,
 1-[4-[4-(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-propan-2-il-urea,
 35 3-(1-hidroxi-2-metil-propan-2-il)-1-[4-[4-(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-ilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]-3-(1-metilpirazol-4-il)urea,
 3-metil-1-[4-[4-(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,

1-ethyl-3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-propan-2-il-urea,
 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-ciclobutil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 5 3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(1-hidroxi-2-metil-propan-2-il)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-1-propil-urea,
 10 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-metilpropil)urea,
 3-(3-hidroxipropil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-piridina-2-il-urea,
 1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-propan-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-(1-metilpirazol-4-il)urea,
 15 3-Ciclobutil-1-[4-[4-[(4-fluorofenil)sulfonilmetil]-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-ethyl-3-[4-[4-[(4-fluorofenil)sulfonilmetil]-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-[(4-fluorofenil)sulfonilmetil]-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-propan-2-il-urea,
 1-[4-[4-[(4-fluorofenil)sulfonilmetil]-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-hidroxietil)urea,
 1-[4-[4-[(4-fluorofenil)sulfonilmetil]-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-(1-hidroxi-2-metil-propan-2-il)urea,
 20 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(4-fluorofenil)sulfonilmetil]-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-[4-[4-[(4-fluorofenil)sulfonilmetil]-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]-1-propil-urea,
 1-[4-[4-[(4-fluorofenil)sulfonilmetil]-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-metilpropil)urea,
 1-[4-[4-[(4-nuorofenil)sulfonilmetil]-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-(3-hidroxipropil)urea,
 1-[4-[4-[(4-fluorofenil)sulfonilmetil]-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea,
 25 1-[4-[4-[(4-fluorofenil)sulfonilmetil]-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-piridina-2-il-urea,
 1-[4-[4-[2-(4-fluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 1-ethyl-3-[4-[4-[2-(4-fluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-[2-(4-fluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-propan-2-il-urea,
 3-ciclobutil-1-[4-[4-[2-(4-fluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 30 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[2-(4-fluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-[2-(4-fluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-hidroxietil)urea,
 3-ciclopropil-1-[4-[4-[2-(4-fluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-(2-ethylsulfonilpropan-2-il)-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-(2-ethylsulfonilpropan-2-il)-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 35 1-ethyl-3-[4-[4-(2-ethylsulfonilpropan-2-il)-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-(2-ethylsulfonilpropan-2-il)-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-(2-ethylsulfonilpropan-2-il)-6-((3S)-3-metilmorfolin-4-il)pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-hidroxietil)urea,

3-ciclobutil-1-[4-[4-(2-etilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-ciclobutil-1-[4-[4-(etilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-etil-3-[4-[4-(etilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-(etilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 5 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(morpholine-4-carbonil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-ciclopropil-1-[4-[4-(1,4-diazepane-1-carbonil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-ciclopropil-1-[4-[4-(1,1-dioxo1,4-tiazinane-4-carbonil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorpholine-4-carbonil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 2-[4-(ciclopropilcarbamoiilamino)fenil]-N,N-dimetil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxamida,
 10 2-[4-(ciclopropilcarbamoiilamino)fenil]-N-(2-hidroxietil)-N-metil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxamida,
 2-[4-(ciclopropilcarbamoiilamino)fenil]-N-(2-metoxietil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxamida,
 2-[4-(ciclopropilcarbamoiilamino)fenil]-N-metil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-N-(1-metilpirrolidina-3-il)pirimidina-4-carboxamida,
 3-ciclopropil-1-[4-[4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 15 1-[4-[4-(azepane-1-carbonil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-ciclopropil-urea,
 2-[4-(ciclopropilcarbamoiilamino)fenil]-N-etil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxamida,
 2-[4-(ciclopropilcarbamoiilamino)fenil]-N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxamida,
 2-[4-(ciclopropilcarbamoiilamino)fenil]-N-(2-metoxietil)-N-metil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxamida,
 20 2-[4'- (ciclopropilcarbamoiilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-N-(1-metil-4-piperidil)pirimidina-4-carboxamida,
 3-ciclopropil-1-[4-[4-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 2-[4-(ciclopropilcarbamoiilamino)fenil]-N-[(3-metilimidazol-4-il)metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxamida,
 2-[4-(ciclopropilcarbamoiilamino)fenil]-N-(dimetilcarbamoiilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxamida,
 25 N-ciclopropil-2-[4-(ciclopropilcarbamoiilamino)fenil]-N-metil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxamida,
 2-[4-(ciclopropilcarbamoiilamino)fenil]-N-(ciclopropilmetil)-N-metil-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-4-carboxamida,
 2-[4-(ciclopropilcarbamoiilamino)fenil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-N-(oxetan-3-il)pirimidina-4-carboxamida,
 1-[4-[4-(2-Ciclopentilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-ciclopropil-urea,
 30 3-ciclobutil-1-[4-[4-(2-ciclopentilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-(2-ciclopentilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-etil-urea,
 1-[4-[4-(2-ciclopentilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-dimetilaminoetil)urea,
 1-[4-[4-(2-ciclopentilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-hidroxietil)urea,
 1-[4-[4-(2-ciclopentilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 35 3-ciclobutil-1-[4-[4-(ciclopentilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-(ciclopentilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-etil-urea,
 1-[4-[4-(ciclopentilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-dimetilaminoetil)urea,
 3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan-2-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,

- 3-ciclobutil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan-2-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-etyl-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan-2-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan-2-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 5 3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan-2-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilpropan-2-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-ciclobutil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilmetil]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-etyl-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilmetil]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)fenil]sulfonilmetil]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 10 3-Etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(tert-butilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-ciclobutil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(tert-butilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(tert-butilsulfonilmetil)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-tert-butilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-ciclobutil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-tert-butilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 15 3-etyl-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-tert-butilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-tert-butilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-tert-butilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-metil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-tert-butilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-[(3,5-Difluorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-etyl-urea,
 20 3-ciclobutil-1-[4-[4-[(3,5-difluorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 1-[4-[4-[(3,5-difluorofenil)sulfonilmetil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-dimetilaminoetil)urea,
 3-ciclopropil-1-[4-[4-[(3,5-difluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-ciclobutil-1-[4-[4-[(3,5-difluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-[4-[4-[(3,5-difluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-1-etyl-urea,
 25 1-[4-[4-[(3,5-difluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-dimetilaminoetil)urea,
 1-[4-[4-[(3,5-difluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-hidroxietil)urea,
 1-[4-[4-[(3,5-difluorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 1-[4-[4-(2-Cidohexilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-ciclopropil-urea,
 30 3-ciclobutil-1-[4-[4-(2-cidohexilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-[4-[4-(2-cidohexilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-1-etyl-urea,
 1-[4-[4-(2-cidohexilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-dimetilaminoetil)urea,
 1-[4-[4-(2-cidohexilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-hidroxietil)urea,
 1-[4-[4-(2-cidohexilsulfonilpropan-2-il)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-metil-urea,
 35 3-ciclobutil-1-[4-[4-(cidohexilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,
 3-[4-[4-(cidohexilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-1-etyl-urea,
 1-[4-[4-(cidohexilsulfonilmetil)-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-dimetilaminoetil)urea,

3-Ciclopropil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]propan-2-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,

3-ciclobutil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]propan-2-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,

3-etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]propan-2-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,

5 3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]propan-2-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,

3-(2-hidroxietil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]propan-2-il]pirimidina-2-il]fenil]urea,

3-ciclobutil-1-(4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]metil]pirimidina-2-il]fenil]urea,

10 3-etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]metil]pirimidina-2-il]fenil]urea,

3-(2-dimetilaminoetil)-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonil]metil]pirimidina-2-il]fenil]urea,

3-Etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-piridina-2-ilsulfonilpropan-2-il)pirimidina-2-il]fenil]urea,

3-Etil-1-[4-[4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(piridina-2-ilsulfonil)pirimidina-2-il]fenil]urea,

15 1-[4-[4-[2-(4-Clorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-ciclopropil-urea,

1-[4-[4-[2-(4-clorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-ciclobutil-urea,

1-[4-(4-[2-(4-clorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-ethyl-urea,

1-[4-(4-[2-(4-clorofenil)sulfonilpropan-2-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-(2-dimetilaminoetil)urea,

(S)-1-(4-(4-((4-clorofenilsulfonil)metil)-6-(3-metilmorfolino)pirimidina-2-il)fenil)-3-ciclobutilurea, y

20 1-[4-[4-(4-clorofenil)sulfonil]metil]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidina-2-il]fenil]-3-ethyl-urea, o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso como un medicamento en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

25 13. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 15. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.