

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 196**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5377 (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2006 E 06729002 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **12.12.2007 EP 1864665**

54 Título: **Agente inmunosupresor que comprende un compuesto heterocíclico como ingrediente activo**

30 Prioridad:

11.03.2005 JP 2005069255

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.02.2013

73 Titular/es:

**ZENYAKU KOGYO KABUSHIKIKAISHA (100.0%)
2-9 NIHONBASHI-MUROMACHI 3-CHOME CHUO-KU
TOKYO 103-0022, JP**

72 Inventor/es:

**HARUTA, KAZUHIKO;
YAGUCHI, SHINICHI;
MATSUNO, TOSHIYUKI;
TSUCHIDA, YOSHIO;
WATANABE, TETSUO;
YOSHIOKA, KIMITOMO y
YUI, RYOGO**

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 395 196 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

Eagente inmunosupresor que comprende un compuesto heterocíclico como ingrediente activo.

CAMPO TÉCNICO

5 [0001] La presente invención se refiere a nuevos agentes inmunosupresores, y más específicamente agentes inmunosupresores que comprenden compuestos heterocíclicos de una estructura específica como ingredientes eficaces. La presente invención se refiere también a nuevos compuestos químicos entre los compuestos heterocíclicos anteriores.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

10 [0002] En general, como trastornos para los que pueden usarse agentes inmunosupresores, se puede hacer mención de una serie de enfermedades autoinmunes tales como el rechazo después del trasplante de órganos o tejidos, enfermedad de injerto contra huésped después del trasplante de médula ósea, enfermedades inflamatorias del intestino tales como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, enfermedades inflamatorias o alérgicas de la piel, tales como psoriasis o dermatitis atópica, trastornos respiratorios inflamatorios o alérgicos, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el asma, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren, o similares. Además, se emplean también agentes inmunosupresores tales como ciclofosfamida o metotrexato en el tratamiento de neoplasias hematológicas como mieloma múltiple, linfoma maligno, leucemia o similares. Además, se pueden emplear también agentes inmunosupresores en combinación con los antibióticos en el caso del tratamiento de trastornos caracterizados por una función inmune potenciada asociada con infección, tales como sepsis (Documento No Patente 1).

20 [0003] Así, se utiliza actualmente una serie de agentes inmunosupresores como agentes terapéuticos para los trastornos antes mencionados en la práctica clínica. Sin embargo, en su estado actual, existen muchos problemas a mejorar debidos a la imposibilidad de obtener un efecto terapéutico suficiente y a la aparición de efectos secundarios inesperados.

25 [0004] Se sabe que una variedad de células tales como linfocitos T, B y factores están implicados en la inducción de la respuesta inmune. Dado que la ciclosporina y tacrolimus, que se utilizan actualmente para trasplante de órganos o similar, están restringidos en su eficacia a las células T, hay una necesidad de agentes inmunosupresores que sirvan de agentes para actuar sobre mecanismos inmunes más amplios, con menos efectos secundarios en aplicaciones clínicas, y que actúen simultáneamente en una variedad de células implicadas en los trastornos.

30 [0005] Aquí, "una variedad de células implicadas en los trastornos" no se limitan a células inmunes, es decir, células T, células B, monocitos, macrófagos, células NK, células NKT, células dendríticas, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, mastocitos o similares. Deben incluir células en las que las funciones se ven afectadas por factores humorales liberados por las células inmunes o receptores de membrana en las células inmunes. Ejemplos de estas células incluyen, pero no se limitan a plaquetas, células endoteliales vasculares, sinoviocitos, osteoclastos, osteoblastos, condrocitos, células epiteliales traqueales, o similares. Además, en el caso en que los factores humorales son autoanticuerpos, se incluyen también las células que expresan antígenos diana.

35 [0006] En cuanto a los derivados de s-triazina [1,3,5-triazina] y derivados de pirimidina sustituidos en el anillo de bencimidazol, los presentes inventores han estudiado su actividad citostática en tumores sólidos, y han realizado síntesis de un gran número de tales compuestos así como verificación de la relación entre actividad antitumoral y estructura química (véanse los Documentos de Patente 1, 2, 3, 4 y 5).

40 [0007] En particular, se encontró que los derivados de s-triazina y derivados de pirimidina que tienen un sustituyente específico en la posición 2 del anillo de bencimidazol exhiben una actividad citostática mejorada sobre los tumores sólidos (véanse Documentos de Patente 3, 4 y 5). Los procesos para la producción de dichos derivados se describen en estos documentos de patente, pero no están limitados a éstos, y diversas reacciones, tales como alquilación, alquilcarbonilación o similares puede inducirse en los productos finales para emplear el resultado como compuestos finales. Documento NO de Patente: T. Munster et.al. Clin. Exp. Rheumatol., 17 (Suppl. 18): S29-S36 (1999);

Documento de Patente 1: folleto WO 99/05138

Documento de Patente 2: folleto WO 00/43385

Documento de Patente 3: folleto WO 02/088112

Documento de Patente 4: folleto WO 2004/037812

50 Documento de Patente 5: folleto WO 2005/095389

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCIÓN

5 [0008] Los inventores demostraron que los compuestos anteriores inhibieron específicamente la actividad de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) (Documento NO de Patente 2). PI3K es una enzima que fosforila el fosfatidilinositol (PI) en la membrana celular, que se clasifica en tres subfamilias de acuerdo con las estructuras y su especificidad de sustrato. Entre ellas, los compuestos de la presente invención inhiben específicamente PI3K clase I. La PI3K clase I fosforila PI, fosfatidilinositol 4-fosfato, y fosfatidilinositol 4,5-bifosfato para producir fosfatidilinositol 3-fosfato, fosfatidilinositol 3,4-bifosfato, y fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato, respectivamente. El fosfatidilinositol 3, 4,5-trifosfato así producido sirve como un segundo mensajero intracelular. La PI3K Clase I se expresa en varias células, y exhibe un amplio espectro de funciones tales como proliferación celular, supervivencia celular, transporte de glucosa, regulación del citoesqueleto y similares. En animales con bloqueo genético de PI3K, el desarrollo de las células B, células T o similares y la transducción de señal están obstruidas. Por otra parte, la degranulación de los mastocitos y la migración de los leucocitos están también obstruidas (Documento NO de Patente 3).

10 [0009] Se sabe que la proliferación de células B por lipopolisacáridos (LPS) o anticuerpos anti-IgM es inhibida por wortmanina o LY294002, inhibidores de PI3K (Documento NO de Patente 4). Además, la wortmanina inhibe la proliferación de células T inducida por anticuerpos anti-CD3 y anticuerpos anti-CD28 (Documento NO de Patente 5).

15 [0010] Las neoplasias hematológicas se caracterizan por un aumento espontáneo de la división celular y una inhibición de la apoptosis de las células inmunes. Sin embargo, se han comunicado anomalías de las cascadas de PI3K, tales como reducción de las proteínas PTEN que defosforilan el fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato y un aumento de la fosforilación de Akt (Documento NO de Patente 6). Además, se demostró que la inhibición de PI3K puede resultar en inhibición de la división celular e inducción de apoptosis de diversos tumores hematológicos (por ejemplo, Documento NO de Patente 7).

20 [0011] La artritis reumatoide es un trastorno que se caracteriza por anomalías inmunes e hipertrofia de los tejidos sinoviales. Es sabido que la hipertrofia de los tejidos sinoviales resulta de la proliferación e inhibición de la apoptosis de sinoviocitos. En la inflamación de los tejidos sinoviales de pacientes con artritis reumatoide, los niveles de Akt fosforilada se incrementaron debido a la activación de la PI3K (Documento NO de Patente 8). Además, se reveló en un estudio *in vitro* que la proliferación e inhibición de la apoptosis de sinoviocitos se normalizaron por inhibición de PI3K. Estudio *in vitro* (Documento NO de Patente 9).

25 [0012] Sin embargo, wortmanina y LY294002 no han sido objeto de uso clínico debido a su toxicidad. Además, aunque muchos de los candidatos que tienen potencial terapéutico para un amplio espectro de trastornos tales como inflamaciones, cáncer y otros se han desarrollado para aprovechar la propiedad inhibidora de PI3K, ninguno ha sido objeto de un uso clínico. Así pues, existe una necesidad de agentes inmunosupresores que normalicen la hiperfunción de PI3K en diversas células implicadas en trastornos del sistema inmune sin mostrar ninguna toxicidad para los sujetos vivos.

30 [0013] Documento NO de Patente 2: S. Yaguchi et al., 96th Annual Meeting of the AACR, Anaheim, CA, USA. April 16-20, 2005, #1691.

35 Documento NO de Patente 3: R. Wetzker and C. Rommel, *Current Pharmaceutical Design* 2004, 10, 1915-1922

Documento NO de Patente 4: A. C. Donahue and D. A. Fruman, *J. Immunol.* 2003, 170, 5851-5860

Documento NO de Patente 5: S. G. Ward et al., *Eur J Immunol.* 1995, 25, 526-532

Documento NO de Patente 6: P. Workmann, *Biochem. Soc. Trans.* 2004, 32, 393-396

40 Documento NO de Patente 7: S. Uddin et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004, 320, 932-938

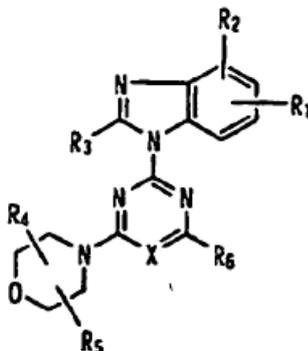
Documento NO de Patente 8: H. Zhang et al., *Arthritis Rheum* 2001, 44, 1555-1567

Documento NO de Patente 9: T. Miyashita et al., *Biochem Biophys Res Commun* 2003, 312, 397-404

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

45 [0013] En vista de lo anterior, los inventores han realizado una amplia investigación sobre los compuestos heterocíclicos descritos en los Documentos de Patente 1, 2, 3, 4 y 5 en base a la suposición de que algunos podrían ser útiles para las enfermedades para las que se utilizan agentes inmunosupresores, tales como enfermedades autoinmunes, trasplante de órganos, enfermedades alérgicas, neoplasias hematológicas, sepsis o similares. Como resultado, encontraron que los compuestos heterocíclicos representados por la siguiente fórmula general (I) son eficaces, llegando a la terminación de la presente invención.

[0014] Así, un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto heterocíclico representado por la Fórmula general (I):



en donde,

- 5 X representa un átomo de nitrógeno o CH;
- uno o ambos R_1 y R_2 representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un halógeno, un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 , o un grupo ciano;
- R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo difluorometilo, un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un metilo o un grupo hidroximetilo;
- 10 R_4 y R_5 representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6 ;
- R_6 representa un morfolino (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6), un pirrolidinilo (opcionalmente sustituido con un hidroxilo alquilo C_1-C_6), un piperidino (que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, un grupo hidroxilo, un formilo, o un alquilo C_1-C_6), un piperazinilo (opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, el nitrógeno en la posición 4 estando opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un formilo, un hidroxialquilo C_1-C_6 , un alcocarbonilo C_1-C_6 , un oxoalquilo C_1-C_6 , un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, y un carbamoilo sustituido), o un 1,4-diazepano (opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, el nitrógeno en la posición 4 estando opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un grupo formilo, un hidroxialquilo C_1-C_6 , un alcocarbonilo C_1-C_6 , un oxoalquilo C_1-C_6 , un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, y un carbamoilo sustituido);
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad inmune como se define en la reivindicación 1 y en el párrafo [0014].

[0015] Aquí, una realización proporciona un agente inmunosupresor en el que en la Fórmula (I), uno de R_1 o R_2 es un grupo hidroxilo. Otra realización proporciona un agente inmunosupresor en el que en la Fórmula (I), uno de R_1 o R_2 es un grupo hidroxilo, y R_3 es un difluorometilo. Una realización adicional proporciona un agente inmunosupresor en el que en la Fórmula (I), R_1 y R_2 son hidrógenos, y R_3 es un difluorometilo. Una realización adicional proporciona un agente inmunosupresor en el que en la Fórmula (I), R_6 es una 4-acetilpiperazina.

[0016] La enfermedad inmune se selecciona del grupo constituido por enfermedades de rechazo e injerto contra huésped, enfermedades inflamatorias intestinales, preferiblemente colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, enfermedades de la piel inflamatorias o alérgicas, preferiblemente psoriasis o dermatitis atópica, trastornos respiratorios inflamatorios o alérgicos, preferiblemente enfermedades pulmonares obstructivas o asma; enfermedades autoinmunes preferiblemente artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia o síndrome de Sjögren; sepsis, hepatitis fulminante.

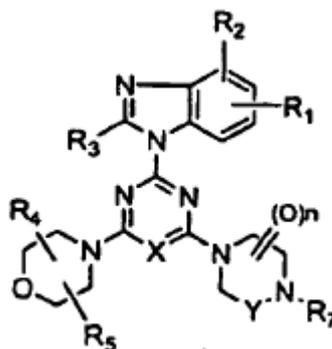
[0017] Aquí, una realización proporciona un inhibidor de PI3K en el que en la Fórmula (I), uno de R_1 o R_2 es un grupo hidroxilo. Otra realización proporciona un inhibidor de PI3K en el que en la Fórmula (I), uno de R_1 o R_2 es un grupo hidroxilo, y R_3 es un difluorometilo. Una realización adicional proporciona un inhibidor de PI3K en el que en la Fórmula (I), ambos R_1 y R_2 son hidrógenos, y R_3 es un difluorometilo. Además, se proporciona un inhibidor de PI3K en el que en la Fórmula (I), R_6 es una 4-acetilpiperazina.

[0018] En lo anterior, las enfermedades a tratar pueden ser el rechazo y las enfermedades de injerto contra huésped, las enfermedades inflamatorias intestinales como la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, las enfermedades de la piel inflamatorias o alérgicas, tales como la psoriasis o la dermatitis atópica; los trastornos respiratorios inflamatorios o

alérgicos, tales como enfermedades pulmonares obstructivas o asma; las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia o síndrome de Sjögren; sepsis, hepatitis fulminante y similares.

[0019] Entre los compuestos heterocíclicos de fórmula (I) que se utilizan en los agentes inmunosupresores según la presente invención, algunos compuestos son nuevos en sus estructuras. Así, en otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (II):

5



en
n representa 0-2;

la

que,

X representa un átomo de nitrógeno o CH;

10 Y representa $-(CH_2)_{n_1}-$, donde n_1 es 1-2;

R_1 y R_2 , ambos o uno, representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un halógeno, un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 , o un grupo ciano;

R_3 representa un grupo difluorometilo, un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un metilo o un grupo hidroximetilo;

R_4 y R_5 representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

15 R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un formilo, un hidroxialquilo C_1-C_6 , un alcocarbonilo C_1-C_6 , un oxoalquilo C_1-C_6 , un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, o un carbamoilo sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0020] Por ejemplo, los compuestos según la fórmula (II) pueden ser los siguientes:

- 20 4-(4-acetilpiperacina-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetilpiperacina-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetilpiperacina-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetilpiperacina-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetilpiperacina-1-il)-2-(2-difluorometil-4-hidroxibenzimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetilpiperacina-1-il)-2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 25 4-(4-acetilpiperacina-1-il)-2-(2-dihidroxiacetilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetilpiperacina-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 4-(4-acetilpiperacina-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino) pirimidina;
- 4-(4-acetilpiperacina-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino) pirimidina;
- 4-(4-acetilpiperacina-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino) pirimidina;
- 30 4-(4-acetilpiperacina-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino) pirimidina;
- 4-(4-acetilpiperacina-1-il)-2-(2-difluorometil-4-hidroxibenzimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;

- 4-(4-acetilpiperacin-1-il)-2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 4-(4-acetilpiperacin-1-il)-2-(2-hidroxiometilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilpiperacin)-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilpiperacin)-1-il]-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 5 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilpiperacin)-1-il]-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilpiperacin)-1-il]-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometil-4-hidroxi-benzimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil-piperacin)-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilpiperacin)-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-hidroxiometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilpiperacin)-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 10 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilpiperacin)-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilpiperacin)-1-il]-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino) pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilpiperacin)-1-il]-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino) pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilpiperacin)-1-il]-6-(2,2-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2-difluorometil-4-hidroxi-benzimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil-piperacin)-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 15 2-(4-amino-2-Difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilpiperacin)-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-hidroxiometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilpiperacin)-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino-1,3,5-triazina);
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino-1,3,5-triazina);
- 20 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometil-4-hidroxi-benzimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 4-[(2-furoil)piperacin-1-il]-2-(2-hidroxiometilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 25 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolinopirimidina);
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolinopirimidina);
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-(2,2-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2-difluorometil-4-hidroxi-benzimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 30 4-[(2-furoil)piperacin-1-il]-2-(2-hidroxiometilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 35 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometil-4-hidroxi-benzimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;

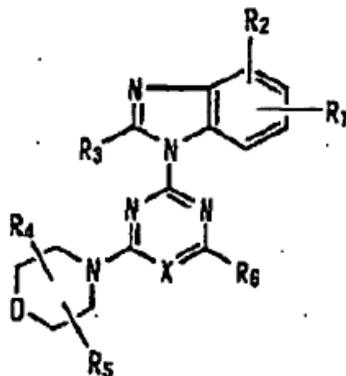
ES 2 395 196 T3

- 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-hidroximetilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
5 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)pirimidina;
4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometil-4-hidroxibenzimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-hidroximetilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 10 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina);
2-(2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina);
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina);
2-(2-difluorometil-4-hidroxibenzimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina;
- 15 2-(4-amino-2-Difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina;
2-(2-hidroximetilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina);
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina);
- 20 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina);
2-(2-difluorometil-4-hidroxibenzimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina;
2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina;
2-(2-hidroximetilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 25 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperaci-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperaci-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperaci-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
2-(2-difluorometil-4-hidroxibenzimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperaci-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperaci-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 30 2-(2-hidroximetilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperaci-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperaci-1-il)-6-morfolinopirimidina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperaci-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperaci-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperaci-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 35 2-(2-difluorometil-4-hidroxibenzimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperaci-1-il)-6-morfolinopirimidina;

ES 2 395 196 T3

- 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperaci-1-il)-6-morfolinopirimidina;
2-(2-hidroximetilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperaci-1-il)-6-morfolinopirimidina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroxiopropil)piperaci-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroxiopropil)piperaci-1-il]-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino-1,3,5-triazina);
5 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroxiopropil)piperaci-1-il]-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino-1,3,5-triazina);
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroxiopropil)piperaci-1-il]-6-(2,2-dimetilmorfolino-1,3,5-triazina);
2-(2-difluorometil-4-hidroxibenzimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroxiopropil)piperaci-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroxiopropil)piperaci-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
2-(2-hidroximetilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroxiopropil)piperaci-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
10 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroxiopropil)piperaci-1-il]-6-morfolinopirimidina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroxiopropil)piperaci-1-il]-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolinopirimidina);
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroxiopropil)piperaci-1-il]-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolinopirimidina);
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroxiopropil)piperaci-1-il]-6-(2,2-dimetilmorfolinopirimidina);
2-(2-difluorometil-4-hidroxibenzimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroxiopropil)piperaci-1-il]-6-morfolinopirimidina;
15 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroxiopropil)piperaci-1-il]-6-morfolinopirimidina;
2-(2-hidroximetilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroxiopropil)piperaci-1-il]-6-morfolinopirimidina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
20 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
2-(2-difluorometil-4-hidroxibenzimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
2-(2-hidroximetilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;
25 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)pirimidina;
2-(2-difluorometil-4-hidroxibenzimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;
2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;
30 2-(2-hidroximetilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-1,3,5-triazina;
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(3-oxopiperacin-1-il)-1,3,5-triazina; y
2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(3,5-dioxopiperacin-1-il)-4-morfolino-1,3,5-triazina.

[0021] La presente invención describe un método para la inmunosupresión que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (I):



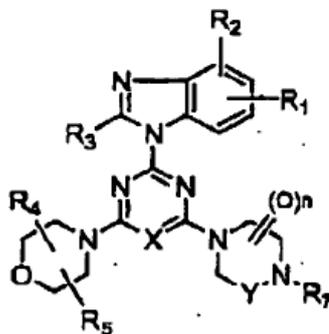
en donde,

- 5 X representa un átomo de nitrógeno o CH;
- ambos uno de R_1 y R_2 representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un halógeno, un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 , o un grupo ciano;
- R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo difluorometilo, un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un metilo o un grupo hidroximetilo;
- 10 R_4 y R_5 representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6 ;
- R_6 representa un morfolino (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6), un pirrolidinilo (opcionalmente sustituido con un hidroxilo alquilo C_1-C_6), un piperidino (que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, un grupo hidroxilo, un formilo, o un alquilo C_1-C_6), un piperacínilo (opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, el nitrógeno en la posición 4 estando opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un formilo, un hidroxialquilo C_1-C_6 , un alcóxicarbonilo C_1-C_6 , un oxoalquilo C_1-C_6 , un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, y un carbamoilo sustituido), o un 1,4-diazepano (opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, el nitrógeno en la posición 4 estando opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un formilo, un hidroxialquilo C_1-C_6 , un alcóxicarbonilo C_1-C_6 , un oxoalquilo C_1-C_6 , un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, y un carbamoilo sustituido);
- 15
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0022] Aquí, en una Fórmula (I) alternativa, cualquiera de R_1 o R_2 es un grupo hidroxilo. En otra alternativa en la Fórmula (I), cualquiera de R_1 o R_2 es un grupo hidroxilo, y R_3 es difluorometilo. En una alternativa adicional en la Fórmula (I), ambos R_1 y R_2 son hidrógenos, y R_3 es difluorometilo. En una alternativa adicional en la Fórmula (I), R_6 es 4-acetilpiperazina.

- 25 [0023] Además, como enfermedades a tratar, se pueden mencionar el rechazo y la enfermedad de injerto contra el huésped; las enfermedades inflamatorias intestinales como la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn; las enfermedades de la piel inflamatorias o alérgicas, tales como la psoriasis o la dermatitis atópica; los trastornos respiratorios inflamatorios o alérgicos, tales como enfermedades pulmonares obstructivas o asma; las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren o similares; neoplasias hematológicas como linfoma maligno, mieloma múltiple, leucemia crónica, leucemia aguda o similares; sepsis, hepatitis fulminante y similares.
- 30

[0024] La presente invención describe una composición inmunosupresora que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (II):



en donde,

n representa 0-2;

X representa un átomo de nitrógeno o CH;

5 Y representa $-(CH_2)_{n_1}-$, donde n_1 es 1-2;

uno o ambos R_1 y R_2 representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un halógeno, un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 , o un grupo ciano;

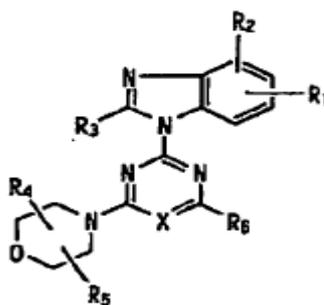
R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo difluorometilo, un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un metilo o un grupo hidroximetilo;

10 R_4 y R_5 representan un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo amino o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

--- R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un formilo, un hidroxialquilo C_1-C_6 , un alcoxicarbonilo C_1-C_6 , un oxoalquilo C_1-C_6 , un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, o un carbamoilo sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una alternativa más, la invención describe una composición, en particular una composición farmacéutica, y más preferiblemente una composición antitumoral, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

[0025] La presente invención describe un método de inhibición de PI3K que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente cantidad eficaz de un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (I):



20

en donde,

X representa un átomo de nitrógeno o CH;

uno o ambos de R_1 y R_2 representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un halógeno, un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 , o un grupo ciano;

25 R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo difluorometilo, un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un metilo o un grupo hidroximetilo;

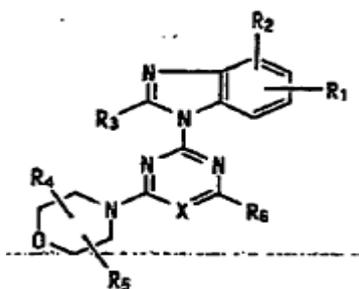
R_4 y R_5 representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

5 R_6 representa un morfolino (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6), un pirrolidinilo (opcionalmente sustituido con un hidroxilo alquilo C_1-C_6), un piperidino (que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, un grupo hidroxilo, un formilo, o un alquilo C_1-C_6), un piperacinilo (opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, el nitrógeno en la posición 4 estando opcionalmente sustituido con un sustituyente
10 seleccionado del grupo constituido por un formilo, un hidroxialquilo C_1-C_6 , un alcóxicarbonilo C_1-C_6 , un oxoalquilo C_1-C_6 , un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, y un carbamoilo sustituido), o un 1,4-diazepano (opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, el nitrógeno en la posición 4 estando opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un formilo, un hidroxialquilo C_1-C_6 , un alcóxicarbonilo C_1-C_6 , un oxoalquilo C_1-C_6 , un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, y un carbamoilo sustituido);
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0026] Aquí, en una alternativa en la Fórmula (I), cualquiera de R_1 o R_2 es un grupo hidroxilo. En otra alternativa en la Fórmula (I), cualquiera de R_1 o R_2 es un grupo hidroxilo, y R_3 es difluorometilo. En una alternativa adicional en la Fórmula (I), ambos R_1 y R_2 son hidrógenos, y R_3 es difluorometilo. En una alternativa adicional en la Fórmula (I), R_6 es 4-acetilpiperazina.

15 [0027] Además, como enfermedades a tratar, se pueden mencionar el rechazo y la enfermedad de injerto contra huésped; las enfermedades inflamatorias intestinales como la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn; las enfermedades de la piel inflamatorias o alérgicas, tales como la psoriasis o la dermatitis atópica; los trastornos respiratorios inflamatorios o alérgicos, tales como enfermedades pulmonares obstructivas o asma; las enfermedades autoinmunes
20 como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren o similares; neoplasias hematológicas como linfoma maligno, mieloma múltiple, leucemia crónica, leucemia aguda o similares; sepsis, hepatitis fulminante y similares.

[0028] La presente invención describe una composición inhibidora de PI3K que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico representado por la Fórmula (I):



25

en donde,

X representa un átomo de nitrógeno o CH;

uno o ambos R_1 y R_2 representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un halógeno, un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 , o un grupo ciano;

30 R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo difluorometilo, un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un metilo o un grupo hidroximetilo;

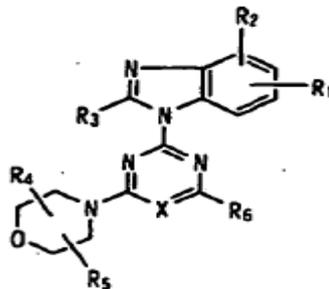
R_4 y R_5 representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

35 R_6 representa un morfolino (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6), un pirrolidinilo (opcionalmente sustituido con un hidroxilo alquilo C_1-C_6), un piperidino (que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, un grupo hidroxilo, un formilo, o un alquilo C_1-C_6), un piperacinilo (opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, el nitrógeno en la posición 4 estando opcionalmente sustituido con un sustituyente
40 seleccionado del grupo constituido por un formilo, un hidroxialquilo C_1-C_6 , un alcóxicarbonilo C_1-C_6 , un oxoalquilo C_1-C_6 , un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, y un carbamoilo sustituido), o un 1,4-diazepano (opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, el nitrógeno en la posición 4 estando opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un formilo, un hidroxialquilo C_1-C_6 , un alcóxicarbonilo C_1-C_6 , un oxoalquilo C_1-C_6 , un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, y un carbamoilo sustituido);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Se describe también una composición, en particular una composición farmacéutica, y más preferiblemente una composición inhibidora de la PI3K,

que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0029] Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto heterocíclico representado por la Fórmula (I):



5 en donde,

X representa un átomo de nitrógeno o CH;

uno o ambos R₁ y R₂ representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un halógeno, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆, o un grupo ciano;

10 R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo difluorometilo, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un metilo o un grupo hidroximetilo;

R₄ y R₅ representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆;

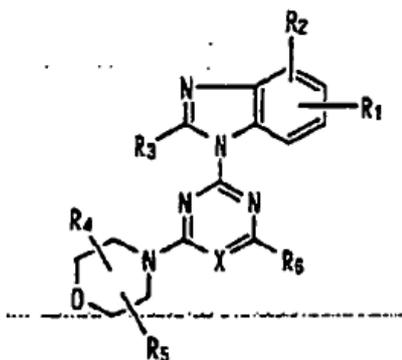
15 R₆ representa un morfolino (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆), un pirrolidinilo (opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, un grupo hidroxilo, un formilo, o un alquilo C₁-C₆), un piperacínulo (opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, el nitrógeno en la posición 4 estando opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un formilo, un hidroxialquilo C₁-C₆, un alcóxicarbonilo C₁-C₆, un oxoalquilo C₁-C₆, un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, y un carbamoilo sustituido), o un 1,4-diazepano (opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, el nitrógeno en la posición 4 estando opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un formilo, un hidroxialquilo C₁-C₆, un alcóxicarbonilo C₁-C₆, un oxoalquilo C₁-C₆, un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, y un carbamoilo sustituido);

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inmunes, o como un agente inmunosupresor.

25 [0030] Aquí, en una realización, en la Fórmula (I), cualquiera de R₁ o R₂ es un grupo hidroxilo. En otra realización, en la Fórmula (I), cualquiera de R₁ o R₂ es un grupo hidroxilo, y R₃ es difluorometilo. En una realización adicional, en la Fórmula (I), ambos R₁ y R₂ son hidrógenos, y R₃ es difluorometilo. En una realización adicional, en la Fórmula (I), R₆ es 4-acetilpiperazina.

30 [0031] Además, como enfermedades a tratar, se pueden mencionar rechazo y enfermedad de injerto contra huésped; enfermedades inflamatorias intestinales como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn; enfermedades de la piel inflamatorias o alérgicas, tales como psoriasis o dermatitis atópica; trastornos respiratorios inflamatorios o alérgicos, tales como enfermedades pulmonares obstructivas o asma; enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren o similares; neoplasias hematológicas como linfoma maligno, mieloma múltiple, leucemia crónica, leucemia aguda o similares; sepsis, hepatitis fulminante y similares.

[0032] La presente invención describe el uso de un compuesto heterocíclico representado por la Fórmula (I):



en donde,

X representa un átomo de nitrógeno o CH;

5 uno o ambos R_1 y R_2 representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un halógeno, un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 , o un grupo ciano;

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo difluorometilo, un grupo amino, un grupo alquilamino C_1-C_6 , un metilo o un grupo hidroximetilo;

R_4 y R_5 representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

10 R_6 representa un morfolino (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6), un pirrolidinilo (opcionalmente sustituido con un hidroxilo alquilo C_1-C_6), un piperidino (que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, un grupo hidroxilo, un formilo, o un alquilo C_1-C_6), un piperacínulo (opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, el nitrógeno en la posición 4 estando opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un formilo, un hidroxialquilo C_1-C_6 , un alcocarbonilo C_1-C_6 , un oxoalquilo C_1-C_6 , un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, y un carbamoilo sustituido), o un 1,4-diazepano (opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, el nitrógeno en la posición 4 estando opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un grupo formilo, un hidroxialquilo C_1-C_6 , un alcocarbonilo C_1-C_6 , un oxoalquilo C_1-C_6 , un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, y un carbamoilo sustituido);

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para la inhibición de PI3K o como un agente de inhibición de PI3K.

[0033] Aquí, en una alternativa, en la Fórmula (I), cualquiera de R_1 o R_2 es un grupo hidroxilo. En otra alternativa, en la Fórmula (I), cualquiera de R_1 o R_2 es un grupo hidroxilo, y R_3 es difluorometilo. En una alternativa adicional, en la Fórmula (I), ambos R_1 y R_2 son hidrógenos, y R_3 es difluorometilo. En una alternativa adicional, en la Fórmula (I), R_6 es 4-acetilpiperazina.

25 [0034] Además, como enfermedades a tratar, se pueden mencionar rechazo y enfermedad de injerto contra huésped; las enfermedades inflamatorias intestinales como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn; enfermedades de la piel inflamatorias o alérgicas, tales como psoriasis o dermatitis atópica; trastornos respiratorios inflamatorios o alérgicos, tales como enfermedades pulmonares obstructivas o asma; enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren o similares; neoplasias hematológicas como linfoma maligno, mieloma múltiple, leucemia crónica, leucemia aguda o similares; sepsis, hepatitis fulminante y similares.

30 [0035] Aún otras realizaciones, modos y características de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica a la vista de la descripción detallada siguiente.

EFEECTO DE LA INVENCION

35 [0036] Los agentes de la invención son eficaces para la prevención o el tratamiento de los trastornos atribuibles a una hiperfunción de PI3K tal como enfermedades autoinmunes, trasplante de órganos, trastornos alérgicos o inflamatorios, neoplasias hematológicas, sepsis y tratamiento de tumores. El alcance de la invención se define por un compuesto para uso y uso de acuerdo según las reivindicaciones 1 y 2, y el compuesto según la reivindicación 10.

BREVE EXPLICACIÓN DE LOS DIBUJOS

[0037]

5 [Figura 1] Diagramas que muestran los efectos de sustancias de ensayo en la sobrerregulación de la expresión de CD 69 y la expresión de CD 40L en las células mononucleares de sangre periférica humana inducidos por el anticuerpo CD3 antihumano y el anticuerpo CD28 antihumano.

[Figura 2] Gráfico que muestra una comparación entre el grupo tratado con sustancia de ensayo y el grupo de control sobre el cambio de volumen en la pata trasera de ratas después de la aparición de artritis inducida por adyuvante.

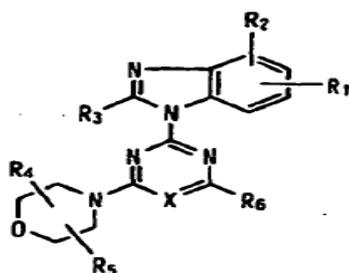
10 [Figura 3] Gráfico que muestra una comparación entre el grupo tratado con sustancia de ensayo y el grupo de control en el cambio de grado de artritis después de la aparición de artritis inducida por colágeno.

[Figura 4] Gráfico que muestra una comparación entre el grupo tratado con sustancia de ensayo y el grupo de control en un modelo de linfoma B xenoinjertado humano.

MEJORES MODOS DE LLEVAR A CABO LA PRESENTE INVENCION

[0038] El compuesto heterocíclico para uso en la presente invención es el representado por la fórmula general (I):

15



20

25

en donde,

X representa un átomo de nitrógeno o CH;

uno o ambos R₁ y R₂ representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un halógeno, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆, o un grupo ciano;

30 R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo dDifluorometilo, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un metilo o un grupo hidroximetilo;

R₄ y R₅ representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆;

35 R₆ representa un morfolino (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆), un pirrolidinilo (opcionalmente sustituido con un hidroxilo alquilo C₁-C₆), un piperidino (que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, un grupo hidroxilo, un formilo, o un alquilo C₁-C₆), un piperacínulo (opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, el nitrógeno en la posición 4 estando opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un formilo, un hidroxialquilo C₁-C₆, un alcocarbonilo C₁-C₆, un oxoalquilo C₁-C₆, un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, y un carbamoilo sustituido), o un 1,4-diazepano (opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, el nitrógeno en la posición 4 estando opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un grupo formilo, un hidroxialquilo C₁-C₆, un alcocarbonilo C₁-C₆, un oxoalquilo C₁-C₆, un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, y un carbamoilo sustituido);

40

o su sal farmacéuticamente aceptable

- 5 [0039] En la fórmula anterior, "C₁-C₆" significa sin ninguna limitación un grupo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. "alquilo C₁-C₆" incluye grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares. "alcoxi C₁-C₆" incluye grupos alcoxi con cadena lineal o ramificada, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi y similares. "Hidroxilo alquilo C₁-C₆" significa aquellos grupos que tienen un grupo hidroxilo unido a cualquiera de los átomos de carbono del grupo definido por el anterior "alquilo C₁-C₆".
- [0040] Cuando el compuesto heterocíclico anterior tiene un átomo de carbono asimétrico en su estructura, existen isómeros del átomo de carbono asimétrico y su mezcla (compuestos racémicos), y cualquiera de tales compuestos debe ser incluido entre los compuestos de la presente invención.
- 10 [0041] Además, los compuestos heterocíclicos que se utilizan como ingredientes eficaces de la presente invención puede estar en la forma de una sal de adición de ácido como una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales apropiadas de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como hidroclouros, sulfatos, hidrobromuros, nitratos, fosfatos o similares, y sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, oxalatos, propionatos, glicolatos, lactatos, piruvatos, malonatos, succinatos, maleatos, fumaratos, malatos, tartratos, citratos, benzoatos, cinamatos, metano sulfonatos, benceno sulfonatos, *p*-tolueno sulfonatos, salicilatos o similares.
- 15 [0042] Los compuestos que pueden usarse como ingredientes eficaces de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos heterocíclicos siguientes:
- [0043] 2-(2-Metilbenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 1)
- [0044] 2-(Benzimidazol-1-il)-4-(trans-2,3-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 2)
- 20 [0045] 4,6-Dimorfolino-2-(2-hidroximetilbenzimidazol-1-il)-1,3,5-triazina (Compuesto 3)
- [0046] 2-(2-Difluorometilbencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1, 3,5-triazina (Compuesto 4)
- [0047] 2-(2-Aminobenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolinopirimidina (Compuesto 5)
- 25 [0048] 2-(2-Aminobenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1, 3,5-triazina (Compuesto 6)
- [0049] 2-(2-Difluorometilbencimidazol-1-il)-4-piperidino-6-morfolino-1, 3,5-triazina (Compuesto 7)
- [0050] 2-(6-Amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(cis-2,3-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1, 3,5-triazina (Compuesto 8)
- 30 [0051] 2-(2-Difluorometil-6-etoxibencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1, 3,5-triazina (Compuesto 9)
- [0052] 2-(2-Difluorometil-4-metilbenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1, 3,5-triazina (Compuesto 10)
- [0053] 2-(2-Difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(2,6-dimetilmorfolino) pirimidina (Compuesto 11)
- [0054] 2-(2-Difluorometil-5-hidroxibencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1, 3,5-triazina (Compuesto 12)
- 35 [0055] 2-(6-Amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1, 3,5-triazina (Compuesto 13)
- [0056] 2-(4-Amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1, 3,5-triazina (Compuesto 14)
- [0057] 2-(2-Difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1, 3,5-triazina (Compuesto 15)
- [0058] 2-(2-Difluorometil-6-hidroxibencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1, 3,5-triazina (Compuesto 16)
- [0059] 2-(5-Amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4,6-di (2,6-dimetil-morfolino)pirimidina (Compuesto 17)
- 40 [0060] 2-(2-Difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolinopirimidina (Compuesto 18)

- [0061] 2-(6-Amino-4-cloro-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetil-morfolino)-6-morfolino-1, 3,5-triazina (Compuesto 19)
- [0062] 2-(2-Difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il)-4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-6-morfolino-1, 3,5-triazina (Compuesto 20)
- 5 [0063] 2 - (2-Difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il) -4 - (2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina (Compuesto 21)
- [0064] 2 - (2-Difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il) -4 - (3,3-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina (Compuesto 22)
- [0065] 2 - (2-Difluorometil-5-metoxibencimidazol-1-il) -4,6-dimorfolino-1, 3,5-triazina (Compuesto 23)
- [0066] 2-(2-Difluorometil- 4-metoxibencimidazol- 1- il)- 4-(cis- 2,6- dimetil-morfolino)-6-morfolinopirimidina (Compuesto 24)
- 10 [0067] 2-(2-Difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-1,3,5-triazina (Compuesto 25)
- [0068] 2 - (2-Difluorometilbencimidazol-1-il) -4 - (4-hidroxipipericin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 26)
- [0069] 2-(2-Difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-hidroxietil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 27)
- [0070] 4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 28)
- 15 [0071] 2 - (2-Difluorometilbencimidazol-1-il) -4 - (4-benzilcarbonilpiperazin-1-il)-6-morfolino-1, 3,5-triazina (Compuesto 29)
- [0072] 4 - (4-Acetonilpiperazin-1-il) -2 - (2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 30)
- [0073] 2 - (2-Difluorometilbencimidazol-1-il) -4 - [4 - (2-foroil) piperazin-1-il]-6-morfolino-1, 3,5-triazina (Compuesto 31)
- [0074] 2-(2-Difluorometilbencimidazol- 1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilpiperacin)-1-il]-6-morfolino- 1,3,5-triazina (Compuesto 32)
- 20 [0075] 2 - (2-Difluorometilbencimidazol-1-il) -4 - (4-metoxilacetilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 33)
- [0076] 2-(2-Difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroxipropil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 34)
- [0077] 2 - (2-Difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il) -1,3,5-triazina (Compuesto 35)
- [0078] 2 - (2-Difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il) -4 - (2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina (Compuesto 36)
- 25 [0079] 2-(2-Difluoromethyl- 4-metoxibencimidazol- 1- il)- 4-(cis- 2,3- dimetil-morfolino)-6-morfolinopirimidina (Compuesto 37)
- [0080] 2 - (2-Difluorometil-4-etoxibencimidazol-1-il) -4 - (2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina (Compuesto 38)
- [0081] Como se demostrará en los ejemplos que se describen en lo sucesivo, los agentes de la presente invención inhiben la activación de células T y células B inducida por Con A, LPS, anticuerpo anti-IgM, anticuerpo anti-CD3 + anticuerpo anti-CD28, lo cual demuestra acción inhibitoria de PI3K en las células del sistema inmune. Por lo tanto, los fármacos de la presente invención pueden utilizarse en el tratamiento y prevención de los trastornos del sistema inmune atribuibles a la hiperfunción de PI3K.
- 30 [0082] Como trastornos del sistema inmunológico atribuibles a la hiperfunción de la PI3K, se pueden citar: enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren, o similares; disfunción orgánica asociada a enfermedades autoinmunes como uveítis, glomerulonefritis, tiroiditis, pancreatitis, destrucción ósea o similar; rechazo después del trasplante de tejidos, enfermedad injerto contra huésped después de un trasplante de médula ósea, enfermedades inflamatorias intestinales como la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn; enfermedades inflamatorias o alérgicas de la piel, tales como psoriasis o dermatitis atópica; trastornos respiratorios inflamatorios o alérgicos, tales como enfermedades pulmonares obstructivas o asma; conjuntivitis o rinitis alérgica; neoplasias hematológicas originadas a partir de células inmunes, como linfoma de células B, linfoma de células T, leucemia mieloide o similares; sepsis provocada por infección con bacterias gram-negativas o coronavirus, síndrome respiratorio agudo severo, hepatitis fulminante o similares.
- 35 [0083] Aunque los agentes de la presente invención se pueden aplicar a mamíferos tales como humanos, perros, gatos, conejos, hamsters, ratas, ratones o similares, el régimen de administración, la formulación y la dosificación para la aplicación a humanos será particularmente explicada a continuación.
- 40

5 [0084] Los agentes de la presente invención se pueden administrar por vía oral o parenteral, y pueden usarse comprimidos, comprimidos recubiertos, medicamentos en polvo, gránulos, cápsulas, microcápsulas, jarabes o similares como forma de dosificación para administración oral, mientras que pueden usarse gotas oculares, inhalantes, formas inyectables (incluyendo liofilizados para inyección que han de ser disueltos en la aplicación), supositorios, emplastos o similares como forma de dosificación para administración parenteral. La formulación de estas formas de dosificación puede efectuarse usando excipientes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, agentes de suspensión, emulsionantes, conservantes, agentes estabilizantes y dispersantes farmacéuticamente aceptables, tales como lactosa, sacarosa, almidón, dextrina, celulosa cristalina, caolín, carbonato cálcico, talco, estearato de magnesio, agua destilada o solución salina.

10 [0085] Cuando se utiliza en formas de dosificación oral, las dosificaciones del ingrediente eficaz serán diferentes dependiendo de los síntomas, edad, peso o similares del paciente, pero una dosis diaria de 10-500 mg puede administrarse en 2-3 porciones para un adulto pesa 60 kg. Además, las dosis también difieren dependiendo de los síntomas del paciente en el caso de las soluciones oftálmicas, inhalación en los pulmones o la cavidad nasal, y la inyección a cavidades articulares inflamadas, pero una dosis diaria de 1-100 µg puede administrarse en 2-3 porciones para un adulto.

EJEMPLOS

EJEMPLOS DE PRODUCCIÓN

20 [0086] Algunos ejemplos de los compuestos heterocíclicos representados por la fórmula general (I) fueron producidos de acuerdo con los procedimientos descritos en los ejemplos de los Documentos de Patente 3, 4 y 5, y se describen a continuación.

[0087] La síntesis se realizó con referencia a los Documentos de Patente 1-3.

Ejemplo de producción 1

2 - (2-Metilbenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 1)

[0088] Punto de fusión: 218-20 ° C (con descomposición)

25 RMN (CDCl₃) δ: 3.03 (3H, s), 3,7 a 3,9 (16H, m), 7.2-7.4 (2H, m), 7.7 - 7.8 (1H, m), 8.1 - 8.3 (1H, m)

EM m/z: 381 (M⁺).

Ejemplo de producción 2

2-(Benzimidazol-1-il)-4-(trans-2 ,3-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 2)

[0089] Punto de fusión: 147-150 ° C

30 RMN (CDCl₃) δ: 1.1-1.5 (6H, m), 2.7-3.0 (1H, m), 3.4 - 3.6 (1H, m), 3.7-4.0 (8H, m), 4,1-4,3 (1H, m) , 4.4 - 4.7 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.7 - 7.9 (1H, m), 8.3 - 8.4 (1H, m), 8.98 (1H, s).

Ejemplo de producción 3

4,6-Dimorfolino-2-(2-hidroximetilbenzimidazol-1-il) -1,3,5-triazina (Compuesto 3) Punto de fusión: 208-210 ° C (con descomposición)

35 [0090] RMN (CDCl₃) δ: 3.7 - 3.9 (16H, m), 4.59 (1H, t, J = 6 Hz), 5.15 (2H, d, J = 7 Hz), 7.2-7.4 (2H, m), 7.7 -7.8 (1H, m), 8.3-8.4 (1H, m)

EM m/z: 397 (M⁺)

Ejemplo de Producción 4

2 - (2-Difluorometilbenzimidazol-1-il) -4,6-dimorfolino-1 ,3,5-triazina (Compuesto 4) Punto de fusión: 211-214 ° C

40 [0091] RMN (CDCl₃) δ: 3.79 (8H, t, J = 4 Hz), 3.88 (8H, t, J = 4 Hz), 7.3 - 7.4 (2H, m), 7.56 (1H, t, J = 53Hz) , 7.88 (1H, d, J = 7 Hz), 8.32 (1H, d, J = 7 Hz).

EM m/z: 417 (M⁺)

Ejemplo de producción 5

2 - (2-Aminobenzimidazol-1-il) -4,6-dimorfolinopirimidina (Compuesto 5)

[0092] Punto de fusión: 237-239 ° C

RMN (CDCl₃) δ: 3.59 (8H, t, J = 5Hz), 3.84 (8H, t, J = 5Hz), 5.46 (1H, s), 6.65 (2H, brs), 7.06 (1H, t, J = 7 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7 Hz), 7.37 (1H, d, J = 7 Hz), 8.1 (1H, d, 7 Hz)

5 EM m/z: 381 (M⁺)

Ejemplo de Producción 6

2 - (2-Aminobenzimidazol-1-il) -4,6-dimorfolino-1, 3,5-triazina (Compuesto 6)

[0093] Punto de fusión: 298-300 ° C (con descomposición)

10 RMN (CDCl₃) δ: 3.7 - 3.9 (16H, m), 6.74 (2H, brs), 7.05 (1H, t, J = 7 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7 Hz), 8.20 (1H, d, 7 Hz)

EM m/z: 382 (M⁺)

Ejemplo de Producción 7

2 - (2-Difluorometilbencimidazol-1-il)-4-piperidino-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 7)

[0094] Punto de fusión: 190-192 ° C

15 (CDCl₃) δ: 1.5 - 1.8 (6H, m), 3.7 - 3.9 (12H, m), 7.3-7.5 (2H, m), 7.61 (1H, t, J = 54Hz), 7.90 (1H, d, J = 8 Hz), 8.34 (1H, d, 8 Hz)

EM m/z: 415 (M⁺)

Ejemplo de Producción 8

2-(6-Amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(cis-2,3-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 8).

20 [0095] Punto de fusión: 220-222 ° C (con descomposición)

RMN (CDCl₃) δ: 1.22 (3H, d, J = 9 Hz), 1.26 (3H, d, J = 9 Hz), 3.1 - 3.4 (1H, m), 3.5 - 4.1 (11H, m), 4.3 - 4.5 (1H, m), 4.5 - 4.7 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J = 2 Hz, J = 9 Hz), 7.49 (1H, t, J = 54Hz), 7.62 (1H, d, J = 9 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2 Hz).

EM m/z: 460 (M⁺)

Ejemplo de producción 9

25 2 - (2-Difluorometil-6-etoxibencimidazol-1-il) -4,6-dimorfolino-1, 3,5-triazina (Compuesto 9)

[0096] Punto de fusión: 222-224 ° C

RMN (CDCl₃) δ: 1.46 (3H, t, J = 7 Hz), 3.7 - 3.9 (16H, m), 4.08 (2H, q, J = 7 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 7.52 (1H, t, J = 54Hz), 7.74 (1H, d, J = 9 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3 Hz).

EM m/z: 461 (M⁺)

30 **Ejemplo de Producción 10**

2 - (2-Difluorometil-4-metilbencimidazol-1-il) -4,6-dimorfolino-1, 3,5-triazina (Compuesto 10)

[0097] Punto de fusión: 259-260 ° C

RMN (CDCl₃) δ: 2.72 (3H, s), 3.7 -3.9 (16H, m), 7.1 - 7.5 (2H, m), 7.56 (1H, t, J = 54Hz), 8.15 (1H, d, 8 Hz)

35 EM m/z: 431 (M⁺)

Ejemplo de Producción 11

2 - (2-Difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(2,6-dimetilmorfolino) pirimidina (Compuesto 11)

[0098] Punto de fusión: 265-267 ° C

¹H RMN (CDCl₃) δ: 03.7 - 03.9 (16 H, m), 3.86 (3H, s), 7.02 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 7.52 (1H, t, J = 53 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9 Hz), 7.91 (1H, d, J = 3 Hz),

EM m/z: 447 (M⁺).

5 Ejemplo de Producción 12

2 - (2-Difluorometil-5-hidroxibencimidazol-1-il) -4,6-dimorfolino-1 ,3,5-triazina

(Compuesto 12)

[0099] Punto de fusión: 272-274 ° C

RMN (CDCl₃) δ :3.7-3,9 (16H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 7.54 (1H, t, J = 54Hz), 8.20 (1H, d, 8 Hz)

10 EM m/z: 433 (M⁺)

Ejemplo 13

2-(6-Amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 13)

[0100] Punto de fusión: 226-227 °C (con descomposición)

RMN (CDCl₃) δ: 1.28 (6H, s), 3.6 - 3.8 (14H, m), 6.7 - 6.8 (1H, m), 7.2 - 7.7 (3H, m).

15 EM m/z: 460 (M⁺)

Ejemplo 14

2 - (4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il) -4,6-dimorfolino-1 ,3,5-triazina

(Compuesto 14)

[0101] Punto de fusión: 214-216 °C (con descomposición)

20 RMN (CDCl₃) δ: 3.7 - 3.9 (16H, m), 4.48 (2H, brs), 6.63 (1H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, t, J = 8 Hz), 7.55 (1H, t, J = 54Hz), 7.64 (1H, d, J = 8 Hz).

EM m/z: 432 (M⁺)

Ejemplo de Producción 15

2 - (2-Difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il) -4,6-dimorfolino-1 ,3,5-triazina

25 (Compuesto 15)

[0102] Punto de fusión:> 250 ° C

RMN (DMSO-d₆) δ: 3,70-3,90 (16H, m), 6.76 (1H, d, J = 8 Hz), 7.73 (1H, t, J = 8 Hz), 7.70 (1H, t, J = 54Hz), 7.74 (1H, d, J = 8 Hz), 10.24 (1H, brs)

EM m/z: 433

30 Ejemplo de Producción 16

2 - (2-Difluorometil-6-hidroxibencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1 ,3,5-triazina (Compuesto 16)

[0103] Punto de fusión:> 250 ° C

RMN (DMSO-d₆) δ: 3.70-3.90 (16H, m), 6.86 (1H, d, J = 8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8 Hz), 7.70 (1H, t, J = 54Hz), 7.73 (1H, s), 9,81 (1H, brs)

35 EM m/z: 433

Ejemplo de Producción 17

2 - (5-Amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il) -4,6-di(2,6-dimetilmorfolino)-pirimidina (Compuesto 17)

[0104] Punto de fusión: 157-160 ° C

RMN (CDCl₃) δ: 1.30 (6H, d, J = 9 Hz), 2.6 - 2.8 (4H, m), 3.6 - 4.2 (8H, m), 5.45 (1H, s), 6.7 - 6.8 (1H, m), 7.5 - 7.7 (2H, m), 7.42 (1H, t, J = 53Hz)

EM m/z: 487 (M⁺)

5 Ejemplo de Producción 18

2 - (2-Difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il) -4,6-dimorfolinopirimidina (Compuesto 18)

[0105] Punto de fusión:> 250 ° C

RMN (DMSO-d₆) δ: 3.60-3.80 (16H, m), 5.98 (1H, s), 6.72 (1H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, t, J = 8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8 Hz), 7.65 (1H, t, J = 54Hz), 10.17 (1H, brs)

10 EM m/z: 432

Ejemplo de Producción 19

2-(6-Amino-4-cloro-2-Difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 19)

[0106]

15 (1) 6-amino-4-cloro-2-difluorometilbencimidazol (500 mg, 2,3 mmol) se disolvió en acetona (50 ml), se añadió 2,4 dicloro-6-morfolino-1,3,5-triazina (542 mg, 2,3 mmol) a -15 °C, y se añadió adicionalmente carbonato de potasio (500 mg). Tras elevar gradualmente la temperatura a la temperatura ambiente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 1:4) para dar 2-(6-amino-4-cloro-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-cloro-6-morfolino-1,3,5-triazina (272 mg, rendimiento 28%).

20 (2) El 2-(6-amino-4-cloro-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-cloro-6-morfolino-1,3,5-triazina (150 mg, 0,36 mmoles) así obtenido se disolvió en DMF (6 ml), se añadió hidrocloreuro de 2,2-dimetilmorfolina (150 mg, 1,0 mmol) a -15 °C, y se añadió adicionalmente carbonato de potasio (500 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con acetato de etilo varias veces, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después el disolvente se evaporó bajo vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=1:2) para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (130 mg, rendimiento 73%).

25 Punto de fusión: 238 ° C (con descomposición)

RMN (CDCl₃) δ: 1.27 (6H, s), 3.68 (2H, s), 3.7 a 3.9 (12H, m), 6.82 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7.42 (1H, dt, J = 9,6 Hz, J = 53Hz), 7.50 (1H, d, J = 2,3 Hz)

30 MS m/z: 494 (M⁺)

Ejemplo de Producción 20

2-(2-Difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il)-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 20)

[0107] Punto de fusión: 245 ° C (con descomposición)

35 RMN (CDCl₃) δ: 1.9 - 2.1 (4H, m), 3.5 - 4.0 (12H, m), 4.7 - 4.8 (1H, m), 5.1 - 5.3 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 9Hz), 7.30 (1H, t, J = 9 Hz), 7.50 (1H, s ancho), 7.55 (1H, t, J = 54Hz), 7.83 (1H, d, J = 9 Hz). EM m/z: 447 (M⁺)

Ejemplo de Producción 21

2 - (2-Difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il) -4 - (2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina (Compuesto 21)

[0108] Punto de fusión: 185-187 ° C

40 RMN (CDCl₃) δ: 1.29 (6H, s), 3.48 (2H, s), 3.59 - 3.64 (6H, m), 3.81 - 3.87 (6H, m), 5.47 (1H, s), 6.86 (1H, m), 7.26 - 7.32 (1H, m), 7.49 (1H, t, J = 53Hz), 7.72 (1H, d, 8 Hz)

EM m/z: 460 (M⁺)

Ejemplo de Producción 22

2 - (2-Difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il) -4 - (3,3-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina (Compuesto 22)

[0109] Punto de fusión: 204-206 ° C

5 RMN (CDCl₃) δ: 1.48 (6H, s), 3.50 (2H, s), 3.6 - 3.8 (6H, m), 3.8 - 4.0 (6H, m), 5.76 (1H, s), 6.68 (1H, d, J = 7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7 Hz), 7.49 (1H, t, J = 54Hz), 7.66 (1H, d, 7 Hz)

EM m/z: 460 (M⁺)

Ejemplo de Producción 23

2 - (2-Difluorometil-5-metoxibencimidazol-1-il) -4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina

(Compuesto 23)

10 [0110] Punto de fusión: 206-207 ° C

RMN ((CD₃)₂CO) δ: 1.17 (6H, d, J=6 Hz), 2.5-2.8 (4H, m), 3.6-4.4 (10H, m), 5.95 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=8 Hz), 7.23 (1H, t, J = 8 Hz), 7.66 (1H, t, J = 53Hz), 7.75 (1H, d, J = 8 Hz), 8.9 (1H, s)

EM m/z 447 (M⁺)

Ejemplo de Producción 24

15 2-(2-Difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4-(cis-2,6-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina (Compuesto 24)

[0111]

20 (1) 2-difluorometil-4-metoxibencimidazol (9,03 g, 45,6 mmol) se disolvió en DMF (100 ml), se añadió NaH al 60% (1,82 g, 45,6 mmol), y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió a una solución obtenida por disolución de 2,4,6-tricloropirimidina (15,7 g, 92,1 mmol) en DMF (100 ml) mientras se enfriaba con hielo, y se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos y adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se filtraron los cristales precipitados, y se lavaron bien con hexano y éter, y luego se secaron al aire para dar 2 - (2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il) -4,6-dicloropirimidina (12,3 g, rendimiento 78%).

25 (2) La 2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il) -4,6-dicloropirimidina (12,3 g, 35,7 mmol) así obtenida se disolvió en DMF (150 ml), se añadió cis-2,6-dimetilmorfolina (6,63 ml, 53,7 mmol) a temperatura ambiente, y se añadió además carbonato de potasio (7,35 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo varias veces, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de que el disolvente se evaporó bajo vacío, el residuo se lavó suficientemente con hexano, y luego sucesivamente con éter, y después se secó al aire para dar 4-cloro-2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-6-(cis-2,6-dimetil-morfolino) pirimidina (14,4 g, rendimiento 95%).

30 (3) Se añadió morfolina (275 ml, 3,15 mol) al 4-cloro-2-(2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il) -6 - (cis-2,6 - dimetilmorfolino) pirimidina (14,4 g, 34 mmol) así obtenido, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y adicionalmente a 80 °C durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, y los cristales precipitados se filtraron, y se lavaron bien sucesivamente con hexano, éter y acetato de etilo y, a continuación, se secaron al aire para dar 2 - (2-difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il) -4 - (cis-2,6-dimetil-morfolino)-6-morfolinopirimidina (13,7 g, rendimiento 86%).

Punto de fusión: 180-181 ° C

RMN (CDCl₃) δ: 1.28 (6H, d, J = 6 Hz), 2.6 - 2.7 (2H, m), 3.6 - 3.7 (6H, m), 3.80 - 3.86 (4H, m), 4.04 (3H, s), 4.10 - 4.14 (2H, m), 5.49 (1H, s), 6.78 (1H, d, J = 8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8 Hz), 7.41 (1H, t, J = 52Hz), 7.77 (1H, d, J = 8 Hz)

40 EM m/z: 474 (M⁺)

Ejemplo de Producción 25

2 - (2-Difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il) -1,3,5-triazina (Compuesto 25)

[0112] Punto de fusión: 235-37 ° C

^1H RMN (CDCl_3) δ : 2.7 - 2.8 (2H, m), 3.4 - 3.5 (2H, m), 3.8 - 4.2 (12H, m), 5.97 (1H, brs), 7.2 - 7.5 (2 H, m), 7.52 (1H, t, $J = 54\text{Hz}$), 7.8 - 8.0 (1 H, m) 8.2 - 8.4 (1H, m).

EM m/z 444 (M^+).

5 Ejemplo de Producción 26

2 - (2-Difluorometilbencimidazol-1-il) -4 - (4-hidroxipiperacina-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 26)

[0113] Punto de fusión: 219-21 ° C

^1H RMN (CDCl_3) δ : 3.4-3.5 (2H, m), 3.7-4.1 (16H, m), 7.3-7.5 (2H, m), 7.59 (1H, t, $J = 50\text{Hz}$), 7.8-8.0 (1 H, m) 8.3-8.4 (1 H, m).

10 EM m/z 431 (M^+).

Ejemplo de Producción 27

2-(2-Difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-hidroxietil)piperacina-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 27)

[0114] Punto de fusión: 174-77 ° C

15 ^1H RMN (CDCl_3) δ : 2.6 - 2.7 (8H, m), 3,6 - 3,9 (12H, m), 3.91 (1H, br) 7.3 - 7.5 (2H, m), 7.58 (1H, t, $J = 54\text{Hz}$), 7.9 - 8.0 (1H, m) 8.3 - 8.4 (1H, m).

EM m/z 460 (M^+).

Consulte el Documento de Patente 4.

Ejemplo de Producción 28

2-(2-Difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il)-4-(2-hidroximetilpirrolidina-1-il)-6-morfolinopirimidina (947)

20 [0115]

(1) 4-*tert*-Butildimetilsililoxi-2-difluorometilbenzimidazol (1,49 g, 5,0 mmol) se disolvió en DMF (10 ml), se añadió 2,4,6-tricloropirimidina (0,91 g, 5,0 mmol) a temperatura ambiente, se añadió además carbonato de potasio (0,55 g), y la mezcla se agitó durante 5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo varias veces, se lavó con salmuera, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de que el disolvente se evaporó bajo vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 8:1) para dar 2 - (4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-difluorometilbenzimidazol-1-il) -4 ,6-dicloropirimidina (1,12 g, rendimiento 50%).

25

(2) El 2-(4-*tert*-Butildimetilsililoxi-2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4,6-dicloropirimidina (386 mg, 0,87 mmol) así obtenido se disolvió en DMF (6 ml), se añadió 2-pirrolidina metanol (0,13 ml, 1,3 mmol) a temperatura ambiente, y se añadió además carbonato de potasio (179 mg). Después de que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo varias veces, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de que el disolvente se evaporó bajo vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 1:1) para dar 2-(4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(2-hidroximetilpirrolidina-1-il)-6-cloropirimidina (291 mg, rendimiento 64%).

30

35

(3) Se añadió morfolina (4,4 g, 50 mmol) a la 2-(4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(2-hidroximetilpirrolidina-1-il)-6-cloropirimidina (281 mg, 0,54 mmol) así obtenida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo varias veces, se lavó con salmuera, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de que el disolvente se evaporó bajo vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 2:3) para obtener 2-(4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(2-hidroximetilpirrolidina-1-il)-6-morfolinopirimidina (216 mg, rendimiento 72%).

40

[0116] 2-(4-*tert*-Butildimetilsililoxi- 2- difluorometil- benzimidazol- 1- il)- 4-(2- hidroximetilpirrolidina- 1- il)- 6- morfolinopirimidina (213 mg, 0,38 mmol) se disolvió en THF anhidro (7 ml), se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,4 ml) (1M solución de THF) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo varias veces, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio

45

anhidro. Después de evaporar el disolvente bajo vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 1:4) para obtener el compuesto del título como cristales incoloros (101 mg, rendimiento 60%).

Punto de fusión: 195-198 ° C

- 5 RMN (CDCl₃) δ: 2.0–2.1 (4H, m), 3.4–4.0 (12H, m), 4.0–4.1 (1H, m), 4.3–4.4 (1H, m), 5.36 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8 Hz), 7.28 (1H, t, J=8 Hz), 7.58 (1H, brs), 7.58 (1H, t, J=54Hz), 7.73 (1H, d, J = 8 Hz).

EM m/z: 446 (M⁺)

La producción fue efectuada con referencia al Documento de Patente 4.

Ejemplo de Producción 29

- 10 2 - (5,6-Dimetil-2-difluorometilbencimidazol-1-il) -4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina (ZSTK705)

[0117] Punto de fusión: 217-220 ° C ¹H RMN (CDCl₃) δ: 2.39 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.7 – 3.9 (16H, m), 7.53 (1H, t, J = 54Hz), 7.62 (1H, s), 8.12 (1H, s).

EM m/z445 (M⁺).

Ejemplo de Producción 30

- 15 2-(6-Amino-4-cloro-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina (STK922)

[0118] Punto de fusión: 256 ° C (con descomposición)

RMN (CD₃OD-CDCl₃ (1:1)) δ: 1.9 - 2.2 (4H, m), 3.68 (2H, s), 3.5 – 4.0 (11H, m), 4.39 (1H, brs), 6.84 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7.58 (1H, t, J = 53Hz), 7.64 (1H, d, J = 2,1 Hz).

EM m/z: 480 (M⁺)

- 20 **Ejemplo de Producción 31**

2 - (4-Cloro-2-difluorometil-5-hidroxibencimidazol-1-il) -4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina (STK894)

[0119] Punto de fusión:> 250 ° C

RMN (CDCl₃) δ: 3.7 - 3.9 (16H, m), 5.63 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 9 Hz), 7.51 (1H, t, J = 53Hz), 8.14 (1H, d, J = 9 Hz).

EM m/z: 467 (M⁺)

- 25 **Ejemplo de Producción 32**

Síntesis de 4-(4-acetilpiperacina-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 28)

- 30 [0120] Una mezcla de 6-cloro-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-1,3,5-triazina (3,66 g, 10 mmol), 1-acetilpiperazina (1,40 g, 11 mmol), carbonato de potasio (1,38 g, 10 mmol) y DMF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para obtener 4 - (4-acetilpiperacina-1-il)-2 - (2-difluorometilbencimidazol-1-il) -6 - morfolino-1,3,5-triazina (4,08 g, 9,0 mmol) con un rendimiento del 90% en forma de cristales incoloros.

[0121] Naturalmente, los derivados de triazina o pirimidina que lleven dichos grupos piperacina también pueden ser sintetizados de acuerdo con los siguientes esquemas.

- 35 [0122] Por ejemplo, una mezcla de 6-cloro-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-1,3,5-triazina (3,66 g, 10 mmol), piperazina (3,45 g, 40 mmol), y acetona (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y los cristales precipitados se filtraron, y se lavaron con metanol para dar 2 - (2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(piperacina-1-il) -1,3,5-triazina (3,87 g, 9,3 mmol) con un rendimiento del 93% en forma de cristales incoloros.

- 40 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 3.8 - 4.1 (16H, m), 7.3 – 7.5 (2H, m), 7.59 (1H, t, J = 54Hz), 7.9 – 8.0 (1H, m) 8.3 - 8.4 (1 H, m).

EM m/z416 (M⁺).

5 [0123] Se añadió cloruro de acetilo (0,14 ml, 2,0 mmol) gota a gota a una mezcla de 2 - (2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(piperacina-1-il) -1,3,5-triazina (417 mg, 1,0 mmol) y THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice para dar el compuesto 4 - (4-acetilpiperacina-1-il) -2 - (2-difluorometilbencimidazol-1-il) -6-morfolino-1,3,5-triazina (354 mg, 7,7 mmol) con un rendimiento del 77% en forma de cristales incoloros.

Punto de fusión: 223 ° C

¹H RMN (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 3.6 - 4.0 (16H, m), 7.3 - 7.5 (2H, m), 7.55 (1H, t, J = 53,5 Hz), 7.9 - 8.0 (1 H, m) 8.3 - 8.4 (1 H, m). EM m/z 458 (M⁺).

10 [0124] Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar al Ejemplo de Producción 34.

Ejemplo de Producción 33

2 - (2-Difluorometilbencimidazol-1-il) -6 - (4-formilpiperacina-1-il)-4-morfolino-1,3,5-triazina

[0125] Punto de fusión: 228-30 ° C

15 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 3.8 - 4.1 (16H, m), 7.2 - 7.5 (2 H, m), 7.54 (1H, t, J = 54Hz), 7.8 - 8.0 (1 H, m), 8.17 (1 H, s), 8.3 - 8.4 (1 H, m).

EM m/z 444 (M⁺).

Ejemplo de Producción 34

2 - (2-Difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(3-oxopiperacina-1-il) -1,3,5-triazina

[0126] Punto de fusión: 255-57 ° C

20 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 3.5 - 3.9 (14H, m), 6.48 (1H, brs), 7.2 - 7.5 (2 H, m), 7.59 (1 H, t, J = 54Hz), 7.8 - 7.9 (1 H, m) 8.2 - 8.4 (1 H, m).

EM m/z 430 (M⁺).

Ejemplo de Producción 35

2 - (2-Difluorometilbencimidazol-1-il) -6 - (3,5-dioxopiperacina-1-il)-4-morfolino-1,3,5-triazina

25 [0127] Punto de fusión: 230-32 ° C

¹H RMN (CDCl₃) δ: 3.5 - 3.9 (12H, m), 7.2 - 7.5 (2 H, m), 7.59 (1H, t, J = 55Hz), 7.9 - 8.0 (1H, m) 8.3 - 8.4 (1 H, m).

EM m/z 444 (M⁺).

Ejemplo de Producción 36

2 - (2-Difluorometilbencimidazol-1-il) -4 - (4-benzilcarbonilpiperacina-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 29)

30 [0128] (STK1515)

Punto de fusión: 178-181 ° C

¹H RMN (CDCl₃) δ: 3.81 (2 H, s), 3.5 - 3.9 (16 H, m), 7.2 - 7.5 (7 H, m), 7.52 (1H, t, J = 54 Hz), 7.89 (1 H, d, J = 8 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8 Hz).

EM m/z 534 (M⁺).

Ejemplo de Producción 37

4 - (4-Acetonilpiperacina-1-il) -2 - (2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 30) (STKO1529)

[0129] Punto de fusión: 79-81 ° C

40 RMN (CDCl₃-d₁) δ: 2.19 (3H, s), 2.60 (2H, s), 3.70 - 4.00 (16H, m), 7.30 - 7.50 (2H, m), 7.57 (1H, t, J = 54Hz), 7.90 (1H, d, J = 8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8 Hz)

EM m/z: 472

Ejemplo de Producción 38

2 - (2-Difluorometilbencimidazol-1-il) -4 - [4 - (2-furoil) piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 31) (STKO1531)

5 [0130] Punto de fusión: 220-222 ° C

RMN (CDCl₃-d₁) δ: 3.80 – 4.00 (16H, m), 6.53 (1H, d, J = 2 Hz), 7.01 (1H, d, J = 2 Hz), 7.30–7.60 (4H, m), 7.80 (1H, d, J = 8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 8 Hz)

MS m/z: 510

Ejemplo de Producción 39

10 2-(2-Difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 32) (STKO1 539)

[0131] Punto de fusión: 203-205 ° C

RMN (CDCl₃-d₁) δ: 2.90 (6H, s), 3.30 -3.40 (4H, m), 3.80 - 4,00 (12H, m), 7.30 - 7,40 (2H, m), 7.56 (1H, t, J = 54Hz), 7.89 (1H, d, 8 Hz), 8.34 (1H, d, 8 Hz)

15 MS m/z: 487

Ejemplo de Producción 40

2 - (2-Difluorometilbencimidazol-1-il) -4 - (4-metoxilacetilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 33) (STK01 540)

[0132] Punto de fusión: 72-75 ° C

20 RMN (CDCl₃-d₁) δ: 3.46 (3H, s), 3.60 – 4.00 (16H, s), 4.17 (2H, s), 7.30 – 7.50 (2H, m), 7.55 (1H, t, J = 54Hz), 7.90 (1H, d, J = 8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 8 Hz)

EM m/z: 488

Ejemplo de Producción 41

25 2-(2-Difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroxiopropil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina (Compuesto 34) (STK01541)

[0133] RMN (CDCl₃-d₁) δ: 1.17 (2H, m), 2.60 – 2.70 (4H, m), 4.70 (1H, brs), 3.50 – 4.00 (16H, m), 7.30 – 7.50 (2H, m), 7.56 (1H, t, J = 54Hz), 7.90 (1H, d, J = 8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8 Hz)

EM m/z: 474

Ejemplo de Producción 42

30 2 - (2-Difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il) -1,3,5-triazina (Compuesto 35) (STK01542)

[0134] Punto de fusión: 198-202 ° C

RMN (CDCl₃-d₁) δ: 1.20 (3H, t, J = 7 Hz), 2.42 (2H, q, J = 7 Hz), 3.50-4.00 (16H, m), 7.30-7.50 (2H, m), 7.56 (1H, t, J = 54Hz), 7.90 (1H, d, J = 8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8 Hz)

EM m/z: 472

35 **Ejemplo de Producción 43**

2-(2-Difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina (STKO1553)

[0135] Punto de fusión: 255-260 ° C

RMN (CDCl₃-d₁) δ: 3.59 (4H, brs), 3.76 (3H, s), 3.70-3,95 (12H, s), 7.30 – 7.50 (2H, m), 7.55 (1H, t, J = 54Hz), 7.90 (1H, d, J = 8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 8 Hz)

EM m/z: 474

[0136] Los siguientes fueron producidos de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 24.

Ejemplo de Producción 44

2 - (2-Difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il) -4 - (2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina (Compuesto 36)

5 [0137] Punto de fusión: 166-168 ° C

RMN (CDCl₃) δ: 1.30 (6H, s), 3.49 (2H, s), 3.4 – 3.9 (12H, m), 4.05 (3H, s), 5.47 (1H, s), 6.79 (1H, d, J = 8 Hz), 7.32 (1H, t, J = 8 Hz), 7.41 (1H, t, J = 54Hz), 7.78 (1H, d, J = 8 Hz).

EM m/z: 474 (M⁺)

Ejemplo de Producción 45

10 2-(2-Difluorometil-4-metoxibencimidazol-1-il)-4-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina (Compuesto 37)

[0138] Punto de fusión: 176-178 ° C

RMN (CDCl₃) δ: 1.20 (3H, d, J = 5Hz), 1.22 (3H, d, J = 5Hz), 3.6 - 3.7 (1H, m), 3.6 - 4.1 (13H, m), 4.05 (3H, s), 5.47 (1H, s), 6.79 (1H, d, J = 8 Hz), 7.32 (1H, t, J = 8 Hz), 7.42 (1H, t, J = 53Hz), 7.78 (1H, d, J = 8 Hz).

EM m/z: 474 (M⁺)

15 **Ejemplo de Producción 46**

2 - (2-Difluorometil-4-etoxibencimidazol-1-il) -4 - (2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina (Compuesto 38)

[0139] Punto de fusión: 114-116 ° C

RMN (CDCl₃) δ: 1.56 (3H, t, J=7 Hz), 3.49 (2H, s), 3.5–3.9 (12H, m), 4.32 (2H, q, J=7 Hz), 5.47 (1H, s), 6.78 (1H, d, J=8 Hz), 7.30 (1H, t, J=8 Hz), 7.41 (1H, t, J = 53Hz), 7.76 (1H, d, J = 8 Hz).

20 EM m/z: 488 (M⁺)

Ensayos de eficacia de medicamentos

[0140] A continuación, los protocolos de ensayo para efectos farmacológicos y toxicidad de los compuestos heterocíclicos representados por la fórmula general (I) y sus resultados se describirán más adelante. Aquí, el número de compuesto para cada sustancia de ensayo corresponde al número de compuesto asignado a cada uno de los compuestos heterocíclicos anteriores.

25

Ejemplo de Ensayo 1

Actividad Inhibidora de Respuesta Mitogénica

[0141] Células de bazo (2 x 10⁶ células/mL) preparadas a partir de ratones hembra C57BL/6N (8 semanas de edad, adquiridos de Charles River Laboratories Japan Inc.) se suspendieron en medio RPMI 1640 (conteniendo 10% de suero fetal bovino, 10 mM HEPES, 1 mM ácido pirúvico, 4,5 g/L glucosa, penicilina 100 unidades/ml, y estreptomycin 0,1 mg/ml), y se sembraron en los pocillos de una placa de 96 pocillos a 0,225 ml por pocillo. Se añadieron diluciones seriadas de sustancias de ensayo a pocillos respectivos y, a continuación se añadió concanavalina A (Con A, 3 µg / mL), un lipopolisacárido (LPS, 100 µg / ml), o un anticuerpo anti -IgM ratón (100 µg / ml). Posteriormente, se incubaron bajo condiciones de dióxido de carbono al 5% a una temperatura de 37 ° C durante 3 días. A continuación, se añadió una solución de Alamar Blue a 50 µl por 150 µl, y después de cultivar durante un día, se determinó la intensidad de fluorescencia a 590 nm utilizando una longitud de onda de excitación de 530 nm mediante Cytoflour 4000 (Applied Biosystems). Como resultado, como se muestra en la Tabla 1, se descubrió que los análogos de s-triazina inhiben la proliferación de células de bazo de ratón inducida por Con A, LPS, o un anticuerpo anti-IgM.

30

35

[0142]

[Tabla 1]

Compuestos de ensayo	Inhibición de la respuesta Con A	Inhibición de la respuesta LPS	Inhibición de la respuesta anticuerpo Anti-IgM
Compuesto 1	+	+	nd
Compuesto 2	+	+	+
Compuesto 3	+	+	nd
Compuesto 4	++	++	++
Compuesto 5	+	+	+
Compuesto 6	+	+	+
Compuesto 7	+	+	+
Compuesto 8	++	+	++
Compuesto 9	++	++	++
Compuesto 10	+	±	+
Compuesto 12	++	++	++
Compuesto 13	++	++	++
Compuesto 17	+	±	+
Compuesto 19	++	++	nd
Compuesto 20	+++	+++	+++
Compuesto 21	+++	+++	+++
Compuesto 22	+++ .	+++	+++
Compuesto 24	+	+	+
Compuesto 25	+++	+	nd
Compuesto 26	+++	++	nd
Compuesto 27	+++	+	nd
Compuesto 28	+++	++	nd
<p><u>Criterio de Evaluación</u> ±: $10\mu\text{M} < \text{IC}_{50} \leq 100\mu\text{M}$ +: $0.1\mu\text{M} < \text{IC}_{50} \leq 10\mu\text{M}$ ++: $0.001\mu\text{M} < \text{IC}_{50} \leq 0.1\mu\text{M}$ +++: $\text{IC}_{50} \leq 0.001\mu\text{M}$ nd: no determinado</p>			

Ejemplo de Ensayo 2

Ensayo de Inhibición de la Proliferación para Células Mononucleares de Sangre Periférica

5 [0143] 4 ml de sangre recogida de sujetos sanos se puso en 3 ml de medio MonoPoly Resolving, y después de centrifugar, se recogió la fracción de células mononucleares (PBMC). Después de lavar con solución salina, las PBMC (1×10^5 células/ml) se suspendieron en medio RPMI 1640 (conteniendo 10% de suero fetal bovino, 10 mM HEPES, 1 mM ácido pirúvico, 4,5 g/L glucosa). A continuación, después de haber añadido un anticuerpo anti-CD28 (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) a la suspensión, se sembraron en una placa anti-CD3 humano de activación de células T (BD Bioscience) a una capacidad de 0.135 ml por pocillo. Entonces, se añadieron diluciones seriadas de las sustancias de ensayo a pocillos respectivos, y se incubaron en dióxido de carbono al 5% a una temperatura de 37 °C. Después de 3 días, se añadió una solución de Alamar Blue a 50 μl por pocillo, y después de la incubación durante un día, se determinó la intensidad de fluorescencia a 590 nm utilizando una longitud de onda de excitación de 530 nm mediante Cytoflour 4000 (Applied Biosystems). Como resultado, como se muestra en la Tabla 2, se descubrió que los análogos de s-triazina inhiben el crecimiento de células T humanas inducido por un anticuerpo anti-CD3 y un anticuerpo anti-CD28.

10

15

[0144]

[Tabla 2]

Compuestos de ensayo IC50 (mM)	
Compuesto 1	1.780
Compuesto 3	1.130
Compuesto 4	0.312
Compuesto 6	2.08
Compuesto 10	0.825
Compuesto 11	>10
Compuesto 14	0.0923
Compuesto 15	0.00291
Compuesto 16	0.0123
Compuesto 20	0.00815
Compuesto 23	0.0192
Compuesto 24	0.471

Ejemplo de Ensayo 3**Ensayo de Inhibición de Activación para Células Mononucleares de Sangre Periférica**

5 [0145] De conformidad con el método del Ejemplo de Ensayo 2, PBMC (2×10^6 células/ml) se aislaron a partir de sangre periférica humana, se suspendieron en medio RPMI 1640 (conteniendo 10% de suero fetal bovino, 10 mM HEPES, 1 mM ácido pirúvico, 4,5 g/L glucosa), y se sembraron en pocillos de una placa de 96 pocillos a 0,225 ml por pocillo. Las sustancias de ensayo se añadieron a pocillos respectivos, y después se añadieron un anticuerpo anti-CD3 (2 µg/mL) y un anticuerpo anti-CD28 (1 µg/mL). Luego, después de incubación bajo condiciones de dióxido de carbono al 5% a una temperatura de 37 °C durante 6 horas, las expresiones de los marcadores de activación CD40L y CD69, se analizaron por citometría de flujo. Como resultado, cuando las células fueron estimuladas por un anticuerpo anti-CD3 y un anticuerpo anti-CD28, CD40L se expresó en el 14,4% de PBMC, que era también CD4 positivo. Sin embargo, la proporción de las células que expresaron CD40L disminuyó cuando las células habían sido tratadas con sustancias de ensayo (ZSTK474: 4.9%; 913: 3.7%, 1213: 3.6%). Aunque CD69 se expresó en el 28,8% (CD4-positivas) y en el 50,9% (CD4-negativas) de PBMC, la proporción de células CD4 -positivas (ZSTK 474: 18.8%, 913: 10.1%, 1213:17.7%) y células CD4-negativas (ZSTK 474: 17.7%, 913: 10.5%, 1213: 22.4%) que expresaron CD69 disminuyó cuando las células habían sido tratadas con sustancias de ensayo. Así, los análogos de s-triazina demostraron que inhiben la activación de los linfocitos (Figura 1).

Ejemplo de Ensayo 4**Acción inhibidora de artritis inducida por adyuvante**

20 [0146] Una suspensión de liofilizado de *Mycobacterium butyricum* en adyuvante incompleto de Freund se administró por vía intradérmica en la base de la cola de ratas Lewis macho (7 semanas de edad, adquiridos de Charles River Laboratories Japan Inc.) para inducir una artritis inducida por adyuvante. Luego, 10 días después de la inducción de la artritis inducida por adyuvante, se administraron por vía oral las sustancias de ensayo en suspensión en 0,5% hidroxipropilcelulosa (HPC) en días consecutivos. Además, después del comienzo de la artritis, el volumen de la pata trasera se midió utilizando un aparato de medida de volumen del edema de pata trasera (TK105, Physio-Tech). Como resultado, para las sustancias de ensayo, como se muestra en la figura. 2, se confirma un efecto estadísticamente significativo (análisis de varianza, test de Dunnett $p < 0,05$) en comparación con el grupo control después de 14 días para el presente estudio modelo.

Ejemplo de Ensayo 5**30 Inhibición de artritis inducida por colágeno**

35 [0147] Una suspensión de colágeno bovino tipo II en adyuvante completo de Freund se administró por vía intradérmica en la base de la cola de ratones machos DBA1 (7 semanas de edad, adquiridos de Charles River Laboratories Japan Inc.) en el día 1 y en el día 21. Después, a partir del día 28 cuando el 50% de los ratones desarrollaron artritis, se administraron las sustancias de ensayo en suspensión en 0,5% hidroxipropilcelulosa (HPC) por vía oral en días consecutivos. Aquí, la eficacia se evaluó puntuando la artritis. En concreto, para cada pata, el grado de la artritis se

5 evaluó de acuerdo a: sin síntomas: 0; enrojecimiento o inflamación de una articulación: 1; enrojecimiento o inflamación de dos o más articulaciones: 2; enrojecimiento o inflamación en toda la pata: 3; y enrojecimiento o inflamación máxima en toda la pata: 4. Como resultado, se reveló que el Compuesto 4 inhibió la progresión de la artritis inducida por colágeno en una forma dosis-dependiente. Para el grupo al que se administró 50 o 100 mg/kg del compuesto anterior, después de 30 días, se reconoció una eficacia estadísticamente significativa (test de Dunnett $p < 0,05$). Sin embargo, para el grupo en el que se administró 50 mg/kg del compuesto anterior, las condiciones se exacerbaron después de 40 días, y no se reconoció una diferencia significativa en comparación con el grupo de control después del día 44 (figura 3).

Ejemplo de Ensayo 6

Ensayo de Inhibición para Proliferación de Sinoviocitos de Conejo

10 [0148] Sinoviocitos de conejo HIG-82 suspendidos en medio HAM (conteniendo 10% de suero fetal bovino, HEPES 25 mM, y 0,1 mg/ml de kanamicina) (con 4×10^4 células/ml) se sembraron en pocillos de una placa de 96 pocillos a 0,135 ml por pocillo. Después, se añadieron 15 μ l de cada una de las diluciones seriadas de las sustancias de ensayo a un respectivo pocillo, y se incubaron bajo condiciones de dióxido de carbono al 5% a una temperatura 37 °C. Se añadió 50 μ l de solución Alamar Blue por pocillo en el día 0 y el día 3, y se incubaron durante un día, y posteriormente se
15 determinó la intensidad de fluorescencia a 590 nm utilizando una longitud de onda de excitación de 530 nm mediante Cytoflour 4000 (Applied Biosystems. Como se muestra en la Tabla 3, se descubrió que los análogos de s-triazina inhiben la división celular de los sinoviocitos de conejo.

[0149]

[Tabla 3]

Compuestos de ensayo IC50 (μ M)	
Compuesto 1	4.85
Compuesto 3	1.78
Compuesto 4	0.953
Compuesto 6	6.35
Compuesto 10	6.51
Compuesto 11	>10
Compuesto 14	0.484
Compuesto 15	0.0856
Compuesto 16	0.163
Compuesto 20	0.122
Compuesto 23	0.121
Compuesto 24	0.441
Compuesto 25	0.990
Compuesto 26	2.38
Compuesto 27	1.56
Compuesto 28	1.11

20

Ejemplo de Ensayo 7

Reacción alogénica linfocítica mixta

25 [0150] Células de bazo preparadas a partir de ratones hembra C57BL/6N (8-10 semanas de edad, adquiridos de Charles River Laboratories Japan Inc.) y células mononucleares periféricas de ganglios linfáticos preparadas a partir de ratones hembra BALB/c (8-10 semanas de edad, adquiridos de Charles River Laboratories Japan Inc.) se utilizaron como células estimuladoras y células de respuesta, respectivamente. Las células respectivas se suspendieron en medio RPMI 1640 (conteniendo 10% de suero bovino fetal, 100 unidades/ml de penicilina, y 0,1 mg/ml de estreptomina) (con 2×10^6 céls/mL). A continuación, las células estimuladoras (50 μ L) tratadas con mitomicina C (50 mg/ml, 30 minutos) se añadieron a las células de respuesta (100 μ L). Posteriormente, diluciones seriadas de las sustancias de ensayo se
30 añadieron a los respectivos pocillos, y se incubaron bajo condiciones de dióxido de carbono al 5% a 37 °C durante 86

horas. Finalmente, la proliferación celular se examinó utilizando un kit de proliferación celular BrdU (Calbiochem). Como resultado, como se muestra en la Tabla 4, se encontró que los análogos de s-triazina inhiben la reacción alogénica linfocítica mixta.

[0151]

5

[Tabla 4]

Compuestos de ensayo IC50 (μ M)	
Compuesto 1	0.670
Compuesto 3	0.600
Compuesto 4	0.218
Compuesto 6	3.63
Compuesto 10	0.344
Compuesto 11	1.43
Compuesto 14	0.227
Compuesto 15	0.0421
Compuesto 16	0.46
Compuesto 20	0.136
Compuesto 23	0.258
Compuesto 24	0.286

Ejemplo de Ensayo 8

Actividad inhibitoria de la proliferación en células de neoplasia hematológica

10

[0152] Células Daudi (5×10^5 células/ml), células Jurkat (5×10^5 células/ml), células THP-1 (5×10^5 células/ml), células U 937 (5×10^5 células/ml), y células HL 60 (5×10^5 células/ml) se suspendieron en medio RPMI 1640 (conteniendo 10% de suero fetal bovino, HEPES 10 mM, 1 mM de ácido pirúvico, 4,5 g/L de glucosa, 100 unidades/ml de penicilina, y 0,1 mg/ml de estreptomycin) y se sembraron en placas de 96 pocillos a una capacidad de 0,135 ml por pocillo. Se añadieron diluciones seriadas de sustancias de ensayo a los pocillos respectivos y, a 15 μ L/pocillo, y se incubaron bajo condiciones de dióxido de carbono al 5% a 37 °C durante 3 días. Posteriormente, se añadió 50 μ l de solución Alamar Blue, y después de incubar durante un día, se determinó la intensidad de fluorescencia a 590 nm utilizando una longitud de onda de excitación de 530 nm mediante Cytoflour 4000 (Applied Biosystems). Como resultado, como se muestra en la Tabla 5, se encontró que los análogos de s-triazina inhiben la proliferación de células neoplásicas hematológicas.

15

[Tabla 5]

Compuestos de ensayo	Daudi	Jurkat	HL60	THP-1	U937
Compuesto 1	0.827	5.02	> 10	0.535	>10
Compuesto 3	0.379	3.27	3.16	0.135	4.14
Compuesto 4	0.105	1.95	1.12	0.511	3.24
Compuesto 6	0.803	6.62	> 10	5.54	> 10
Compuesto 10	0.16	>10	1.79	0.794	>10
Compuesto 11	2.75	>10	>10	>10	>10
Compuesto 14	0.0655	1.34	0.396	0.286	1.11
Compuesto 15	0.00492	0.116	0.0358	0.0454	0.217
Compuesto 16	0.0103	0.357	0.0672	0.112	0.604
Compuesto 19	0.0212	1.6	Nd	0.12	Nd
Compuesto 20	0.00823	0.196	0.0745	0.044	0.252
Compuesto 23	0.0132	0.229	0.139	0.0686	0.3454
Compuesto 24	0.397	1.45	0.823	0.859	2.79
Compuesto 25	0.19	1.59	Nd	0.379	Nd
Compuesto 26	0.426	3.12	Nd	0.865	Nd
Compuesto 27	0.324	3.60	Nd	0.73	Nd
Compuesto 28	0.235	1.80	Nd	0.496	Nd

Nd: No determinado

Ejemplo de Ensayo 9

Acción terapéutica sobre modelo de linfoma B humano xenoinjertado

5 [0154] Células Daudi (1×10^7 células/ml) cultivadas en medio RPMI 1640 (conteniendo 10% de suero fetal bovino, 10 mM HEPES, 1 mM ácido pirúvico, 4,5 g/L glucosa, 100 unidades/ml de penicilina, y 0,1 mg/ml de estreptomicina) se implantaron por vía subcutánea en el pecho de ratones NOD/SCID de 8 semanas de edad. Después de 20 días cuando el tumor había crecido hasta el volumen de aproximadamente 800 mm³, se administró el Compuesto 8 (400 mg / kg) por vía oral. Como resultado, como se muestra en la Figura 4, se inhibió el aumento de volumen del tumor en el presente modelo.

Ejemplo de Ensayo 10

Modelo de Hepatitis fulminante

15 [0155] Se utilizaron ratones BALB/c machos (7 semanas de edad, adquiridos de Charles River Laboratories Japan Inc.) en el experimento. Después de haber administrado oralmente las sustancias de ensayo suspendidas en 5% de HPC, galactosamina (800 mg / kg) y LPS (110 pg / kg) fueron administradas por vía intraperitoneal. Después, se obtuvieron las tasas de supervivencia a las 72 horas después de la administración. Como resultado, como se muestra en la Tabla 6, las sustancias de ensayo mejoraron la tasa de supervivencia debidas a galactosamina y LPS.

[0156]

[Tabla 6]

Compuestos de ensayo	Tasa Supervivencia después 72 horas	
	50mg/kg	100mg/kg
Compuesto 4	60%	83%
Compuesto 6	-	40%
Compuesto 15	17%	0%
Compuesto 18	50%	80%
Compuesto 20	17%	72%
Compuesto 24	33%	67%

Ejemplo de Ensayo 11**5 Prueba Toxicológica para Administración Única por vía oral**

[0157] La toxicidad de dosis oral única de compuestos heterocíclicos típicos fue examinada usando ratas macho SD (6 semanas de edad, peso 162-188 g), y como resultado, para el Compuesto 8, no se reconocieron ejemplos de muerte incluso con 1200 mg/kg, y para el Compuesto 14, DL₅₀ fue 600-900 mg/kg.

Ejemplo de Ensayo 12**10 Test de Ames**

[0158] Utilizando 5 cepas de *Salmonella typhimutrium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 y de *Escherichia coli* WP2uvrA, las sustancias de ensayo (Compuesto 8, Compuesto 10, Compuesto 12 y Compuesto 14) se ensayaron para determinar sus mutagénesis según un método de preincubación. Como resultado, con o sin activación metabólica por S-9, incluso para 5000 µg/placa (dosis máxima), no se observó un aumento en el número de colonias con mutación inversa en cualquiera de las cepas probadas, por lo que la mutagénesis fue negativa. En consecuencia, además de las pruebas *in vivo*, tales como el ensayo de artritis inducida por adyuvante en rata, ensayo de artritis inducida por colágeno en ratón, modelo de linfoma B humano xenoinjertado, ensayo de inhibición de hepatitis fulminante y prueba toxicológica para administración única por vía oral, los análogos de s-triazina resultaron ser compuestos más seguros.

[0159] Los agentes de la presente invención inhiben la respuesta a las células T y células B inducida por Con A, LPS, anticuerpo anti-IgM, anticuerpo anti-CD3 + anticuerpo anti-CD28, lo cual demuestra la acción inhibitoria de PI3K sobre las células del sistema inmune. Específicamente, los fármacos de la presente invención pueden utilizarse en el tratamiento y prevención de trastornos del sistema inmune atribuibles a la hiperfunción de PI3K. Como trastornos del sistema inmunológico atribuibles a la hiperfunción de PI3K, se pueden mencionar: enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide; lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren, o similar; disfunción orgánica asociada con enfermedades autoinmunes tales como uveítis, glomerulonefritis, tiroiditis, pancreatitis, destrucción ósea o similar; rechazo tras trasplante de tejidos, enfermedad injerto contra huésped después de un trasplante de médula ósea; enfermedades inflamatorias intestinales como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn; enfermedades de la piel inflamatorias o alérgicas como psoriasis o dermatitis atópica; enfermedades respiratorias inflamatorias o alérgicas como enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma; conjuntivitis o rinitis alérgica; neoplasia hematológica originada a partir de células inmunes, como linfoma de células B, linfoma de células T, leucemia mieloide o similar; sepsis desencadenada por una infección de bacterias gram-negativas o coronavirus, síndrome respiratorio agudo severo, hepatitis fulminante o similares.

Ejemplo de Ensayo 13**Prueba para medir el nivel en sangre**

[0160] Se realizó un estudio farmacocinético con ratones macho BDF1 de 6 semanas de edad. Las sustancias de ensayo se mezclaron con hidroxilpropilcelulosa (forma de bajo peso molecular) [HPC (L)] en 2,5 veces el peso del fármaco, y se disolvieron en diclorometano.

El disolvente se evaporó a sequedad. Para hacer la formación de dosis, el residuo se suspendió en agua destilada para preparar el nivel de fármaco de 20 mg/ml. Los compuestos de ensayo fueron administrados con carácter obligatorio y por vía oral en una dosis de 200 mg / kg a los ratones que se mantuvieron en ayunas durante 16 horas. Una hora después de la administración, se recogió sangre de las órbitas de dos ratones para obtener suero. Se añadió una

5 solución de estándar interno y 1 ml de agua destilada a 100 µL de suero así obtenido, y después se extrajo con éter dietílico. El disolvente se evaporó bajo vacío, y el residuo fue redisolto con eluyente para proporcionar muestras para la medida por HPLC. HPLC se realizó utilizando un tipo de columna de fase inversa y se usó como eluyente acetonitrilo-tampón fosfato (pH 2.5). Utilizando curvas de regresión ($Y = ax + b$) obtenidas de los estándares, se calcularon los niveles de fármaco en el suero de muestra. Los resultados se muestran en la Tabla 7 siguiente.

[0161]

[Tabla 7]

Compuestos de ensayo	Nivel en suero (µg/mL)
Compuesto 28	16.13
Compuesto 36	7.17
Compuesto 37	4.76
Compuesto 38	5.91

10 [0162] Como se muestra en los resultados del ensayo anterior, los compuestos de la presente invención con un grupo acilo de posición 4 del anillo de piperazina mostraron altos niveles en sangre con rapidez, una hora después de la administración, en comparación con los compuestos de control 2, 3 y 9 conocidos.

Ejemplo de Ensayo 14 (EJEMPLO DE REFERENCIA)

Actividad inhibitoria de proliferación en células de tumores sólidos

15 [0163] Las células utilizadas en el ensayo eran células MCF-7 de cáncer de mama humano y fueron cultivadas de forma rutinaria bajo las condiciones de 37 °C y 5% de CO₂, en medio MEM suplementado con 10% de suero fetal de ternero, 25 mM de HEPES y 0,1 mg/ml de kanamicina. Las células MCF-7 en una fase de crecimiento logarítmico se trataron con tripsina / EDTA para preparar una suspensión de células individuales ajustada a $4,0 \times 10^4$ células/ml en medio MEM (suplementado con suero fetal de ternera al 10%, 25 mM de HEPES y 0,1 mg/ml de kanamicina). Los compuestos de
20 ensayo se disolvieron en DMSO y se diluyeron con medio RPMI 1640 (suplementado con 10% de suero fetal de ternero, 25 mM de HEPES y 0,1 mg/ml de kanamicina) a una concentración de $2,0 \times 10^{-4}$ a $2,0 \times 10^{-9}$ M.

[0164] Se llenó una micoplaca de 96 pocillos con la suspensión celular a razón de 0,1 ml por pocillo y se cultivó durante 24 horas para adherir las células a la micoplaca. Después, se añadió 0,1 ml de la solución de muestra y se cultivó a 37 °C durante 72 horas en CO₂ al 5%.

25 [0165] Las concentraciones a las que se inhibe el 50% el crecimiento (GI₅₀ PM) se calcularon a partir de las inhibiciones del crecimiento a varias concentraciones de muestra. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

[0166] En lo expuesto anteriormente, cuando se utilizan células que no sean células MCF-7, en lugar de añadir 10% de suero bovino fetal, se utilizaron los siguientes medios, y se prepararon las siguientes suspensiones de células individuales.

30 Células de cáncer de próstata PC-3: 10% de suero fetal bovino en medio F12K, suspensión celular única de 2×10^4 células;

células de cáncer de pulmón A549: 10% de suero fetal bovino en medio DMEM, suspensión celular única de $1,5 \times 10^4$ células;

células de cáncer de colon WiDr: 10% de suero fetal bovino en medio MEM, suspensión celular única de 3×10^4 células;

35 células de melanoma B16F10: 10% de suero fetal bovino en medio RPMI 1640, suspensión celular única de 1×10^4 células;

[0167]

[Tabla 8]

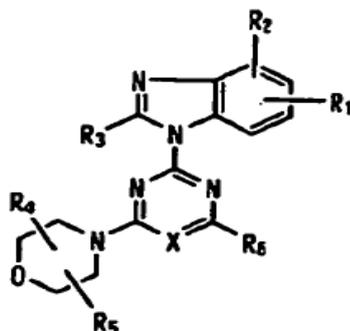
	GI ₅₀ (μM)				
	PC-3	B16F10	WiDr	A549	MCF-7
Compuesto 25	0.27	3.21	0.92	0.99	0.98
Compuesto 27	0.31	4.63	1.32	1.12	1.14
Compuesto 28	0.27	2.66	1.27	0.83	1.21
Compuesto 29	0.32	3.93	2.58	1.32	0.70
Compuesto 30	0.77	3.32	3.74	1.52	0.41
Compuesto 31	0.32	1.51	1.43	0.65	0.05
Compuesto 32	0.38	2.14	1.33	0.83	< 0.04
Compuesto 33	0.51	2.91	1.46	1.05	< 0.04
Compuesto 34	0.55	2.91	2.07	1.38	0.14
Compuesto 35	0.73	2.84	2.10	1.22	0.10

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

- 5 [0168] Los agentes de la presente invención pueden utilizarse para la prevención o tratamiento de trastornos del sistema inmune con implicación de P13K, tales como enfermedades autoinmunes, trasplante de órganos, enfermedades alérgicas o inflamatorias, sepsis o similares. Además, pueden utilizarse como inhibidores de PI3K para el tratamiento de diversos trastornos. Esto se proporciona por las siguientes reivindicaciones.

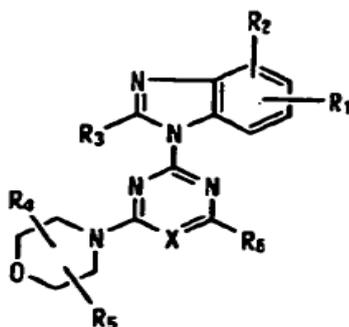
REIVINDICACIONES

1. Un uso de un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (I):



en donde

- 5 X representa un átomo de nitrógeno o CH;
- uno o ambos R₁ y R₂ representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un halógeno, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆, o un grupo ciano;
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo difluorometilo, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un metilo o un grupo hidroximetilo;
- 10 R₄ y R₅ representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆;
- R₆ representa un morfolino (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆), un pirrolidinilo (opcionalmente sustituido con un hidroxilo alquilo C₁-C₆), un piperidino (que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, un grupo hidroxilo, un formilo, o un alquilo C₁-C₆), un piperacínulo (opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, el nitrógeno en la posición 4 estando opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un formilo, un hidroxialquilo C₁-C₆, un alcóxicarbonilo C₁-C₆, un oxoalquilo C₁-C₆, un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, y un carbamoilo sustituido), o un 1,4-diazepano (opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, el nitrógeno en la posición 4 estando opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un formilo, un hidroxialquilo C₁-C₆, un alcóxicarbonilo C₁-C₆, un oxoalquilo C₁-C₆, un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, y un carbamoilo sustituido);
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inmune seleccionada del grupo constituido por: rechazo o enfermedad de injerto contra huésped, una enfermedad inflamatoria intestinal preferiblemente colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, una enfermedad de la piel inflamatoria o alérgica, preferiblemente psoriasis o dermatitis atópica, un trastorno respiratorio inflamatorio o alérgico, preferiblemente enfermedad pulmonar obstructiva o asma; enfermedad autoinmune preferiblemente artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia o síndrome de Sjögren; sepsis o hepatitis fulminante.
- 20
- 25
2. Un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (I):



en donde

X representa un átomo de nitrógeno o CH;

uno o ambos R₁ y R₂ representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un halógeno, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆, o un grupo ciano;

5 R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo difluorometilo, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un metilo o un grupo hidroximetilo;

R₄ y R₅ representan un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆;

10 R₆ representa un morfolino (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆), un pirrolidinilo (opcionalmente sustituido con un hidroxilo alquilo C₁-C₆), un piperidino (que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, un grupo hidroxilo, un formilo, o un alquilo C₁-C₆), un piperacínilo (opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, el nitrógeno en la posición 4 estando opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un formilo, un hidroxialquilo C₁-C₆, un alcocarbonilo C₁-C₆, un oxoalquilo C₁-C₆, un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, y un carbamoilo sustituido), o un 1,4-diazepano (opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno, el nitrógeno en la posición 4 estando opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por un formilo, un hidroxialquilo C₁-C₆, un alcocarbonilo C₁-C₆, un oxoalquilo C₁-C₆, un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, y un carbamoilo sustituido);

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad inmune seleccionada del grupo constituido por: rechazo o enfermedad de injerto contra huésped, una enfermedad inflamatoria intestinal preferiblemente colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, una enfermedad de la piel inflamatoria o alérgica, preferiblemente psoriasis o dermatitis atópica, un trastorno respiratorio inflamatorio o alérgico, preferiblemente enfermedad pulmonar obstructiva o asma; enfermedad autoinmune preferiblemente artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia o síndrome de Sjögren; sepsis o hepatitis fulminante.

20 3. El uso o el compuesto para uso según la Reivindicación 1 o 2, en donde cualquiera de R₁ o R₂ es un grupo hidroxilo.

25 4. El uso o el compuesto para su de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde cualquiera de R₁ o R₂ es un grupo hidroxilo, y R₃ es un difluorometilo.

5. El uso o el compuesto para uso según la Reivindicación 1 o 2, donde ambos R₁ y R₂ son hidrógenos, y R₃ es un difluorometilo.

6. El uso o el compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, donde R₆ es 4-acetilpiperazina.

30 7. El uso o el compuesto para uso de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde dicho compuesto heterocíclico se selecciona del grupo formado por:

2-(2-metilbencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina;

2-(2-hidroximetilbencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina,

2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(piperacín-1-il)1,3,5-triazina;

35 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-1,3,5-triazina;

2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(3-oxopiperacín-1-il)-1,3,5-triazina;

2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(4-formilpiperacín-1-il)-4-morfolino-1,3,5-triazina;

2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(3,5-dioxopiperacín-1-il)-4-morfolino-1,3,5-triazina;

2-(bencimidazol-1-il)-4-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazina;

40 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-piperidino-1,3,5-triazina;

2-(6-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazina;

2-(2-difluorometil-6-etoxibencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina;

2-(2-difluorometil-4-metilbencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina;

- 2-(2-difluorometil-5-hidroksibenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-aminobenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(6-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 5 2-(2-difluorometil-4-hidroksibenzimidazol-1-il)-4-(2-hidroksimetilpirrolidin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-metilbencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolinopirimidina;
- 2-(2-hidroksimetilbencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolinopirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(piperacin-1-il)pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)pirimidina;
- 10 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(3-oxopiperacin-1-il)pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(4-formilpiperacin-1-il)-4-morfolinopirimidina;
- 2-(2-difluorometil-4-hidroksibenzimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-difluorometil-4-hidroksibenzimidazol-1-il)-4-(3,3-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-aminobenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolinopirimidina;
- 15 2-(2-difluorometil-4-metoksibenzimidazol-1-il)-4-(2,6-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina;
- 2-(5-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4,6-di(2,6-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2-difluorometil-4-hidroksibenzimidazol-1-il)-4-(2-hidroksimetilpirrolidin-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 2-(6-amino-4-kloro-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 20 2-(6-amino-4-kloro-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[metil (1-metilpiperidin-4-il) amino]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometil-4-hidroksibenzimidazol-1-il)-4-(2-hidroksimetilpirrolidin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(4-kloro-2-difluorometil-5-hidroksibenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(5,6-dimetil-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 25 4-(4-acetilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometil-4-hidroksibenzimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetilpiperacin-1-il)-2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 30 4-(4-acetilpiperacin-1-il)-2-(2-hidroksimetilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 4-(4-acetilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 4-(4-acetilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 4-(4-acetilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 35 4-(4-acetilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometil-4-hidroksibenzimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;

- 4-(4-acetilpiperacin-1-il)-2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 4-(4-acetilpiperacin-1-il)-2-(2-hidroxiometilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 5 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacin-1-il]-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacin-1-il]-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacin-1-il]-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 10 2-(2-difluorometil-4-hidroxi-benzimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-hidroxiometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 15 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacin-1-il]-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacin-1-il]-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacin-1-il]-6-(2,2-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 20 2-(2-difluorometil-4-hidroxi-benzimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-hidroxiometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 25 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometil-4-hidroxi-benzimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 30 4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-2-(2-hidroxiometilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-(2,2-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 35 2-(2-difluorometil-4-hidroxi-benzimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-2-(2-hidroxiometilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;

ES 2 395 196 T3

- 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometil-4-hidroksibenzimidazol-1-il)-6-morfolino)-1,3,5-triazina;
 5 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-hidroksimetilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
 10 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)pirimidina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometil-4-hidroksibenzimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-hidroksimetilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina;
 15 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina;
 2-(2-difluorometil-4-hidroksibenzimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina;
 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina;
 20 2-(2-hidroksimetilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina;
 25 2-(2-difluorometil-4-hidroksibenzimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina;
 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina;
 2-(2-hidroksimetilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
 30 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
 2-(2-difluorometil-4-hidroksibenzimidazol-1-il)-4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
 35 2-(2-hidroksimetilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;

- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperacin-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperacin-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperacin-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 5 2-(2-difluorometil-4-hidroksibenzimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-hidroksimetilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxiacetilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroksipropil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 10 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroksipropil)piperacin-1-il]-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroksipropil)piperacin-1-il]-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroksipropil)piperacin-1-il]-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometil-4-hidroksibenzimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroksipropil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 15 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroksipropil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-hidroksimetilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroksipropil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroksipropil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroksipropil)piperacin-1-il]-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroksipropil)piperacin-1-il]-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 20 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroksipropil)piperacin-1-il]-6-(2,2-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2-difluorometil-4-hidroksibenzimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroksipropil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroksipropil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-hidroksimetilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroksipropil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksikarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 25 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksikarbonilpiperacin-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksikarbonilpiperacin-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksikarbonilpiperacin-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 30 2-(2-difluorometil-4-hidroksibenzimidazol-1-il)-4-(4-metoksikarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksikarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-hidroksimetilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksikarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksikarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksikarbonilpiperacin-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 35 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksikarbonilpiperacin-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksikarbonilpiperacin-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2-difluorometil-4-hidroksibenzimidazol-1-il)-4-(4-metoksikarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;

- 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;
 2-(2-hidroximetilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-1,3,5-triazina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(3-oxopiperacin-1-il)-1,3,5-triazina;
 5 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(3,5-dioxopiperacin-1-il)-4-morfolino-1,3,5-triazina; y
 2-(2-difluorometil-4-hidroxibenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina.

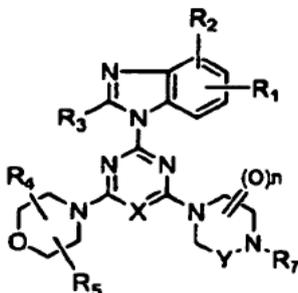
8. El uso o el compuesto para su uso según la Reivindicación 1 ó 2, donde el compuesto heterocíclico se selecciona del grupo formado por:

- 10 2-(2-difluorometil-4-hidroxibenzimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina;
 2-(2-difluorometil-4-hidroxibenzimidazol-1-il)-4-(3,3-dimetilmorfolino)-6-morfolinopirimidina; y
 2-(2-difluorometil-4-hidroxibenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina.

9. El uso o el compuesto para uso según la Reivindicación 1 ó 2, donde el compuesto heterocíclico se selecciona del grupo formado por:

- 15 2-(2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-4,6-dimorfolino-1,3,5-triazina;
 4-(4-acetilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina; y
 4-(4-acetilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbenzimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina.

10. Un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (II):



20

en donde,

n representa 0-2;

X representa un átomo de nitrógeno o CH;

25 Y representa -(CH₂)_{n1} -, donde n₁ es 1-2;

uno o ambos R₁ y R₂ representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un halógeno, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆, o un grupo ciano;

R₃ representa un grupo difluorometilo, un grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un metilo o un grupo hidroximetilo;

R₄ y R₅ representan un hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆;

30 R₇ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un formilo, un hidroxialquilo C₁-C₆, un alcocarbonilo C₁-C₆, un oxoalquilo C₁-C₆, un carbonilo aromático, un bencilcarbonilo, o un carbamoilo sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto según la reivindicación 10, donde el compuesto heterocíclico se selecciona del grupo formado por:

- 4-(4-acetilpiperacín-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetilpiperacín-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 5 4-(4-acetilpiperacín-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetilpiperacín-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetilpiperacín-1-il)-2-(2-difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetilpiperacín-1-il)-2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 4-(4-acetilpiperacín-1-il)-2-(2-hidroximetilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 10 4-(4-acetilpiperacín-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 4-(4-acetilpiperacín-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 4-(4-acetilpiperacín-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 4-(4-acetilpiperacín-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 4-(4-acetilpiperacín-1-il)-2-(2-difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 15 4-(4-acetilpiperacín-1-il)-2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 4-(4-acetilpiperacín-1-il)-2-(2-hidroximetilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacín-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacín-1-il]-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 20 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacín-1-il]-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacín-1-il]-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacín-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 25 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacín-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-hidroximetilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacín-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacín-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 30 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacín-1-il]-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacín-1-il]-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacín-1-il]-6-(2,2-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 35 2-(2-difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacín-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacín-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-hidroximetilbencimidazol-1-il)-4-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperacín-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacín-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;

- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
 2-(2-difluorometil-4-hidroxi-bencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
 5 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
 4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-2-(2-hidroxi-metilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
 10 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-(2,2-dimetilmorfolino)pirimidina;
 2-(2-difluorometil-4-hidroxi-bencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;
 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;
 4-[4-(2-furoil)piperacin-1-il]-2-(2-hidroxi-metilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
 15 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometil-4-hidroxi-bencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
 20 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-hidroxi-metilbencimidazol-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)pirimidina;
 25 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-difluorometil-4-hidroxi-bencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
 4-(4-acetonilpiperacin-1-il)-2-(2-hidroxi-metilbencimidazol-1-il)-6-morfolinopirimidina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina;
 30 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina;
 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina;
 2-(2-difluorometil-4-hidroxi-bencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina;
 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina;
 2-(2-hidroxi-metilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)-1,3,5-triazina;
 35 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina;

- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(*trans*-2,3- dimetilmorfolino)-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(2,2-dimetilmorfolino)-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina;
- 2-(2-difluorometil-4-idroksibencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina;
- 5 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina;
- 2-(2-idroksimetilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(4-propionilpiperacin-1-il)pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2- difluorometilbencimidazol-1-il)- 4-(4- metoksiacetilpiperacin-1-il)- 6-(*cis*- 2,3- dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 10 2-(2- difluorometilbencimidazol-1-il)- 4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)- 6-(*trans*- 2,3- dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 2-(2- difluorometil- 4-idroksibencimidazol-1-il)-4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)- 6-morfolino-1,3,5- triazina;
- 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-idroksimetilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 15 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2- difluorometilbencimidazol-1-il)- 4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)- 6-(2,2- dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2-difluorometil-4-idroksibencimidazol-1-il)-4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 20 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-idroksimetilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoksiacetilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-idroksipropil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2- difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-idroksipropil)piperacin-1-il]-6-(*cis*- 2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 25 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-idroksipropil)piperacin-1-il]-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-idroksipropil)piperacin-1-il]-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometil-4-idroksibencimidazol-1-il)-4-[4-(3-idroksipropil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-idroksipropil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 30 2-(2-idroksimetilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-idroksipropil)piperacin-1-il]-6-morfolino-1,3,5-triazina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-idroksipropil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-idroksipropil)piperacin-1-il]-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-idroksipropil)piperacin-1-il]-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-idroksipropil)piperacin-1-il]-6-(2,2-dimetilmorfolino)pirimidina;
- 35 2-(2- difluorometil-4-idroksibencimidazol-1- il)- 4-[4-(3-idroksipropil)piperacin-1-il]- 6-morfolinopirimidina;
- 2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-idroksipropil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;

2-(2-hidroximetilbencimidazol-1-il)-4-[4-(3-hidroxipropil)piperacin-1-il]-6-morfolinopirimidina;

2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;

2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;

5 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;

2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)-1,3,5-triazina;

2-(2-difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;

2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;

10 2-(2-hidroximetilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolino-1,3,5-triazina;

2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;

2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-(*cis*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;

2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-(*trans*-2,3-dimetilmorfolino)pirimidina;

2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-(2,2-dimetilmorfolino)pirimidina;

15 2-(2-difluorometil-4-hidroxibencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;

2-(4-amino-2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;

2-(2-hidroximetilbencimidazol-1-il)-4-(4-metoxicarbonilpiperacin-1-il)-6-morfolinopirimidina;

2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-1,3,5-triazina;

2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-4-morfolino-6-(3-oxopiperacin-1-il)-1,3,5-triazina; y

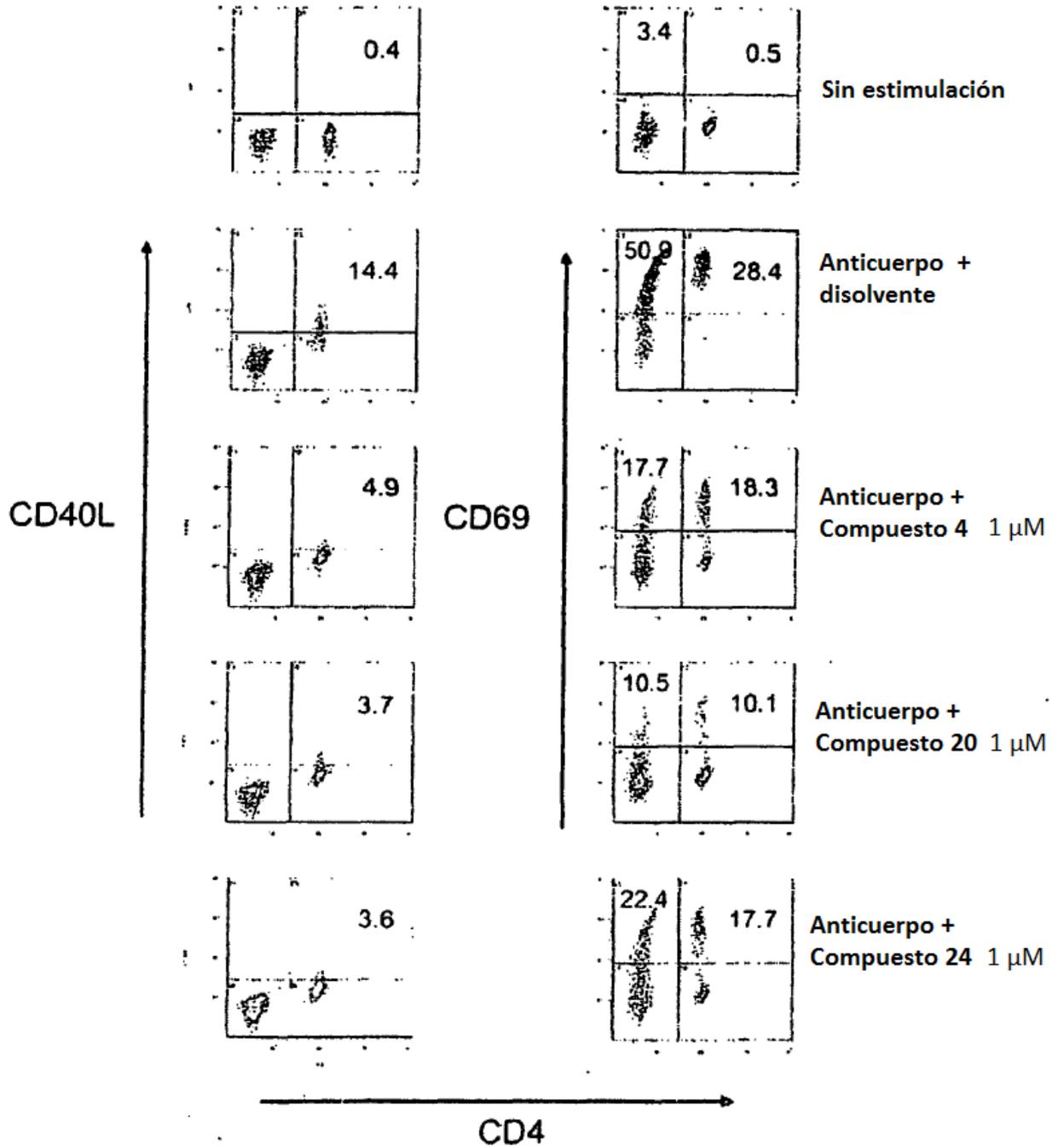
20 2-(2-difluorometilbencimidazol-1-il)-6-(3,5-dioxopiperacin-1-il)-4-morfolino-1,3,5-triazina.

12. El compuesto según la reivindicación 10 u 11 donde R₃ representa un grupo difluorometilo.

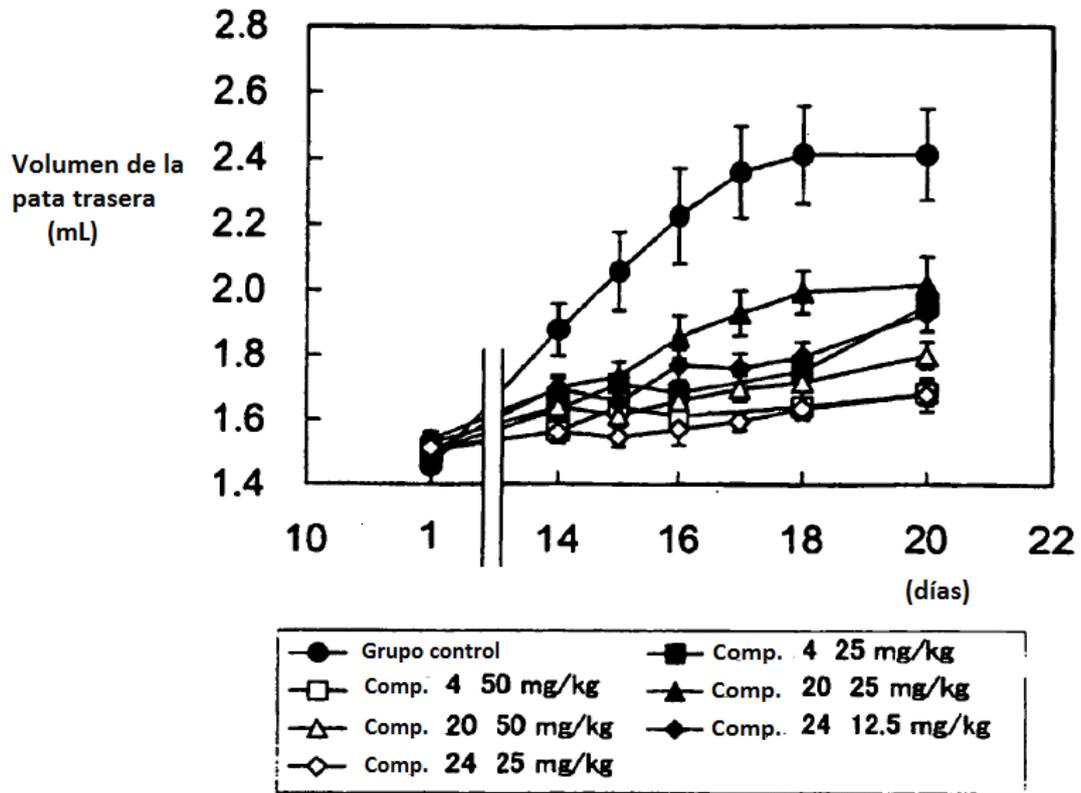
25

30

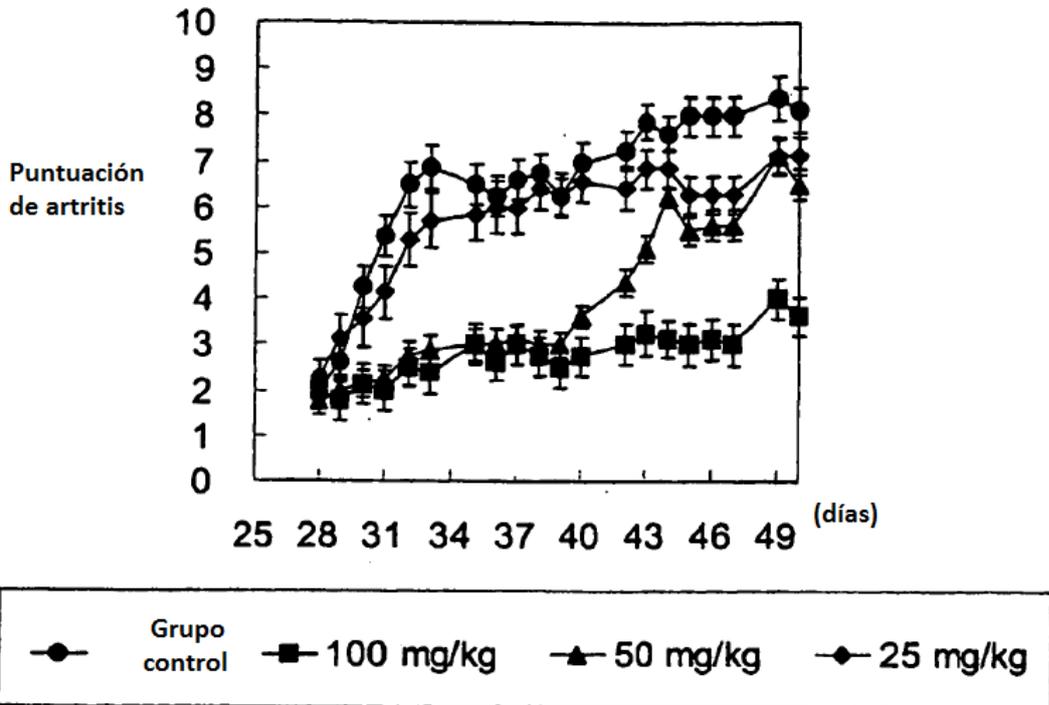
[Figura 1]



[Figura 2]



[Figura 3]



[Figura 4]

