

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 412 273**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2003 E 10183105 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2316831**

54 Título: **Inhibidores de 2-morfolín-4-pirimidinas como inhibidores de fosfatidilinositol (PI) 3-quinasa y su uso en el tratamiento del cáncer.**

30 Prioridad:

21.11.2002 US 428473 P
07.01.2003 US 438568 P
19.11.2003 US 523081 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2013

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

NUSS, JOHN M.;
PECCHI, SABINA y
RENHOWE, PAUL A.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 412 273 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de 2-morfólin-4-pirimidinas como inhibidores de fosfatidilinositol (PI) 3-quinasa y su uso en el tratamiento del cáncer.

Campo de la invención

- 5 Esta invención es pertinente en general al tratamiento de enfermedades, tales como cáncer, caracterizadas por la actividad anormal de factores de crecimiento, quinasas de proteínas serina/treonina, y fosfolípido quinasas. En otros aspectos, la presente invención provee inhibidores de moléculas pequeñas de fosfatidilinositol (PI) 3-quinasa, formulaciones farmacéuticas que contienen tales inhibidores, su uso en métodos para tratar pacientes con tales formulaciones farmacéuticas, y con métodos para preparar tales formulaciones farmacéuticas e inhibidores, y usos de los mismos.

Antecedentes de la invención

- 15 La fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) es a la vez un fosfolípido quinasa, y una proteína serina/treonina quinasa como se describe en Carpenter et al, Mol. Móvil. Biol. 13:1657-1665 (1993). La PI3K es una enzima estimulada por factores de crecimiento que es responsable por la fosforilación del fosfatidilinositol (PI) en la posición D-3' del anillo inositol tal como lo describe Whitman et al, Nature 332:644-646 (1988). La asociación de PI3K con similares a Src o tirosina quinasas de receptor también implica a la PI3K en las respuestas oncogénicas o mitogénicas inducidas por estas proteína quinasas, tal como se describe en Cantley et al, Cell 64:281-302 (1991), Escobedo and Williams, Nature 335:85-87 (1988), y Fantl et al, Cell 69:413-423 (1992).

- 20 Previamente, se han llevado a cabo estudios para dilucidar los efectos corriente abajo de la activación de PI 3-quinasa con mutantes de receptores construidos para alterar la transducción de señales de PI3K, o construyendo oncógenos mutantes para estudiar una respuesta oncogénica inducible por PI3K. El fallo de los mutantes receptores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) para activar PI3K ha sido correlacionado con la deficiencia de los mutantes del receptor en disparar una respuesta mitogénica. De la misma manera, los mutantes de ciertos oncógenos han fallado en disparar la transformación oncogénica inducible por el oncógeno original. Se ha construido subsecuentemente un método para facilitar los efectos corriente abajo de la PI3K directamente, sin activación del factor de crecimiento para determinar si la PI3K estaba involucrada distintivamente en la oncogénesis y la mitogénesis. Los resultados revelaron que la PI3K puede ser responsable directa o indirectamente de muchos procesos celulares, tales como mitogénesis y oncogénesis, así como la secreción de histamina, activación de neutrófilos, activación de plaquetas, migración celular, transporte de glucosa, antilipólisis y selección de vesículas.

- 30 Con las muchas respuestas reguladoras asociadas con la PI3-quinasa, de la cual se sabe que está involucrada en las cascadas de señalización que involucran otras proteínas oncogénicas bien conocidas, tales como las tirosina quinasas del receptor (por ejemplo, VEGF-RTK), sería altamente deseable producir moléculas pequeñas capaces de modular, por ejemplo, inhibir la actividad de la PI3-quinasa.

- 35 Es un objetivo de la invención proveer inhibidores potentes de PI3K. Es adicionalmente un objeto de la presente invención proveer compuestos solos o en combinación con otros agentes conocidos para modular la proliferación celular en pacientes que así lo requieren. Adicionalmente, es un objetivo de esta invención proveer medicamentos para uso en el tratamiento del cáncer.

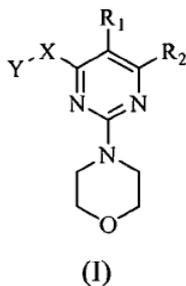
- 40 La US 5,786,355 describe derivados de 4,6-diarilpirimidina que tienen actividad inhibidora neovascular y útiles como agentes farmacéuticos representados por un agente terapéutico para cáncer sólido, reumatismo, retinopatía diabética o psoriasis.

La WO 01/83456 A describe derivados de heteroarilo fusionados como inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y agentes carcinostáticos.

Resumen de la invención

- 45 La presente invención provee compuestos novedosos basados en pirimidina, formulaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, los compuestos para uso en la inhibición de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), y para uso en el tratamiento del cáncer.

En un aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I):

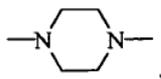


o un estereoisómero, tautómero, sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

Y es heterociclilo sustituido o no sustituido;

X es seleccionado del grupo consistente de

- 5 (1) un enlace directo,
 (2) $-N(R^{1x})-$,
 (3) $-(CH_2)_mC(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})-$, y
 (4)



10 en donde R^{1x} , R^{2x} , R^{3x} son independientemente H o alquilo C1-C6 sustituido o no sustituido;

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

R_1 es seleccionado del grupo consistente de

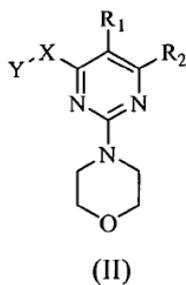
- (1) H,
 (2) alquilo C1-C6 sustituido o no sustituido,
 15 (3) $-COOH$,
 (4) halo,
 (5) $-OR^{1t}$, y
 (6) $-NHR^{1t}$,

en donde R^{1t} es H o Alquilo C1-C6;

20 R_2 es seleccionado del grupo consistente de

- (1) arilo sustituido,
 (2) heteroarilo sustituido.

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



o un estereoisómero, tautómero, sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde,

R₁ es seleccionado del grupo consistente de

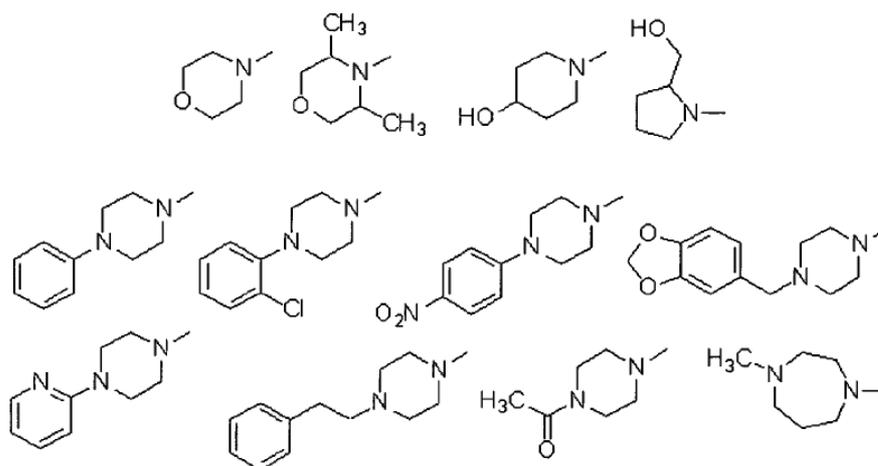
- (1) H,
- 5 (2) alquilo C1-C6 sustituido o no sustituido,
- (3) -COOH,
- (4) halo,
- (5) -OR^{1t}, y
- (6) -NHR^{1t},

10 en donde R^{1t} es H o Alquilo C1-C6;

R₂ es seleccionado del grupo consistente de

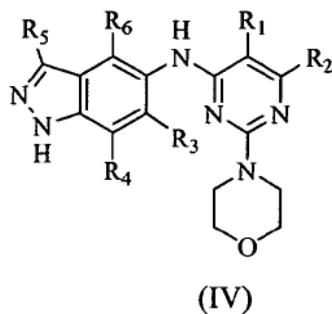
- (1) arilo sustituido,
- (2) heteroarilo sustituido, y

en donde Y y X, tomados en conjunto, son seleccionados del grupo consistente de



15

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



en donde R₃, R₄, R₅, R₆ son seleccionados del grupo consistente de

(1) H,

(2) alquilo C1-C6 sustituido o no sustituido,

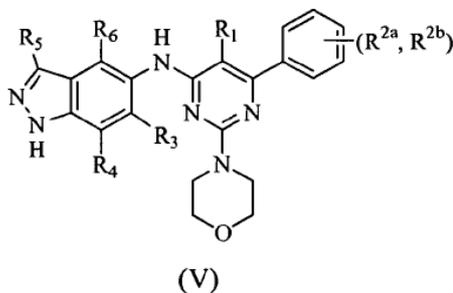
5 (3) -COOR^{1t},

(4) -COONH₂,

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

(6) -NHR^{1t}.

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



10

en donde R₃, R₄, R₅, R₆ son seleccionados del grupo consistente de

(1) H,

(2) alquilo C1-C6 sustituido o no sustituido,

(3) -COOR^{1t},

15 (4) -COONH₂,

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

(6) -NHR^{1t}; and

R^{2a} y R^{2b} son seleccionados del grupo consistente de

(1) H,

20 (2) alquilo sustituido o no sustituido,

(3) halo,

(4) $-(\text{CH}_2)_q\text{-N}(\text{R}^{2c}, \text{R}^{2d})$,

(5) $-(\text{CH}_2)_q\text{-N}(\text{R}^{2c}, \text{R}^{2d})\text{COR}^{2e}$,

(6) $-(\text{CH}_2)_q\text{-OR}^{2e}$,

5 (7) $-(\text{CH}_2)_q\text{-OCOR}^{2e}$,

(8) $-(\text{CH}_2)_q\text{-OCOOR}^{2e}$,

(9) $-(\text{CH}_2)_q\text{-COOR}^{2e}$,

(10) $-(\text{CH}_2)_q\text{-CONR}^{2c}$,

(11) $-\text{CN}$,

10 (12) $-\text{NO}_2$,

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

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

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

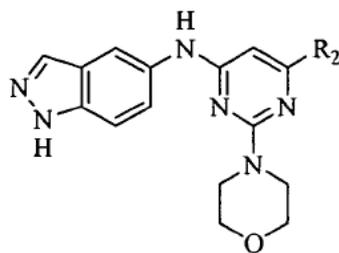
en donde R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , y R^{2f} son seleccionados del grupo consistente de

15 (a) H,

(b) alquilo sustituido o no sustituido, y

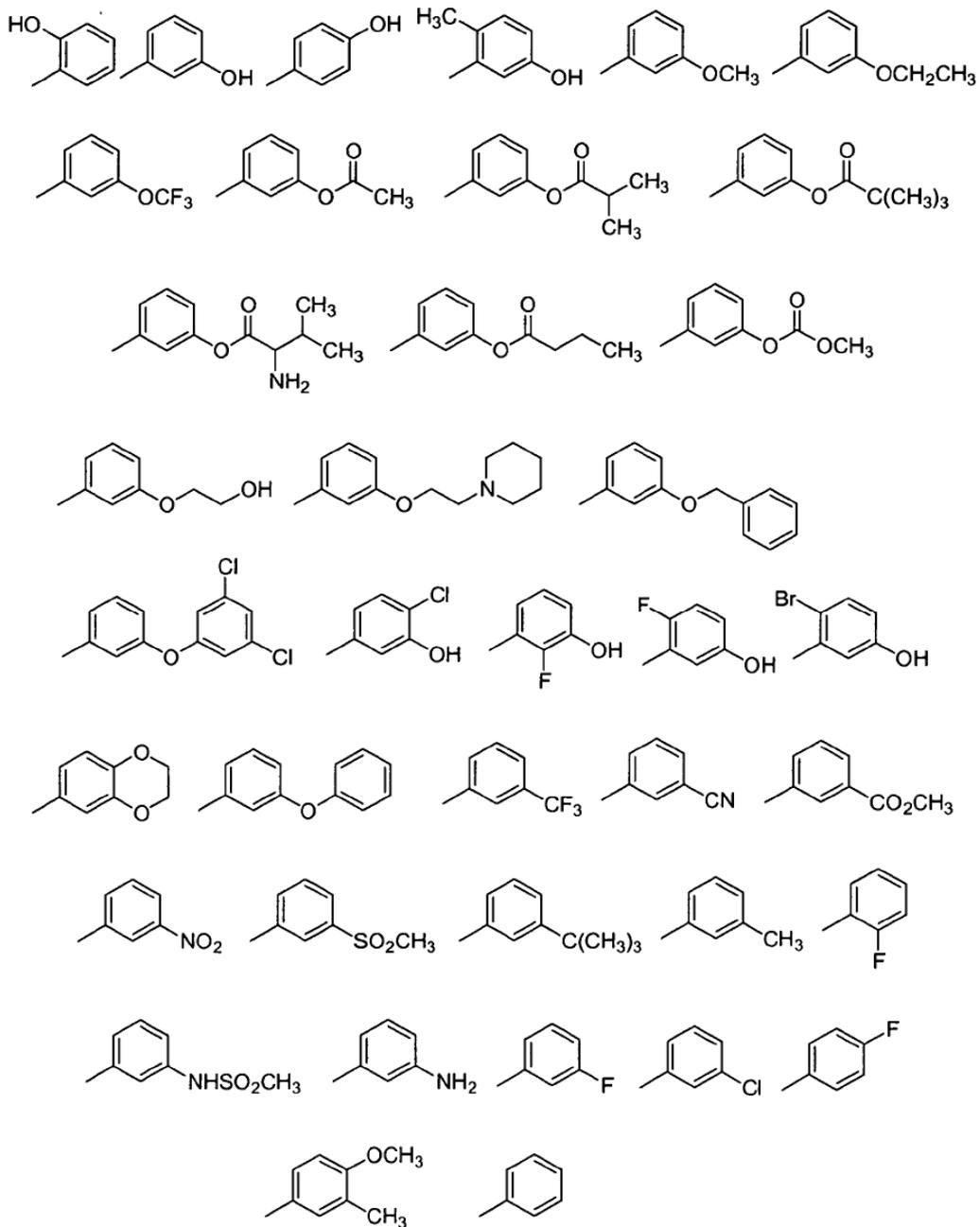
(c) fenilo sustituido o no sustituido; and q es 0, 1, 2, 3, o 4.

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

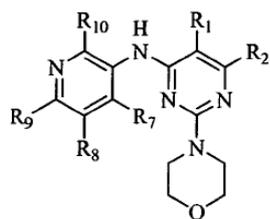


(VI)

20 en donde R_2 es seleccionado del grupo consistente de



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

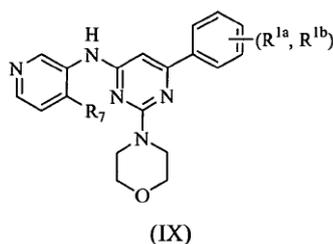


(VIII)

en donde R₇, R₈, R₉, R₁₀ son seleccionados del grupo consistente de

- (1) H,
 - (2) alquilo C1-C6 sustituido o no sustituido,
 - (3) $-\text{COOR}^{1t}$,
 - (4) $-\text{CONH}_2$,
- 5
- (5) $-\text{OR}^{1t}$, y
 - (6) $-\text{NHR}^{1t}$.

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



en donde R^{1a} y R^{1b} son seleccionados del grupo consistente de

- 10
- (1) H,
 - (2) alquilo sustituido o no sustituido,
 - (3) halo,
 - (4) $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}^{2c}, \text{R}^{2d})$,
 - (5) $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}^{2c}, \text{R}^{2d})\text{COR}^{2e}$,
- 15
- (6) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OR}^{2e}$,
 - (7) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OCOR}^{2e}$,
 - (8) $-(\text{CH}_2)_q-\text{OCOOR}^{2e}$,
 - (9) $-(\text{CH}_2)_q-\text{COOR}^{2e}$,
 - (10) $-(\text{CH}_2)_q-\text{CONR}^{2c}$,
- 20
- (11) $-\text{CN}$,
 - (12) $-\text{NO}_2$,
 - (13) $-\text{SO}_2\text{NH}_2$,
 - (14) $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, y
 - (15) $-\text{SO}_2\text{R}^{2f}$,

25 en donde R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , y R^{2f} son seleccionados del grupo consistente de

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

(c) fenilo sustituido o no sustituido; y R₇ es seleccionado del grupo consistente de

(1) H,

(2) alquilo C1-C6 sustituido o no sustituido,

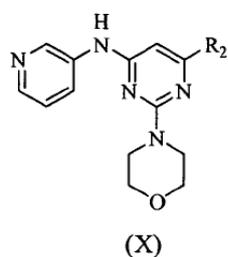
(3) -COOR^{1t},

5 (4) -COONH₂,

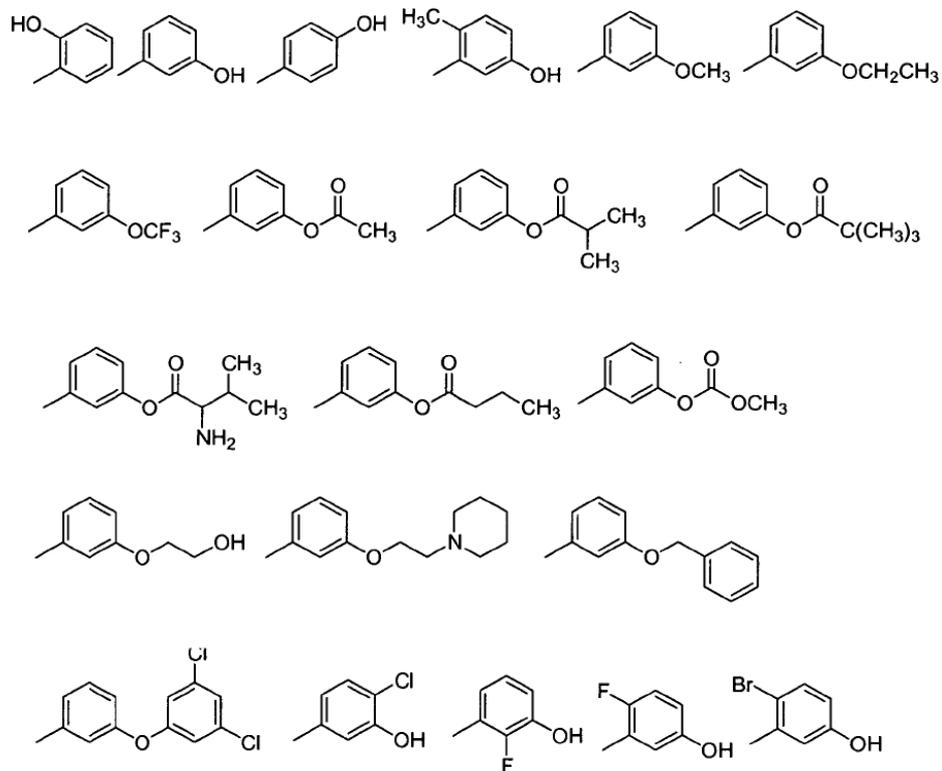
(5) -OR^{1t}, y

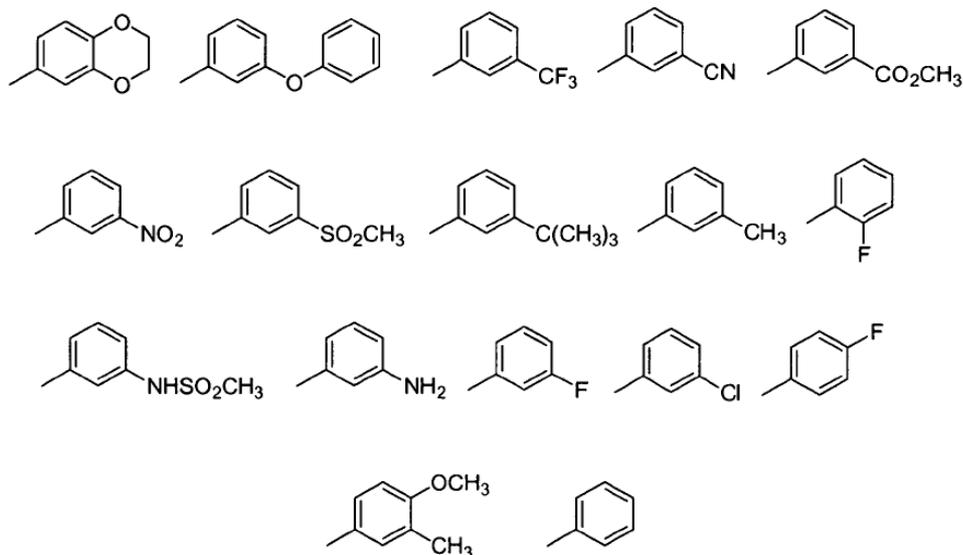
(6) -NHR^{1t}.

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

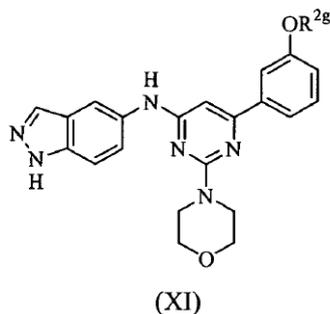


10 en donde R₂ es seleccionado del grupo consistente de



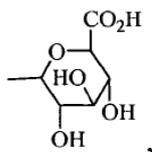


En otra realización, la invención provee compuestos de la fórmula (I) que tiene la estructura (XI):



en donde R^{2g} es seleccionado del grupo consistente de

- 5 (1) H,
- (2) alquilo sustituido o no sustituido,
- (3) $-\text{CONHR}^{2h}$,
- (4) $-\text{CON}(\text{R}^{2h})-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{R}^{2h}, \text{R}^{2i})$,
- (5) $-\text{COR}^{2j}$,
- 10 (6) $-\text{CO}_2\text{R}^{2j}$,
- (7) $-\text{COAlquilo C1-C6-CO}_2\text{H}$,
- (8) $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{2i}$,
- (9) $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCHR}^{2i}\text{CO}_2\text{R}^{2j}$,
- (10) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{2k}, \text{OR}^{2p})$,
- 15 (11)



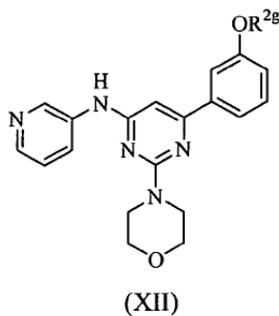
and

(12)

en donde R^{2h} , R^{2i} , R^{2j} , R^{2k} , y R^{2p} son seleccionados del grupo consistente de

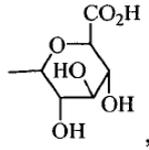
- 5 (a) H,
 (b) alquilo sustituido o no sustituido, y
 (c) arilo sustituido o no sustituido.

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



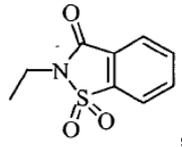
10 en donde R^{2g} es seleccionado del grupo consistente de

- (1) H,
 (2) alquilo sustituido o no sustituido,
 (3) $-\text{CONHR}^{2h}$,
 (4) $-\text{CON}(\text{R}^{2h})-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{N}(\text{R}^{2h}, \text{R}^{2i})$,
 15 (5) $-\text{COR}^{2j}$,
 (6) $-\text{CO}_2\text{R}^{2j}$,
 (7) $-\text{COAlquilo C1-C6-CO}_2\text{H}$,
 (8) $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{2i}$,
 (9) $-\text{CH}_2-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCHR}^{2i}\text{CO}_2\text{R}^{2j}$,
 20 (10) $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{2k}, \text{OR}^{2p})$,
 (11)



y

(12)



5 en donde R^{2h}, R²ⁱ, R^{2j}, R^{2k}, y R^{2p} son seleccionados del grupo consistente de

(a) H,

(b) alquilo sustituido o no sustituido, y

(c) arilo sustituido o no sustituido.

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

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

A partir de la siguiente descripción detallada serán evidentes objetivos, características y ventajas adicionales de la invención.

15 Descripción detallada de la realización preferida

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

20

Las siguientes abreviaturas y definiciones se usan a lo largo de esta solicitud:

Abreviatura	Significado
PI3K	fosfotidilinositol 3-quinasa
AcOH	Ácido acético
ATP:	Trifosfato de adenosina
BOC	tert-butoxicarbonilo
CPT 11	irinotecán

(continuación)

Abreviatura	Significado
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DCM	diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIEA	Diisopropiletilamina
DMA:	N,N-Dimetilacetamida
DMF:	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
EDTA:	Ácido etilén diamino tetraacético
EtOAc :	Acetato de etilo
EtOH:	etanol
5-FU	5-fluourouracilo
GCMS	Cromatografía de gases/Espectroscopía de masas
HBTU:	O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
HPLC	Cromatografía Líquida de Alto rendimiento
Valor IC ₅₀ :	la concentración de un inhibidor que produce un 50% de reducción en una actividad medida.
LCMS	Cromatografía Líquida/Espectroscopía de masas
MeOH:	metanol
NMP:	N-metilpirrolidona
NMR	Resonancia magnética nuclear
Rt	Temperatura ambiente (25°C)
THF:	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina

La expresión "alquilo" se refiere a grupos alquilo que no contienen heteroátomos. Así la expresión incluye grupos alquilo de cadena recta tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. La expresión también incluye isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena recta, incluyendo pero no limitándose a, a los siguientes los cuales se proveen a manera de ejemplo: -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH(CH₂CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₂CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)-CH(CH₃)(CH₂CH₃), y otros. La expresión también incluye grupos alquilo cíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo y tales

anillos sustituidos con grupos alquilo de cadenas rectas y ramificadas tal como se definió anteriormente. Así la expresión grupos alquilo incluyen grupos alquilo primarios, grupos alquilo secundarios y grupos alquilo terciarios. Los grupos alquilo preferidos incluyen grupos alquilo de cadena recta y ramificada y grupos alquilo cíclicos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono.

5 La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente en el cual uno o más enlaces a un carbono o hidrógeno está reemplazado por un enlace a átomos que no son hidrógeno ni carbono, tales como , pero no limitándose a, un átomo de halógeno tal como F, Cl, Br, e I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos sulfuro de alquilo y arilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como grupos trialkilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo, y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en diversos otros grupos. Grupos alquilo sustituidos también incluyen grupos en los cuales uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno está reemplazado por un enlace de orden más alto (por ejemplo, un enlace doble o triple) a un heteroátomo tales como oxígeno en grupos oxo, carbonilo, carboxilo y éster; nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. Grupos alquilo sustituidos incluyen adicionalmente grupos alquilo en los cuales uno o más enlaces a átomos de carbono o hidrógeno es reemplazado por un enlace a un arilo, grupo heterociclilo o grupo cicloalquilo. Grupos alquilo sustituidos preferidos incluyen, entre otros, grupos alquilo en los cuales uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno es reemplazado por uno o más enlaces a átomos de flúor. Otro grupo alquilo sustituido preferido es el grupo trifluorometilo y otros grupos alquilo que contienen el grupo trifluorometilo. Otros grupos alquilo sustituidos preferidos incluyen aquellos en los cuales uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno es reemplazado por un enlace a un átomo de oxígeno de tal manera que el grupo alquilo sustituido contiene un grupo hidroxilo, alcoxi o ariloxi. Aún otros grupos alquilo sustituidos preferidos incluyen grupos alquilo que tienen un grupo amina, o un grupo alquilamina, dialquilamina, arilamina, (alquil) (aril) amina, diarilamina, heterocicilamina, diheterocicilamina, (alquil) (heterocicilil) amina, o (aril) (heterocicilil) amina sustituidos o no sustituidos.

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

La expresión "alquenilo" se refiere a grupos de cadena recta y ramificada y cíclicos tales como los descritos con respecto a los grupos alquilo que se definieron anteriormente, excepto en que al menos existe un doble enlace entre dos átomos de carbono. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a vinilo, $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo, y hexadienilo entre otros. La expresión "alquenilo sustituido" tiene el mismo significado con respecto a los grupos alquenilo que los grupos alquilo sustituidos tienen con respecto a los grupos alquilo no sustituidos. Un grupo alquenilo sustituido incluye grupos alquenilo en los cuales un átomo que no es carbono ni hidrógeno está enlazado a un carbono con doble enlace respecto a otro carbono y aquellos en los cuales uno de los átomos que no son carbono o hidrógeno están enlazados a un carbono no involucrado en un doble enlace a otro carbono.

La expresión "alquinilo" se refiere a grupos de cadena recta y ramificada tales como los descritos con respecto a grupos alquilo tal como se definieron anteriormente, excepto en que al menos existe un triple enlace entre dos átomos de carbono. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{H}_2)\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$, $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, y $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ entre otras. La expresión "alquinilo sustituido" tiene el mismo significado con respecto a los grupos alquinilo que los grupos alquilo tienen con respecto a los grupos alquilo no sustituidos. Un grupo alquinilo sustituido incluye grupos alquinilo en los cuales un átomo que no es carbono ni hidrógeno está enlazado a un carbono que tiene triple enlace con otro carbono y aquellos en los cuales un átomo que no es carbono ni hidrógeno está enlazado a un carbono que no está involucrado en un triple enlace con otro carbono.

La expresión "heterociclilo" se refiere a compuestos de anillo tanto aromáticos como no aromáticos que incluyen compuestos de anillo monocíclicos, bicíclicos y policíclicos tales como, pero no limitados a, quinuclidinilo, que contiene 3 o más miembros de anillo de los cuales uno o más es un heteroátomo tal como, pero no limitado a, N, O, y S. Aunque la expresión "heterociclilo no sustituido" incluye anillos heterocíclicos condensados tales como bencimidazolilo, no incluye grupos heterociclilo que tengan otros grupos tales como grupos alquilo o halo enlazados a uno de los miembros del anillo puesto que compuestos tales como 2-metilbencimidazolilo son grupos heterociclilo sustituidos. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a: anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitándose a pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, dihidropiridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (e.g. 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo etc.), tetrazolilo, (e.g., 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.); anillo saturados de 3 a 8 miembros que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitándose a, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo; grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitándose a, indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo; anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitándose a oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (e.g. 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxa-diazolilo, etc.); anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno y

1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitándose a, morfolinilo; grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo (e.g. 2H-1,4-benzoxazinilo etc.); anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen 1 a 3 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como pero no limitándose a, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo (e.g. 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.); anillos saturado de 3 a 8 miembros que contienen 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitándose a, tiazolodinilo; anillos de 3 a 8 miembros saturados e insaturados que contiene 1 a 2 átomos de azufre tales como, pero no limitándose a, tienilo, dihidroditienilo, dihidroditienilo, tetrahidrotiofeno, tetra-hidrotiopirano; anillos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero no limitándose a, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazinilo (e.g. 2H-1,4-benzotiazinilo, etc.), dihidrobenzotiazinilo (e.g. 2H-3,4-dihidrobenzotiazinilo, etc.), anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen átomos de oxígeno tales como, pero no limitándose a furilo; anillos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno tales como benzodioxolilo (e.g. 1,3-benzodioxoilo, etc.); anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen un átomo de oxígeno y 1 a 2 átomos de azufre tales como, pero no limitándose a, dihidrooxatienilo; anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 2 átomos de azufre tales como 1,4-oxatiano; anillos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre tales como benzotienilo, benzoditienilo; y anillos heterocíclicos condensados insaturados que contienen un átomo de oxígeno y 1 a 2 átomos de oxígeno tal como benzoxatienilo. El grupo heterocíclico también incluye aquellos descritos anteriormente en los cuales uno o más átomos de S en el anillo está unido por doble enlace a uno o dos átomos de oxígeno (sulfóxidos y sulfonas). Por ejemplo, los grupos heterocíclicos incluyen tetrahidrotiofeno, óxido de tetrahidrotiofeno y tetrahidrotiofeno 1,1-dióxido. Grupos heterocíclicos preferidos contienen anillos de 5 o 6 miembros. Grupos heterocíclicos más preferidos incluyen morfolina, piperazina, piperidina, pirrolidina, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tiomorfolina, la tiomorfolina en los cuales el átomo de S de la tiomorfolina está enlazado a uno o más átomos de O, pirrol, homopiperazina, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, oxazol, quinuclidina, tiazol, isoxazol, furano, y tetrahydrofurano.

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

La expresión "arilo" se refiere a grupos arilo que no contienen heteroátomos. Así la expresión incluye, pero no se limita a grupos tales como fenilo, bifenilo, antraceno, naftenilo a manera de ejemplo. Aunque la expresión "arilo no sustituido" incluye grupos que contienen anillos condensados tales como naftaleno, no incluye grupos arilo que tengan otros grupos tales como grupos alquilo o halo enlazados a uno de los miembros del anillo, puesto que los grupos arilo tales como toliilo se consideran aquí como grupos arilo sustituidos como se describe más adelante. Un grupo arilo no sustituido preferido es el fenilo. Los grupos arilo no sustituidos pueden ser enlazados a uno o más átomos de carbono, átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno y/o átomos de azufre en el compuesto original, no obstante.

La expresión "grupo arilo sustituido" tiene el mismo significado con respecto a grupos arilo no sustituidos que los grupos alquilo tenían con respecto a los grupos alquilo no sustituidos. Sin embargo, un grupo arilo sustituido también incluye grupos arilo en el que uno de los carbonos aromáticos está unido a uno de los átomos no de carbono o no de hidrógeno descritos anteriormente y también incluye grupos arilo en el que uno o más carbonos aromáticos del grupo arilo está unido a un alquilo y / o no sustituido, alqueno, o alquino tal como se define en este documento. Esto incluye los arreglos de unión en la que dos átomos de carbono de un grupo arilo están unidos a dos átomos de un grupo alquilo, alqueno, o alquino para definir un sistema de anillo condensado (por ejemplo, dihidronaftilo o tetrahidronaftilo). Por lo tanto, la frase "arilo sustituido" incluye, pero no se limita a toliilo, y hidroxifenil entre otros.

El término "heteroarilo", como se usa aquí, se refiere a un aromático cíclico o bicíclico que tiene de cinco a diez átomos de anillo en cada anillo de los cuales un átomo del anillo cíclico o bicíclico se selecciona entre S, O y N; cero, uno o dos átomos del anillo son heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre S, O y N, y los átomos del anillo restantes son carbono, estando el radical unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos en el anillo, tales como, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridinilo, y similares.

El término "heteroarilo sustituido" tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo heteroarilo como se ha definido en este documento sustituido mediante el reemplazo independiente de uno, dos o tres de sus átomos de hidrógeno con Cl, Br, F, I, -OH, -CN, C₁-C₃-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcoxi sustituido con arilo, haloalquilo, tioalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, nitro, carboxaldehído, carboxi alcoxycarbonilo y carboxamida. Además, cualquier sustituyente puede ser un grupo arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo.

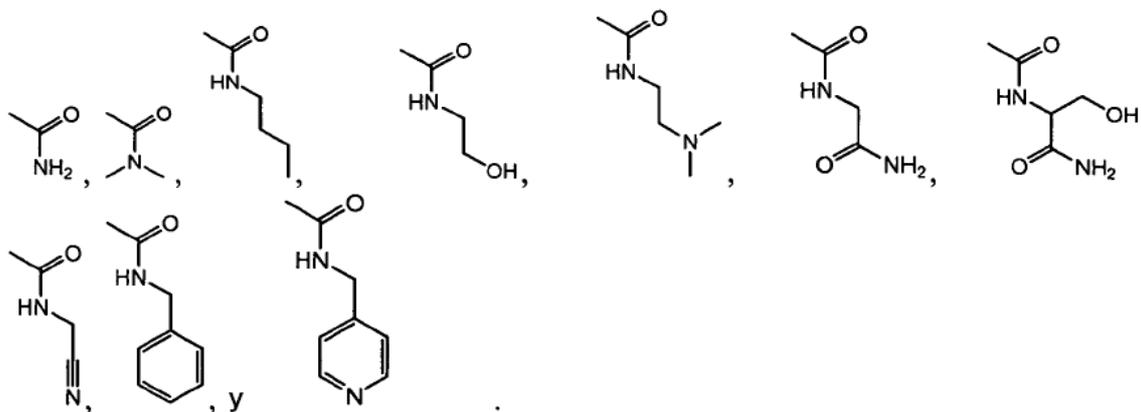
El término "biarilo" se refiere a un grupo o sustituyente al cual están enlazados dos grupos arilo, los cuales no están condensados uno al otro. Compuestos biarilo de ejemplo incluyen, por ejemplo, fenilbenceno, difenildiazeno, 4-metiltio-1-fenilbenceno, fenoxibenceno, (2-feniletinil)benceno, difenil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

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

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

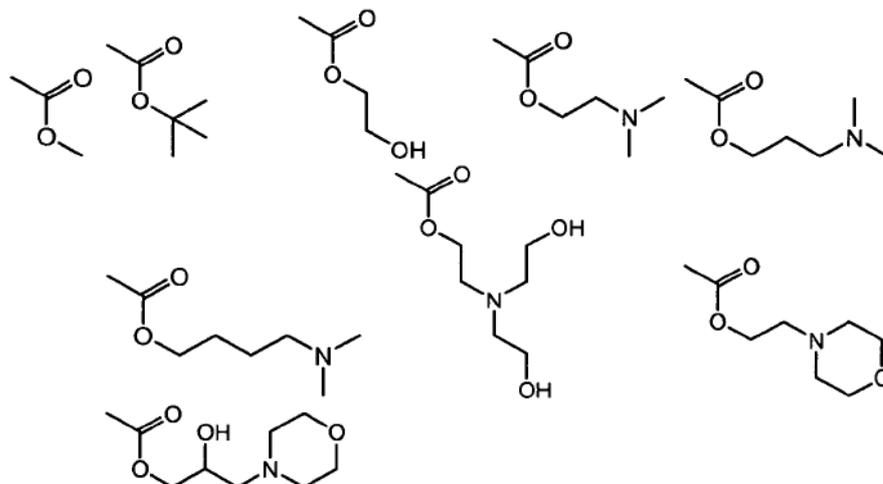
"Opcionalmente sustituido" se refiere al reemplazo opcional de hidrógeno con uno o más radicales monovalentes o divalentes. Grupos opcionalmente sustituidos incluyen los descritos aquí, para cada grupo en los cuales se provee una definición distinta para la sustitución. Adicionalmente, grupos de sustitución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

Grupos aminocarbonilo sustituidos representativos incluyen, por ejemplo, los que se muestran más abajo. Estos pueden ser sustituidos adicionalmente por grupos heterociclico y grupos heteroarilo así como será evidente para la persona experimentada en las artes de la química orgánica y medicinal en conjunción con la divulgación presente. Grupos aminocarbonilo preferidos incluyen: N-(2-cianoetil)carboxamida, N-(3-metoxipropil)carboxamida, N-ciclopropilcarboxamida, N-(2-hidroxi-isopropil)carboxamida, metil 2-carbonilamino-3-hidroxi)propanoato, N-(2-hidroxi)propil)carboxamida, N-(2-hidroxi-isopropil)carboxamida, N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]carboxamida, N-(2-carbonilaminoetil)acetamida, N-(2-(2-piridil)etil)carboxamida, N-(2-piridilmetil)carboxamida, N-(oxolan-2-ilmetil)-carboxamida, N-(4-hidroxi)pirrolidin-2-il)carboxamida, N-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil)-carboxamida, N-(4-hidroxiciclohexil)carboxamida, N-[2-(2-oxo-4-imidazolil)etil]-carboxamida, N-(carbonilaminometil)acetamida, N-(3-pirrolidinilpropil)carboxamida, N-[1-(carbonilaminometil)pirrolidin-3-il]acetamida, N-(2-morfolin-4-ilet)carboxamida, N-[3-(2-oxopirrolidinil)propil]carboxamida, 4-metil-2-oxopiperazinacarbaldéido, N-(2-hidroxi-3-pirrolidinilpropil)carboxamida, N-(2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil)carboxamida, N-{2-[[5-ciano-2-piridil]amino]etil}carboxamida, 3-(dimetilamino)pirrolidinacarbaldéido, N-[[5-metilpirazin-2-il]metil]carboxamida, 2,2,2-trifluoro-N-(1-formilpirrolidin-3-il)acetamida,



Grupos alcoxycarbonilo sustituidos representativos incluyen, por ejemplo, los que se muestran más adelante. Estos grupos alcoxycarbonilo pueden ser sustituidos adicionalmente como será evidente para las personas que tengan experiencia en las artes de la química orgánica y medicinal en conjunción con la divulgación presente.

- 5 Grupos alcoxycarbonilo sustituidos representativos incluyen, por ejemplo, los mostrados más adelante. Estos grupos alcoxycarbonilo pueden ser sustituidos adicionalmente tal como será evidente para las personas que tengan experiencia en las artes de la química orgánica y medicinal en conjunción con la divulgación presente.



- 10 El término "protegido" con respecto a grupos hidroxilo, grupos amina y grupos sulfhidrilo se refiere a formas de estas funcionalidades que están protegidas de una reacción indeseable con un grupo protector conocido para los experimentados en la técnica tales como los fijados en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999) los cuales pueden ser agregados o retirados utilizando los procedimientos indicados aquí. Ejemplos de grupos hidroxilo protegidos incluyen, pero no se limitan a, éteres de sililo tales como los obtenidos por la reacción de un grupo hidroxilo con un reactivo tal como, pero no limitándose a, t-butyldimetil-clorosilano, trimetilclorosilano, triisopropilclorosilano, trietilclorosilano; éteres de metilo y etilo sustituidos tales como, pero no limitándose a, metoximetil éter, metitiometil éter, benciloximetil éter, t-butoximetil éter, 2-metoxietoximetil éter, tetrahidropiraniolo éteres, 1-etoxietil éter, alilo éter, bencil éter; ésteres tales como, pero no limitándose a, benzoilformiato, formiato, acetato, tricloroacetato y trifluoroacetato. Ejemplos de grupos amino protegidos incluyen, pero no se limitan a, amidas tales como, formamida, acetamida, trifluoroacetamida, y benzamida; imidas tales como ftalimida y ditiosuccinimida; y otros. Ejemplos de grupos sulfhidrilo protegidos incluyen, pero no se limitan a, tioéteres tales como S-bencilo tioéter, y S-4-picolilo tioéter; derivados sustituidos de S-metilo tales como hemitio, ditio y aminotio acetales; y otros.

- 25 Una "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal con una base inorgánica, base orgánica, ácido inorgánico, ácido orgánico, o aminoácido básico o ácido. Como sales de bases inorgánicas, la invención incluye, por ejemplo, metales alcalinos tales como sodio o potasio; metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio o aluminio; y amoníaco. Como sales de bases orgánicas, la invención incluye, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina. Como sales de ácidos inorgánicos, la presente invención

5 incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Como sales de ácidos orgánicos, la presente invención incluye, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Como sales de aminoácidos básicos, la presente invención incluye, por ejemplo, arginina, lisina y ornitina. Los aminoácidos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido aspártico y ácido glutámico.

10 Tal como se utiliza aquí, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres que hidrolizan in vivo e incluyen los que se rompen fácilmente en el cuerpo humano para liberar el compuesto original o una sal del mismo. Grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados a partir de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóicos, alquenoicos, cicloalcanóicos y alcanodioicos, en los cuales cada unidad estructural alquilo o alquenilo ventajosamente tienen no más de 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos de ésteres particulares incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

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

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

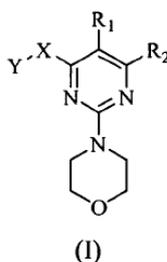
30 "Tratar" dentro del contexto de la presente invención, significa un alivio de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o detención de la progresión adicional o empeoramiento de estos síntomas, o prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno. Por ejemplo, dentro del contexto del tratamiento de pacientes que requieren un inhibidor de la PI3K, un tratamiento exitoso puede incluir una reducción en la proliferación de capilares que alimenten un tumor o un tejido enfermo, un alivio de los síntomas relacionados con un crecimiento canceroso o tumor, proliferación de capilares o tejidos enfermos, o la detención de la proliferación capilar, o la detención en la progresión de una enfermedad tal como cáncer o en el crecimiento de células cancerosas. El tratamiento puede incluir también administración de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención en combinación con otras terapias. Por ejemplo, los compuestos y formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser administrados antes, durante o después de un procedimiento quirúrgico y/o terapia con radiación. Los compuestos de la invención también pueden ser administrados en combinación con otros fármacos anticáncer incluyendo los usados en terapia antisentido y genética.

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

50 La presente invención también incluye inhibidores de PI3K marcados isotópicamente los cuales son estructuralmente idénticos a los divulgados anteriormente, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrado usualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los dichos compuestos y de dichos profármacos que contienen los isótopos antes mencionados y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los cuales se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de

distribución en tejidos de fármaco y/o sustrato. Los isótopos tritados, esto es, ^3H , y el carbono-14, esto es ^{14}C , se prefieren particularmente por facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, por ejemplo, ^2H , puede aportar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo incrementada en la vida media in vivo o en requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y los profármacos de los mismos pueden prepararse en general llevando a cabo procedimientos conocidos o referenciados y sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible en lugar de un reactivo marcado no isotópicamente.

- 5
- 10 En general la invención provee compuestos que tienen la fórmula I. La invención también provee tautómeros de los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres de los tautómeros. La fórmula I tiene la siguiente estructura:



En una realización particular del compuesto (I), X es un enlace covalente.

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

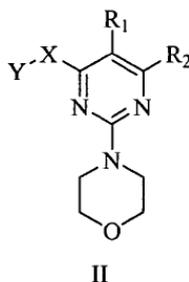
- 15 En otra realización más particular del compuesto (I), Y es un grupo heteroarilo o heteroarilo sustituido seleccionado de piridilo y alcoxipiridilo.

En otra realización más particular del compuesto (I), R_1 es hidrógeno

En otra realización más particular del compuesto (I), R_2 es un grupo arilo o arilo sustituido.

- 20 En otra realización más particular del compuesto (I), R_2 es seleccionado del grupo consistente de fenilo, fenol, anilina, hidroxibencilo, fenilalcoxycarbonilo, fenilcarbonilalcoxi, fenilaminocarbonilo, y fenilcarbonilamino.

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



en donde, R_1 es seleccionado del grupo consistente de

- (1) H,
- 25 (2) alquilo C1-C6 sustituido o no sustituido,
- (3) -COOH,
- (4) halo,

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

(6) -NHR^{1t},

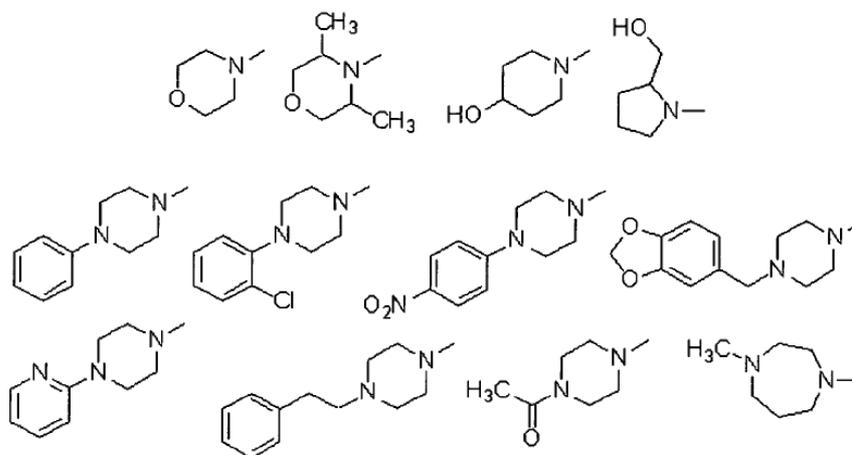
en donde R^{1t} es H o Alquilo C1-C6;

R₂ es seleccionado del grupo consistente de

5 (1) arilo sustituido,

(2) heteroarilo sustituido, y

en donde Y y X, tomados en conjunto, son seleccionados del grupo consistente de



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

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

En otro aspecto del compuesto de fórmula (II), R₁ es hidrógeno

En otro aspecto del compuesto de fórmula (II), R₂ es un grupo arilo o arilo sustituido.

15 En otro aspecto del compuesto de fórmula (II), R₂ es seleccionado del grupo consistente de fenilo, fenol, anilina, hidroxibencilo, fenilalcoxicarbonilo, fenilcarbonilalcoxi, fenilaminocarbonilo, y fenilcarbonilamino.

Otros compuestos de la invención se describen anteriormente en el Resumen de la Invención.

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

20 En un aspecto, la invención provee una formulación farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos aquí en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes terapéuticos adicionales que incluyen, por ejemplo, otros agentes citotóxicos convencionales. Otros agentes citotóxicos convencionales representativos incluyen por ejemplo, irinotecán, topotecan, gemcitabine, gleevec, herceptin, 5-fluorouracilo, leucovorin, carboplatino, cisplatino, taxanos, tezacitabine, ciclofosfamida, 25 alcaloides vinca, imatinib, antraciclina, rituximab, tamoxifen, CPT 11, y trastuzumab, y similares, y se considera que caen dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos descritos aquí pueden ser utilizados en el tratamiento del cáncer. Los compuestos descritos aquí también pueden ser usados en la manufactura de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

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

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

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

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

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

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

Composiciones farmacéuticas

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de fosfotidilinositol 3-quinasa descrito aquí formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Tal como se utiliza aquí, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un agente no tóxico, sólido inerte, semisólido o líquido de relleno, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; 25 celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto pulverizado; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón; aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilen glicol, ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes reguladores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; 30 solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones reguladoras de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes de endulzamiento, saborización y perfume, conservantes y antioxidantes que también pueden estar presentes en la composición de acuerdo con el juicio del formulador. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas a humanos y otros 35 animales oralmente, por vía rectal, parenteral, intracisterna, intravaginal, intraperitoneal, por vía tópica (mediante polvos, ungüentos o gotas), bucalmente, o como una aspersion oral o nasal, o como un aerosol líquido o una formulación en polvo seco para inhalación.

40 Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificadores tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilen glicol, 1,3-butilen glicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, castor y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilen glicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas 45 de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsificantes y agentes de suspensión, endulzantes, saborizantes y agentes de perfume.

50 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas pueden ser formuladas de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable para uso parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados están agua, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio USP e isotónica. Además, se emplean convenientemente aceites fijados, estériles, como solventes o medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier mezcla de aceite fijado

incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se utilizan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

5 Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro retenedor de bacterias, o incorporando agentes de esterilización en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas o dispersadas en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

10 Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, frecuentemente es deseable hacer más lenta la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con pobre solubilidad en agua. La rata de absorción del fármaco depende entonces de su rata de disolución la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma
15 cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de un fármaco administrado por vía parenteral puede ser lograda disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso. Formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la rata de liberación del fármaco puede ser controlada. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli (ortoésteres) y poli (anhídridos). Las formulaciones inyectables en depósito también pueden ser preparadas atrapando el fármaco en liposomas o en microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

20 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden ser preparados mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes tales como manteca de cacao, polietilen glicol o una cera para supositorios los cuales son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

25 Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) agentes de relleno o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglomerantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol,
30 d) agentes de desintegración tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternarios, g) agentes humidificadores tales como, por ejemplo, alcohol acetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilen glicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores.

35 Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden ser empleadas también como agentes de relleno en cápsulas de gelatina blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilen glicoles de alto peso molecular y similares.

40 Las formas de dosificación sólida de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden ser preparados con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberan el ingrediente activo solamente, o preferencialmente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de integración que pueden ser utilizadas incluyen sustancias poliméricas y ceras.

45 Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden ser empleado como agentes de relleno en cápsulas de gelatina blanda y dura utilizando tales excipientes como lactosa o azúcar de leche así como polietilen glicoles de alto peso molecular y similares.

50 Los compuestos activos también pueden ser microencapsulados a partir de uno o más excipientes como se anotó anteriormente. Las formas de dosificación de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos para liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo puede ser mezclado con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es normal en la práctica, sustancias adicionales diferentes de solventes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de tabletas y otros auxiliares para formación de tabletas tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores. Opcionalmente pueden comprender
55 agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberan el ingrediente(s) activo(s) solo, o

preferencialmente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de forma retardada. Ejemplos de composiciones de integración que pueden ser usadas incluyen sustancias poliméricas y ceras.

5 Las formas de dosificación tópica o administración transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aspersiones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y puede requerirse cualquier conservante o regulador necesario. Las formulaciones oftálmicas, gotas para oídos y similares también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

10 Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietileno glicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Las composiciones de la invención también pueden formularse para administración en forma de un aerosol líquido o un polvo seco inhalable. Las formulaciones en aerosol líquido pueden ser nebulizadas predominantemente en tamaños de partícula que puedan ser administrados a los bronquiolos terminales y respiratorios.

15 Las formulaciones en aerosol de la invención pueden ser administradas utilizando un dispositivo de formación de aerosol, tal como un *jet*, una placa porosa vibrante o un nebulizador ultrasónico, seleccionado preferiblemente para permitir la formación de partículas de aerosol que tienen un diámetro promedio medio de masa entre 1 a 5 μ . Adicionalmente, la formulación tiene preferiblemente una fuerza iónica y concentración de cloruro de osmolaridad balanceada, y el volumen convertible en aerosol más pequeño capaz de suministrar una dosis efectiva de los compuestos de la invención al sitio de la infección. Adicionalmente, la formulación en aerosol preferiblemente no impide de manera negativa la funcionalidad de las vías respiratorias y no produce efectos colaterales indeseados.

25 Los dispositivos para aerosol adecuados para la administración de formulaciones en aerosol de la invención incluyen, por ejemplo, *jet*, placa porosa vibrante, nebulizadores ultrasónicos e inhaladores de polvo seco energizados, que son capaces de nebulizar la formulación de la invención en tamaños de partícula de aerosol preferiblemente en el rango de tamaño de 1-5 μ . De manera predominante en esta solicitud significa que al menos 70% pero preferiblemente más de 90% de todas las partículas de aerosol generadas están dentro del rango de 1-5 μ . Un nebulizador de *jet* trabaja por presión de aire para romper una solución líquida en gotitas de aerosol. Los nebulizadores de placa porosa vibrantes trabajan utilizando un vacío sónico producido por una placa porosa de vibración rápida para extrudir una gotita de solvente a través de una placa porosa. Un nebulizador ultrasónico trabaja mediante un cristal piezoeléctrico que rompe un líquido en pequeñas gotitas de aerosol. Hay disponible una variedad de dispositivos adecuados, incluyendo, por ejemplo, nebulizadores de placa porosa vibrantes AeroNebTM y AeroDoseTM (AeroGen, Inc., Sunnyvale, California), nebulizadores Sidestream® (Medic-Aid Ltd., West Sussex, Inglaterra), nebulizadores de *jet* Pari LC® y Pari LC Star® (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia), y nebulizadores ultrasónicos AerosonicTM (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Alemania) y UltraAire® (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois).

35 Los compuestos de la invención también pueden ser formulados para uso en polvos tópicos y aspersiones que pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las aspersiones pueden contener adicionalmente propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

40 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proveer una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden hacerse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También pueden utilizarse potenciadores de la absorción para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La rata puede ser controlada bien sea proveyendo una membrana para control de la rata o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

45 De acuerdo con los métodos de tratamiento descritos aquí, el crecimiento tumoral se reduce o evita en un paciente tal como un humano o un mamífero inferior administrando al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención, en cantidades tales y durante tal tiempo como sea necesario para alcanzar el resultado deseado. Por "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la invención se entiende una cantidad suficiente del compuesto para tratar el crecimiento tumoral, con una relación razonable beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico a cargo dentro del alcance de un juicio médico profundo. El nivel de dosis específico terapéuticamente efectivo para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que está siendo tratado y de la severidad del trastorno; la actividad del compuesto empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; tiempo de administración, ruta de administración y rata de excreción del compuesto específico empleado; 50 la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las artes médicas.

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

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

Un "kit" tal como se utiliza en la presente solicitud comprende un contenedor para contener las composiciones farmacéuticas y también puede incluir contenedores divididos tales como una botella dividida o un paquete en lámina dividido. El contenedor puede ser de cualquier configuración o forma convencional tal como se conoce en la técnica el cual está hecho de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una papel o caja de cartón, una botella o jarra de vidrio o plástico, una bolsa resellable (por ejemplo, para mantener un "repuesto" de tabletas para colocación en un contenedor diferente), o un paquete ampollado con dosis individuales para presionarlas fuera del empaque de acuerdo con una programación terapéutica. El contenedor empleado puede depender de la forma de dosificación exacta involucrada, por ejemplo una caja de cartón generalmente no se utilizaría para contener una suspensión líquida. Es factible que pueda utilizarse más de un contenedor junto en un empaque simple para comercializar una forma de dosificación individual. Por ejemplo, las tabletas pueden estar contenidas en una botella las cuales a su vez están contenidas dentro de una caja.

Un ejemplo de tal kit es el así llamado empaque de blíster. Los empaques de blíster son bien conocidos en la industria del empaque y están siendo utilizados ampliamente para el empaque de formas de dosificación unitarias farmacéuticas (tabletas, cápsulas y similares). Los empaques de blíster consisten en general de una lámina de un material relativamente rígido recubierto con una hoja de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de empaque, se forman depresiones en la hoja plástica. Las depresiones tienen el tamaño y forma de las tabletas o cápsulas individuales que van a ser empacadas o pueden tener el tamaño y forma para acomodar tabletas y/o cápsulas múltiples para ser empacadas. A continuación, las tabletas o cápsulas son colocadas en las depresiones de acuerdo con lo anterior y la lámina de material relativamente rígido es sellada contra la hoja plástica en la cara de la hoja que es opuesta desde la dirección en la cual se formaron las depresiones. Como resultado, las tabletas o cápsulas se sellan individualmente o se sellan colectivamente, según se desee, en las depresiones entre la hoja plástica y la lámina. Preferiblemente la resistencia de la lámina es tal que las tabletas o cápsulas pueden ser retiradas del empaque de blíster aplicando manualmente presión sobre las depresiones con lo cual se forma una abertura en la lámina en el sitio de la depresión. La tableta o cápsula puede ser retirada entonces a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proveer una ayuda de memoria escrita, en donde la ayuda de memoria escrita es del tipo que contiene información y/ instrucciones para el médico, farmaceuta u otro proveedor de cuidado de salud, o el sujeto, por ejemplo, en la forma de números contiguos a las tabletas o cápsulas mediante lo cual los números corresponden a los días de régimen en los cuales las tabletas o cápsulas así especificados deben ser ingeridas o una tarjeta que contiene el mismo tipo de información. Otro ejemplo de tal ayuda para la memoria es un calendario impreso sobre la tarjeta, por ejemplo, como sigue "Primera Semana, Lunes, Martes,..." etc., "Segunda Semana, Lunes, Martes,..." etc. Otras variaciones de ayudas para la memoria serán fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede ser una tableta o cápsula individual o varias tabletas o cápsulas que se toman en un día dado. Cuando el kit contiene composiciones separadas, una dosis diaria de una o más composiciones del kit puede consistir de una tableta o cápsula mientras que una dosis diaria de otra o más composiciones del kit puede consistir de varias tabletas o cápsulas.

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

Los kits de la presente invención también pueden comprender, además del inhibidor de PI3K, uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales. Preferiblemente, el compuesto adicional es otro inhibidor de PI3K u otro compuesto útil para tratar cáncer, angiogénesis o crecimiento tumoral. Los compuestos adicionales pueden ser administrados en la misma forma de dosificación que el inhibidor de PI3K o en formas de dosificación

diferentes. De la misma forma, los compuestos adicionales pueden ser administrados al mismo tiempo que el inhibidor de PI3K o en tiempos diferentes.

La presente invención, descrita así en general, será entendida con mayor facilidad con referencia a los siguientes ejemplos, los cuales se proveen a manera de ilustración de la presente invención.

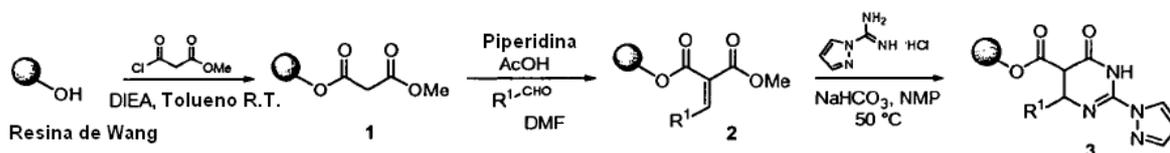
5 EJEMPLOS

Parte experimental

Los compuestos de la invención pueden prepararse en general utilizando procedimientos bien conocidos para los experimentados en la técnica, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes métodos representativos (por ejemplo, métodos 1 y 2 más adelante), y esquemas de reacción.

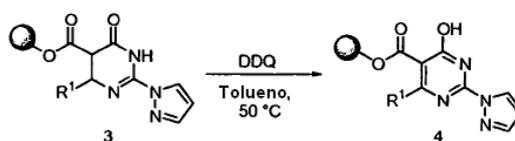
10 Método 1

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



La resina de Wang (1.0 g, 0.55 mmol, 1 eq) fue suspendida en tolueno (10 ml) y se agregó DIEA (0.377 ml, 2.2 mmol, 4.0 eq), seguido por cloruro de metil malonilo (0.236 ml, 2.2 mmol, 4.0 eq). La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La resina fue filtrada y lavada con CH_2Cl_2 , MeOH, agua, DMF, CH_2Cl_2 y luego se secó para obtener malonato de metilo 1 unido a la resina. La resina 1 (300 mg, 0.165 mmol, 1.0 eq) fue suspendida en una solución de piperidina (16.3 μl , 0.165 mmol, 1.0 eq) y se agregaron ácido acético (9.4 μl , 0.165 mmol, 1.0 eq) en DMF (3 ml) y el aldehído (10.0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La resina se filtró, se lavó con DMF y CH_2Cl_2 , luego se secó para dar el diéster 2 α,β insaturado unido a la resina, el cual fue utilizado en la siguiente etapa sin analítica, puesto que la escisión de la resina produce una descomposición extensa. La resina 2 (300 mg, 0.165 mmol, 1.0 eq) fue suspendida en NMP (3 ml), y se agregó clorhidrato de 1-H-pirazol carboxamida (121 mg, 0.825 mmol, 5.0 eq), seguido por NaHCO_3 (35 mg, 0.412 mmol, 2.5 eq). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a 50°C, luego se filtró la resina, se lavó con DMF, agua, MeOH, CH_2Cl_2 y se secó, para obtener el ácido 6-R1-4-oxo-2-pirazolil-3,5,6-trihidropirimidina-5-carboxílico 3 deseado unido a la resina. Se obtuvo una muestra analítica del producto escindido tratando la resina con TFA/ H_2O al 95% durante 1.5 horas a temperatura ambiente, filtración y evaporación bajo presión reducida.

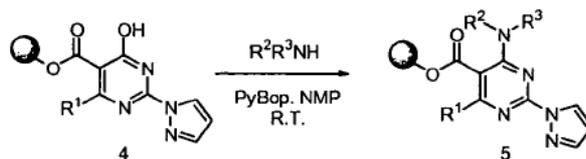
2-pirazolopirimidinona (4) unido a resina (Etapa 2)



Etapa 2

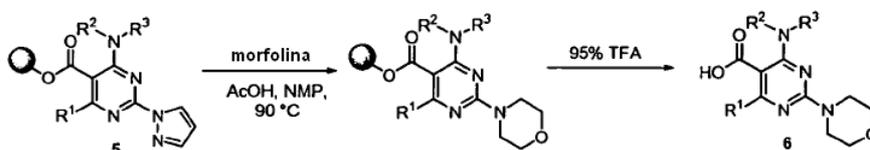
La resina 3 (200 mg, 0.11 mmol, 1 eq) fue suspendida en una solución 0.1 M de DDQ en tolueno (2.5 ml, 253 mmol, 2.3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La resina se filtró, se lavó con DMF, AcOH acuoso al 20%, agua, MeOH, CH_2Cl_2 y se secó, para obtener el ácido R^1 -4-hidroxi-2-pirazolilpirimidina-5-carboxílico 4 deseado unido a la resina. Una muestra analítica del producto escindido fue obtenida tratando la resina con TFA/ H_2O al 95% durante 1.5 horas a temperatura ambiente, filtrando y evaporando bajo presión reducida.

35 Sustitución mediada por PyBop con aminas en la posición 4, (Etapa 3)



Etapa 3

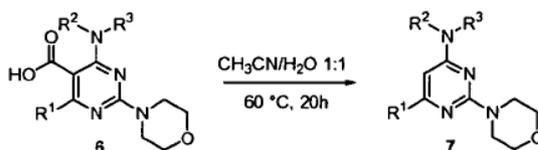
Una mezcla en la resina 4 (150 mg, 0.082 mmol, 1 eq), la amina de selección (10 eq), y PyBop (85 mg, 0.164 mmol, 2 eq) en NMP fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la resina, se lavó con DMF, MeOH y CH₂Cl₂, y se secó, para obtener el ácido 6-R¹-4- aminoalquilo (o aril)-2-pirazolilpirimidina-5-carboxílico 5 deseado unido a la resina. Una muestra analítica del producto escindido fue obtenida tratando la resina con TFA/H₂O al 95% durante 1.5 horas a temperatura ambiente, filtrando y evaporando bajo presión reducida.

S_NAr con morfolina en la posición 2 (Etapa 4)

Etapa 4

La resina 5 (100 mg, 0.055 mmol, 1 eq) fue suspendida en NMP, y se agregó morfolina (144 µl, 144 mg, 1.65 mmol, 30 eq), seguida por ácido acético (31 µl, 33 mg, 0.55 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción fue agitada a 90°C durante la noche. La resina fue filtrada y lavada con DMF, agua, MeOH, CH₂Cl₂, y luego se secó. La resina fue tratada con TFA/H₂O al 95% durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La filtración y evaporación bajo presión reducida produjeron el ácido 6-R¹-4-alquilo (or aril) amino-2-morfolino pirimidina-5-carboxílico 6.

Descarboxilación (Etapa 5)



Etapa 5

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

Ejemplo 1

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

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

Se suspendió resina de Wang (1.0 g, 0.55 mmol, 1 eq) en tolueno (10 ml) y se agregó DIEA (0.377 ml, 2.2 mmol, 4.0 eq), seguido por cloruro de metil malonilo (0.236 ml, 2.2 mmol, 4.0 eq). La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La resina fue filtrada y lavada con CH₂Cl₂, MeOH, agua, DMF, CH₂Cl₂, luego se secó para obtener el malonato de metilo (1) unido a resina. Se suspendió resina 1 (300 mg, 0.165 mmol, 1.0 eq) en una solución de piperidina (16.3 µl, 0.165 mmol, 1.0 eq) y se agregó ácido acético (9.4 µl, 0.165 mmol, 1.0 eq) y 3-hidroxibenzaldehído (201 mg, 1.65 mmol, 10.0 eq). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La resina fue filtrada, lavada con DMF y CH₂Cl₂, secada, suspendida en NMP, y se agregó 1-H-pirazol carboxamidina clorhidrato (121 mg 0.825 mmol, 5.0 eq) seguida por NaHCO₃ (35 mg, 0.412 mmol, 2.5 eq). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a 50°C, luego la resina se filtró, se lavó con DMF, agua, MeOH,

CH₂Cl₂ y se secó. Para obtener una muestra analítica, se trataron 20 mg de resina con TFA/H₂O al 95% durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La filtración y evaporación bajo presión reducida produjo ácido 6-(3-hidroxifenil)-4-oxo-2-pirazolil-3,5,6-trihidropirimidina-5-carboxílico. HPLC (Regulador A: 0.1% TFA/H₂O; Regulador B: 0.1% TFA/CH₃CN; columna: C18, 4.6x250mm; flujo: 1mL/min; gradiente: 2.1%, 5%-80% B in 36 min.): R_t= 14.70.

5 LC/MS (aspersión de iones, 50 eV, *m/z*): 275 (M+H₂O+1H⁺).

Ácido 4-hidroxi-6-(3-hidroxifenil)-2-pirazolilpirimidina-5-carboxílico

10 El ácido 6-(3-hidroxifenil)-4-oxo-2-pirazolil-3,5,6-trihidropirimidina-5-carboxílico unido a la resina (200 mg, 0.11 mmol, 1 equivalente) fue suspendido en solución 0.1 M de DDQ en tolueno (2.5 ml, 253 mmol 2.3 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La resina se filtró, se lavó con DMF, AcOH al 20% acuoso, agua, MeOH, CH₂Cl₂ y se secó. Para obtener una muestra analítica, se trataron 20 mg de la resina con TFA/H₂O al 95% durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La filtración y evaporación bajo presión reducida produjeron el ácido 4-hidroxi-6-(3-hidroxifenil)-2-pirazolilpirimidina-5-carboxílico.

HPLC (Regulador A: 0.1% TFA/H₂O; Regulador B: 0.1% TFA/CH₃CN; columna: C18, 4.6x250 mm; flujo: 1mL/min; gradiente: 2.1%, 5%-80% B in 36 min.): R_t= 15.78.

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

Ácido 6-(3-hidroxifenil)-4-(1H-indazol-5-ilamino) -2-pirazolilpirimidina-5-carboxílico unido a resina

20 Una mezcla de ácido 4-hidroxi-6-(3-hidroxifenil)-2-pirazolilpirimidina-5-carboxílico unido a resina (150 mg, 0.082 mmol, 1 eq), 5-aminoindazol (110 mg, 0.82 mmol, 10 eq), y PyBop (85 mg, 0.164 mmol, 2 eq) en NMP se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La resina fue filtrada, lavada con DMF, MeOH y CH₂Cl₂, y se secó. Para obtener una muestra analítica, se trataron 20 mg de la resina con TFA/H₂O al 95% durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La filtración y evaporación bajo presión reducida produjeron el ácido 6-(3-hidroxifenil)-4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-pirazolilpirimidina-5-carboxílico. HPLC (Regulador A: 0.1% TFA/H₂O; Regulador B: 0.1% TFA/CH₃CN; columna: C18, 4.6x250 mm; flujo: 1mL/min; gradiente: 2.1%, 5%-80% B in 36 min.): R_t= 20.72.

LC-MS (aspersión de iones, 50 eV, *m/z*): 414 (M+H⁺).

25 Ácido 6-(3-hidroxifenil)-4-(1H-indazol-5-ilamino) -2-morfolin-4-ilpirimidina-5-carboxílico unido a resina

30 El ácido 6-(3-hidroxifenil)-4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-pirazolilpirimidina-5-carboxílico unido a resina (100 mg, 0.055 mmol, 1 eq) fue suspendido en NMP y se agregó morfolina (144 µl, 144 mg, 1.65 mmol, 30 eq), seguida por ácido acético (31 µl, 33 mg, 0.55 mmol, 10 eq). La mezcla de reacción fue agitada a 90°C durante la noche. La resina fue filtrada y lavada con DMF, agua, MeOH, CH₂Cl₂, y luego se secó. La resina fue tratada con TFA/H₂O al 95% durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La filtración y evaporación bajo presión reducida produjo el ácido 6-(3-hidroxifenil)-4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidina-5-carboxílico.

HPLC (Regulador A: 0.1% TFA/H₂O; Regulador B: 0.1% TFA/CH₃CN; columna: C18, 4.6x250 mm; flujo: 1mL/min; gradiente: 2.1%, 5%-80% B in 36 min.): R_t= 16.97.

LC-MS (aspersión de iones, 50 eV, *m/z*): 433 (M+H⁺).

35 3- [6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol

40 El ácido 6-(3-hidroxifenil)-4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidina-5-carboxílico fue disuelto en una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1, 2 ml) y la solución se calentó a 60°C durante la noche. La solución fue enfriada hasta temperatura ambiente y luego liofilizada. Después de la purificación por cromatografía líquida en fase reversa (Regulador A: 0.1% TFA/H₂O; Regulador B: 0.1% TFA/CH₃CN, columna: C18, 5µ, 10x50 mm, gradiente 5%B-95%B in 9 min) la sal de Bis TFA del 3- [6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido.

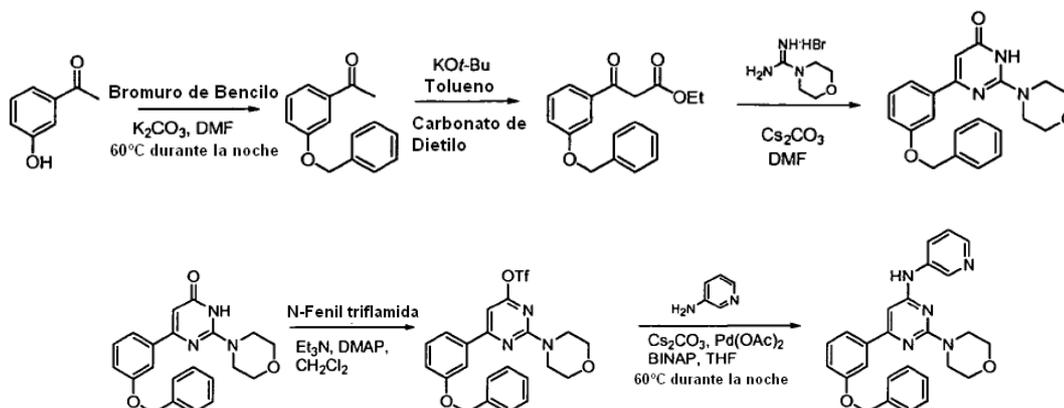
¹H-NMR (Sal de HCl, 60% CD₃CN/D₂O, 300 MHz): 8.09 (s, 1H), 8.03 (bs, 1H), 7.61 (1H, d, *J*= 8.7), 7.55 (bm, 1H), 7.38 (app. t, 1H, *J*= 7.8), 7.17 (bd, 1H, *J*= 7.8), 7.10 (bs, 1H), 7.06 (d, 1H, *J*= 8.7), 6.42 (bs, 1H), 3.75 (app. s, 8H).

45 HPLC (Regulador A: 0.1% TFA/H₂O; Regulador B: 0.1% TFA/CH₃CN; columna: C18, 4.6x250 mm; flujo: 1mL/min; gradiente: 2.1%, 5%-80% B in 36 min.): R_t= 18.17.

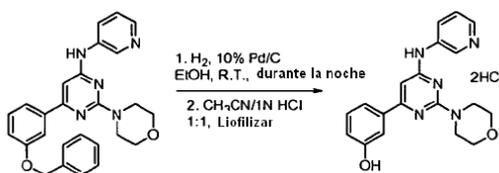
LC-MS (aspersión de iones, 50 eV, m/z): 389 (M+H⁺).

Método 2

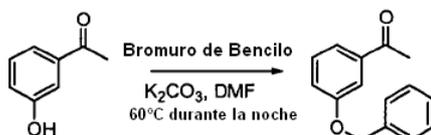
Síntesis en fase de solución de 3-[2-Morfolin-4-il-6-(3-piridilamino)pirimidin-4-il]fenol



5



Etapa 1:

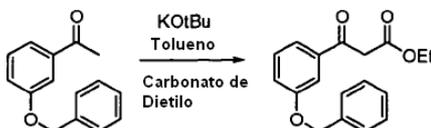


- 10 A una solución en agitación de 3'-hidroxiacetofenona (1 equivalente) y bromuro de bencilo (1.5 equivalentes) en DMF seco bajo N₂, se agrega K₂CO₃ (2 equivalentes) sólido en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 días, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mayor parte del DMF fue eliminado por destilación bajo presión reducida. El residuo fue tomado en EtOAc y lavado con HCl 1N, H₂O, salmuera y secado (Na₂SO₄). La evaporación del solvente bajo presión reducida produjo un aceite color pardo que era una mezcla aproximadamente
- 15 1:1 de material de partida y del producto deseado. Este último fue aislado por cromatografía sobre sílica gel (EtOAc/hexanos, 1:1) produciendo la 3'-benciloxi acetofenona deseada (51%). Véase, por ejemplo: Schmidhammer, H.; Brossi, A. J. Org. Chem. 1983, 48, 1469.

TLC (sílica gel, Acetato de etilo/hexanos 1:2, tinción con vainillina): R_f= 0.58, pardo naranja (R_f del material de partida= 0.28).

- 20 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.6-7.1 (9H, m), 5.11 (2H, s, CH₂Ph); 2.59 (3H, s, CH₃).

Etapa 2:



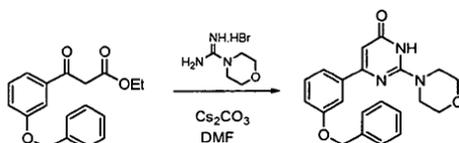
Un matraz de fondo redondo, secado en horno y mantenido bajo atmósfera de N_2 , fue cargado con tert-butóxido de potasio (2.2 eq) y se agregó tolueno seco. La suspensión fue enfriada hasta $0^\circ C$ y se agregó una solución de 3'-benciloxi acetofenona (1 eq) y carbonato de dietilo (2 eq) en tolueno gota a gota a través de un embudo de goteo, con agitación vigorosa. Durante la adición la temperatura no debería elevarse por encima de $10^\circ C$. Después del final de la adición la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego a $60^\circ C$ durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta temperatura ambiente y se detuvo con una mezcla 1:10 de ácido acético y agua. La adición debe ser lenta y puede ser necesario un enfriamiento ocasional para mantener la temperatura por debajo de $20^\circ C$. Las dos fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos fueron recolectados y secados (Na_2SO_4). Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida se obtuvo el 3-oxo-3-[3-(fenilmetoxi)fenil]propanoato de etilo. El compuesto podría ser llevado a la siguiente etapa sin purificación adicional.

TLC (sílica gel, acetato de etilo/hexanos 1:5, tinción con vainillina): $R_f = 0.26$, color naranja pardo descolorido

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

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

Etapa 3:



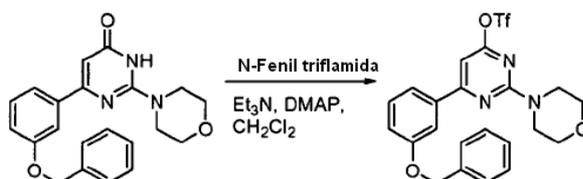
En un matraz de fondo redondo, secado en horno y mantenido bajo atmósfera de N_2 , Cs_2CO_3 (1.5 eq) en DMF seco. Se agrega bromohidruro de morfolino formamidina (1.2 eq), seguido por 3-oxo-3-[3-(fenilmetoxi)fenil] propanoato de etilo (1 eq). La mezcla de reacción se agita a $115^\circ C$ durante la noche, luego se enfría hasta temperatura ambiente. El DMF fue destilado bajo presión reducida y el residuo fue tomado en agua, neutralizando con solución de HCl al 5%. La fase acuosa fue extraída entonces con CH_2Cl_2 (x5). Los extractos orgánicos fueron recolectados y secados (Na_2SO_4). Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida se obtuvo la 2-morfolin-4-il-6-[3-(fenilmetoxi)fenil]-3-hidropirimidin-4-ona deseada en forma de un sólido blancuzco (60%). El crudo es ya suficientemente puro para la siguiente etapa, pero puede ser purificado adicionalmente por trituración con acetonitrilo.

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

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

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

Etapa 4:

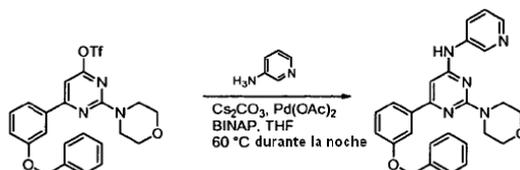


Se disolvió 2-morfolin-4-il-6-[3-(fenilmetoxi)fenil]-3-hidropirimidin-4-ona (1 equivalente) en CH_2Cl_2 en un matraz de fondo redondo, secado en horno y mantenido bajo atmósfera de N_2 . El compuesto no es completamente soluble. Se agrega trietilamina (1.4 eq) seguida por N-Fenil trifluorometanosulfonamida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

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

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

Etapa 5:



5

Un matraz de fondo redondo, secado en horno y mantenido bajo atmósfera de N_2 fue cargado con Cs_2CO_3 (1.4 eq), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), y S-(-)-BINAP (1.5 x mol de catalizador de Pd). El matraz fue purgado con N_2 durante aproximadamente 5-10 minutos y se agregó una solución de 2-morfolin-4-il-6- [3-(fenilmetoxi)fenil]pirimidin-4-ilo (trifluorometil) sulfonato (1 eq) en THF seco (20 ml) a través de una jeringa, seguido por 3-aminopiridina (2 eq.) en una porción. El matraz fue equipado con un condensador para reflujo, se purgó de nuevo con N_2 durante 5 minutos y la mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante la noche. Una agitación eficiente es muy importante. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue lavado con agua (x2) y triturado con metanol para producir {2-morfolin-4-il-6- [3-(fenilmetoxi)fenil]pirimidin-4-il}-3-piridilamina deseada.

15

Etapa 6:



20

25

{2-Morfolin-4-il-6- [3-(fenilmetoxi)fenil]pirimidin-4-il}-3-piridilamina (1 eq) se suspende en etanol en un matraz de fondo redondo, purgado con N_2 . Se agrega Pd/C al 10% (20% en peso). El matraz se evacua y se llena con H_2 (contenido en un balón) durante cinco veces, luego la mezcla de reacción se agita bajo H_2 durante 20 horas. El catalizador se filtra a través de un paño de celita lavando exhaustivamente con EtOH, MeOH, CH_2Cl_2 , y acetonitrilo (se usó casi un litro de la mezcla de solventes para asegurar la solubilización completa del producto). El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo purificado por cromatografía en fase reversa (Regulador A: 0.1% TFA in H_2O , Regulador B: 0.1% TFA in CH_3CN ; Columna: Waters, C18, 47x300 mm; gradiente: 1.1%, 10%-60%B in 45 min). La base libre así obtenida fue liofilizada a partir de una mezcla 1:1 de acetonitrilo y HCl 1N, obteniéndose el 3-[2-morfolin-4-il-6-(3-piridilamino)pirimidin-4-il]fenol deseado como la sal bis HCl. Los datos espectrales son los siguientes:

HPLC: (Regulador A: 0.1% TFA in H_2O , Regulador B: 0.1% TFA in CH_3CN ; Columna: Waters, C18, 4.6x250 mm; gradiente: 4.2%, 5%-80%B in 18 min) $R_t=4.47$.

LC-MS (aspersión de iones, 50 eV, m/z): 350 ($\text{M} + \text{H}^+$).

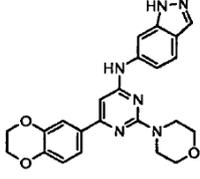
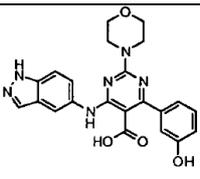
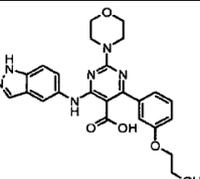
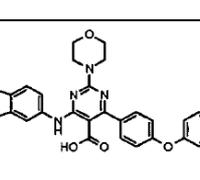
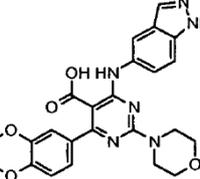
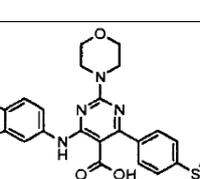
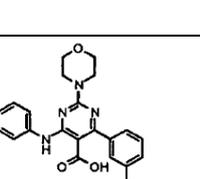
30

^1H NMR ($\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}$, 300MHz): 9.22 (1H, bs), 8.37 (2H, app d, $J=5.7$), 7.79 (1H, dd, $J=7.2$, 5.4), 7.43, (2H, m), 7.30 (1H, app t, $J=7.5$), 6.89 (1H, dd, $J=7.0$, 2.1), 6.59 (1H, s), 3.6-3.8 (8H, m).

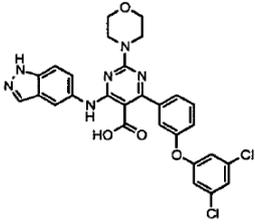
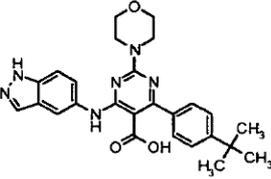
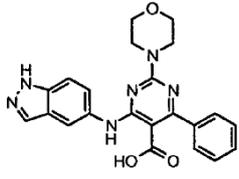
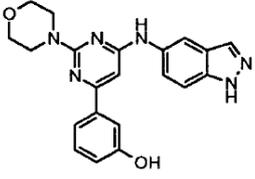
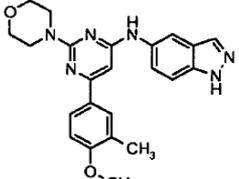
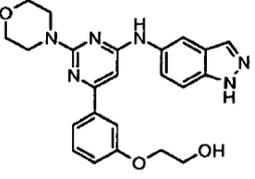
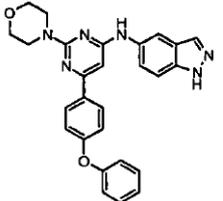
35

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

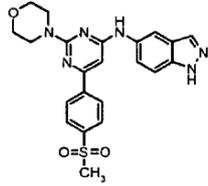
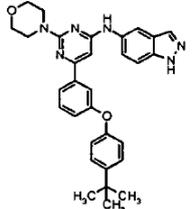
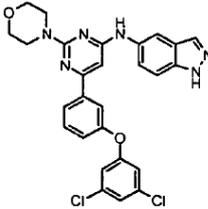
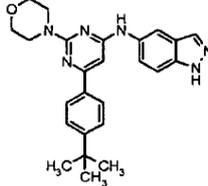
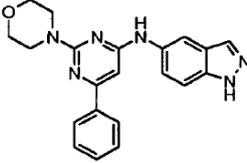
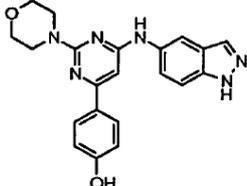
Los compuestos fueron nombrados utilizando el ACD/Name v. 5.04, 2001 and Nomenclator (v. 6.0) de ChemInnovation Software, Inc.

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

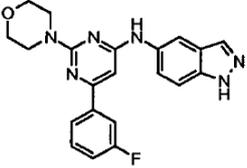
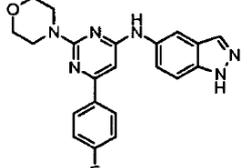
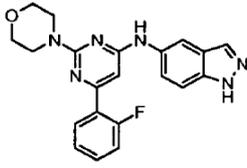
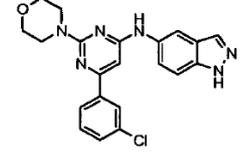
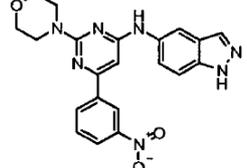
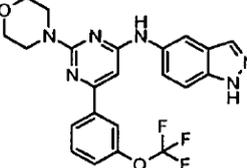
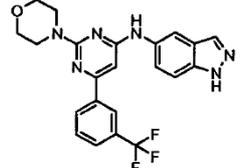
(continuación)

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

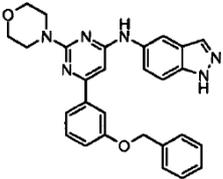
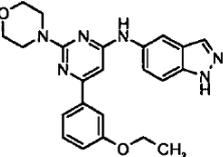
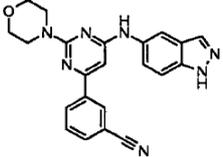
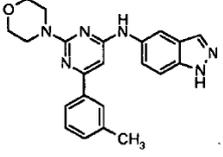
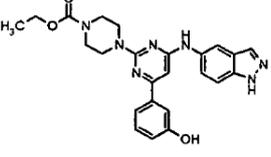
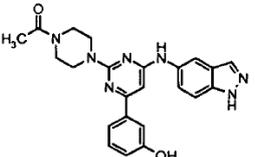
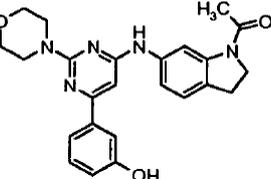
(continuación)

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

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH ⁺)
21		N-[6-(3-fluorofenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina	391.4
22		N-[6-(4-fluorofenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina	391.4
23		N-[6-(2-fluorofenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina	391.4
24		N-[6-(3-clorofenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina	407.9
25		N-[2-morfolin-4-il-6-(3-nitrofenil)pirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina	418.4
26		N-[2-morfolin-4-il-6-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina	457.4
27		N-[2-morfolin-4-il-6-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina	441.4

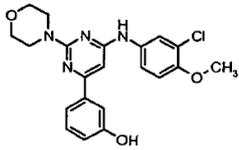
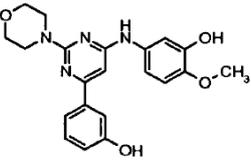
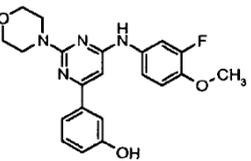
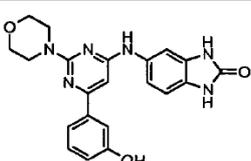
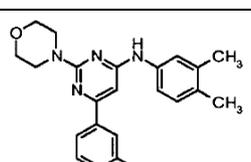
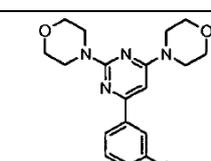
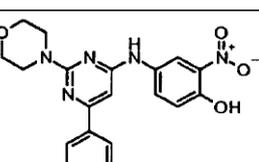
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH ⁺)
28		N-(6- [3-(benciloxi)fenil] -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-1H-indazol-5-amina	479.6
29		N- [6-(3-etoxifenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il] -1H-indazol-5-amina	417.5
30		3- [6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il] benzonitrilo	398.4
31		N- [6-(3-metilfenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il] -1H-indazol-5-amina	387.5
32 (ejemplo comparativo)		etil 4- [4-(3-hidroxifenil)-6-(1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-2-il] piperazina-1-carboxilato	460.5
33 (ejemplo comparativo)		3- [2-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-(1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il] fenol	430.5
34		3-(6- [(1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)amino] -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)fenol	

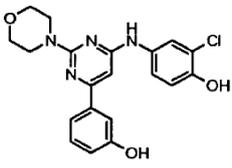
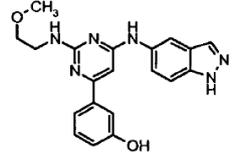
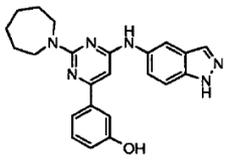
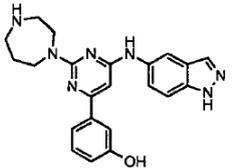
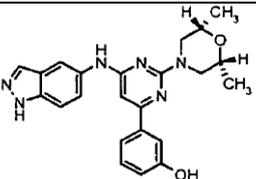
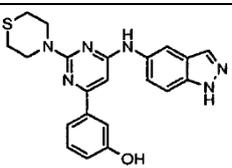
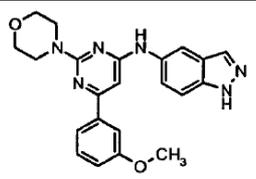
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH ⁺)
35 (ejemplo comparativo)		3- [6-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol	389.5
36 (ejemplo comparativo)		3- [6-(9H-fluoren-2-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol	437.5
37		3- [6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol	407.4
38 (ejemplo comparativo)		3-{6- [(3,4-dimetoxifenil)amino] -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il}fenol	409.5
39		3- [6-(2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol	390.5
40		3- [6-(1H-indazol-6-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol	389.4
41		3- [6-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol	393.4

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH+)
42 (ejemplo comparativo)		3-{6- [(3-cloro-4-retoxifenil)mino] -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il}fenol	413.9
43 (ejemplo comparativo)		5-[[6-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino]-2-metoxifenol	395.4
44 (ejemplo comparativo)		3-{6- [(3-fluoro-4-metoxifenil) amino] -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol	397.4
45		5-[[6-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona	405.4
46 (ejemplo comparativo)		3-{6- [(3,4-dimetilfenil)amino] -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il}fenol	377.5
47		3-(2,6-dimorfolin-4-ilpirimidin-4-il) fenol	343.4
48 (ejemplo comparativo)		4-[[6-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino]-2-nitrofenol	410.4

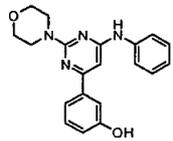
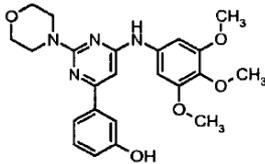
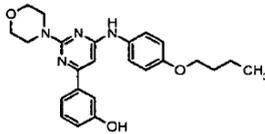
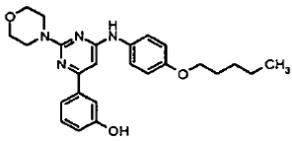
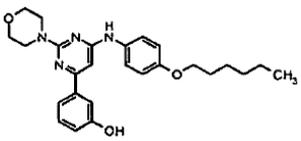
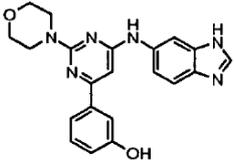
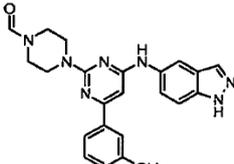
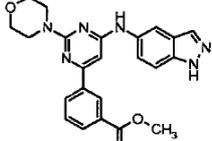
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH+)
49 (ejemplo comparativo)		2-cloro-4-([6-(3-hidroxfenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino) fenol	399.8
50 (ejemplo comparativo)		3-{6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-[(2-metoxietil)amino]pirimidin-4-il} fenol	377.4
51 (ejemplo comparativo)		3-[2-azepan-1-il-6-(1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il]fenol	401.5
52 (ejemplo comparativo)		3-[2-(1,4-diazepan-1-il)-6-(1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il] fenol	402.5
53 (ejemplo comparativo)		3-[2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il]fenol	417.5
54 (ejemplo comparativo)		3-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-tiomorfolin-4-ilpirimidin-4-il] fenol	405.5
55		N-[6-(3-metoxifenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina	403.5

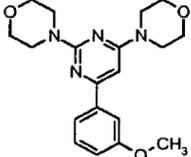
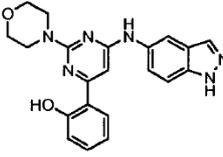
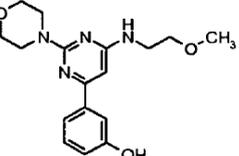
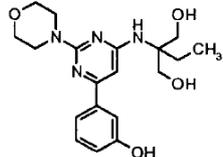
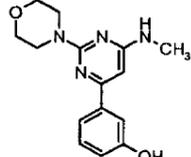
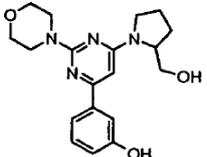
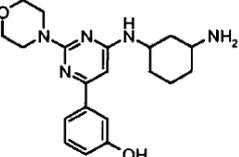
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH+)
56 (ejemplo comparativo)		3-{6- [(4-metilbencil)(piridin-2-ilmetil)amino] -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il}fenol	468.6
57		3-{2-morfolin-4-il-6-iletil}amino]pirimidin-4-il}fenol	378.4
58		3-{6- [(6-metoxipiridin-3-il)amino] -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il}fenol	380.4
59		3- [2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il}fenol	350.4
60 (ejemplo comparativo)		3- [6-(dibencilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il}fenol	453.6
61 (ejemplo comparativo)		3-{6- [bencil(1,3-tiazol-2-ilmetil) amino] -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il} fenol	460.6
62 (ejemplo comparativo)		3-(2-morfolin-4-il-6-[(1R)-1-feniletil]amino)pirimidin-4-il} fenol	377.5

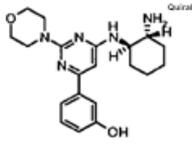
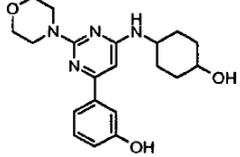
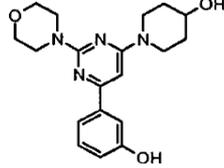
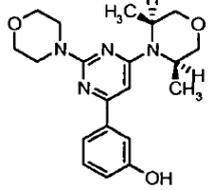
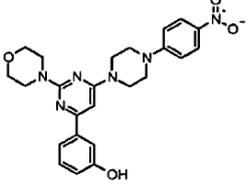
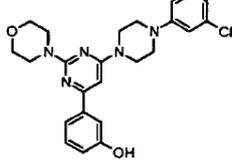
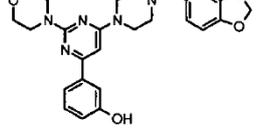
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH+)
63 (ejemplo comparativo)		3-(6-anilino-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)fenol	349.4
64 (ejemplo comparativo)		3-{2-morfolin-4-il-6-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]pirimidin-4-il}fenol	439.5
65 (ejemplo comparativo)		3-[6-[(4-butoxifenil)amino]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol	421.5
66 (ejemplo comparativo)		3-(2-morfolin-4-il-6-{[4-(pentiloxi)fenil]amino}pirimidin-4-il)fenol	435.5
67 (ejemplo comparativo)		3-(6-{[4-(hexiloxi)fenil]aminol-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)fenol	449.6
68		3-[6-(1H-bencimidazol-6-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol	389.4
69		4-[4-(3-hidroxifenil)-6-(1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-2-il]piperazina-1-carbaldehído	416.5
70		metil 3-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]benzoato	431.5

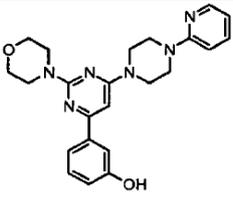
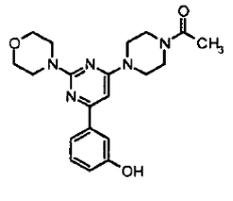
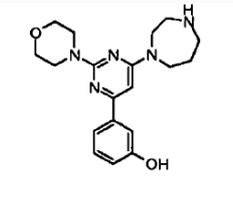
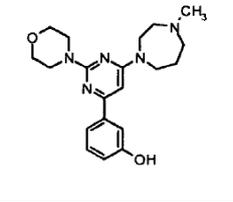
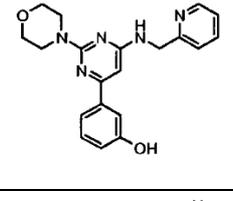
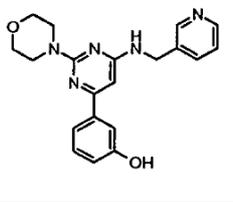
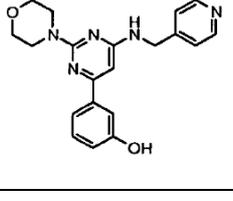
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH ⁺)
71		4-[4-(3-metoxifenil)-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-il]morfolina	357.4
72		2-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol	389.4
73 (ejemplo comparativo)		3-[6- [(2-metoxietil)amino] -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol	331.4
74 (ejemplo comparativo)		2-etil-2-[[6-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino} propano-1,3-diol	375.4
75 (ejemplo comparativo)		3-[6-(metilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol	287.3
76		3-[6- [2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il] -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol	357.4
77 (ejemplo comparativo)		3-[6- [(3-aminociclohexil)amino] -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol	370.5

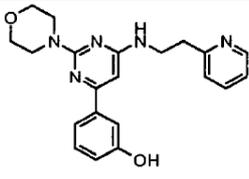
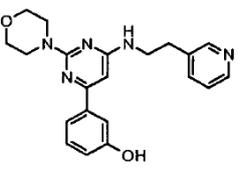
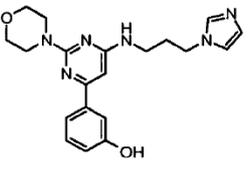
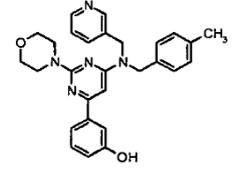
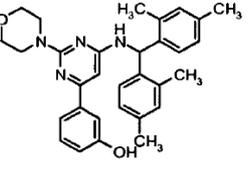
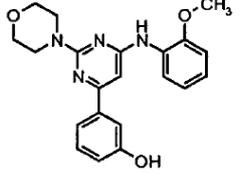
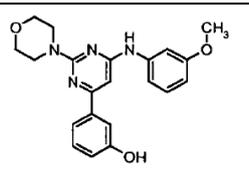
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH ⁺)
78 (ejemplo comparativo)		3-(6-(((1R,2R)-2-aminociclohexil)amino)-2-morfolin-4-il)pirimidin-4-il) fenol	370.5
79 (ejemplo comparativo)		3-(6-((4-hidroxiciclohexil)amino)-2-morfolin-4-il)pirimidin-4-il) fenol	371.4
80		1-[6-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-il]piperidin-4-ol	357.4
81		3-(6-(((3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il)-2-morfolin-4-il)pirimidin-4-il) fenol	371.4
82		3-(2-morfolin-4-il-6-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il) fenol	463.5
83		3-(6-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-morfolin-4-il)pirimidin-4-il) fenol	453.0
84		3-(6-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)metil]piperazin-1-il)-2-morfolin-4-il)pirimidin-4-il) fenol	476.5

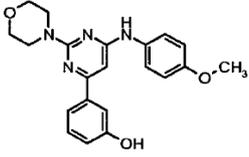
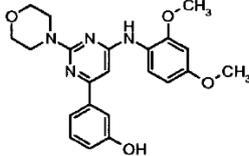
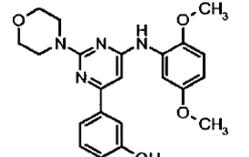
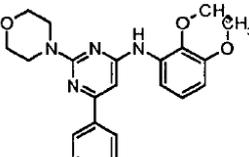
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH ⁺)
85		3-[2-morfolin-4-il-6-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-4-il]fenol	419.5
86		3-[6-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-morfolin-4-il]pirimidin-4-il]fenol	384.4
87		3-[6-(1,4-diazepan-1-il)-2-norfolin-4-il]pirimidin-4-il]fenol	356.4
88		3-[6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-morfolin-4-il]pirimidin-4-il]fenol	370.5
89		3-(2-morfolin-4-il-6-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirimidin-4-il]fenol	364.4
90		3-(2-morfolin-4-il-6-[(piridin-3-ilmetil)amino]pirimidin-4-il]fenol	364.4
91		3-(2-morfolin-4-il-6-[(piridin-4-ilmetil)amino]pirimidin-4-il]fenol	364.4

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH ⁺)
92		3-(2-morfolin-4-il-6- iletil)amino]pirimidin-4-il}fenol	378.4
93		3-(2-morfolin-4-il-6- iletil)amino]pirimidin-4-il}fenol	378.4
94		3-(6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil] amino]-2-norfolin-4-il]pirimidin-4-il) fenol	381.4
95 (ejemplo comparativo)		3-(6- ilmetil)amino] [(4-metilbencil)(piridin-3- il)amino] -2-norfolin-4-il]pirimidin- 4-il}fenol	468.6
96 (ejemplo comparativo)		3-(6-[[bis(2,4-dimetilfenil)metil] amino]- 2-morfolin-4-il]pirimidin-4-il) fenol	495.6
97 (ejemplo comparativo)		3-(6- morfolin-4-il]pirimidin-4-il}fenol	379.4
98 (ejemplo comparativo)		3-(6- morfolin-4-il]pirimidin-4-il}fenol	379.4

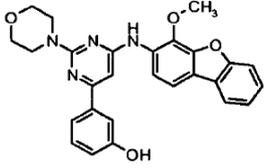
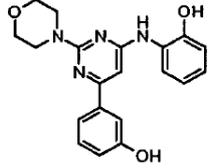
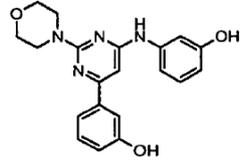
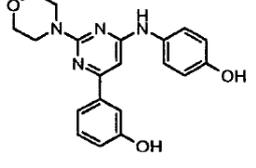
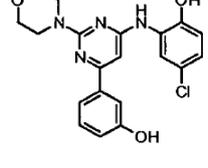
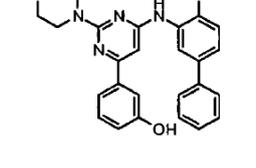
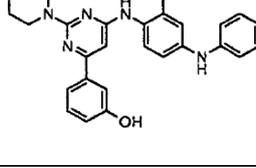
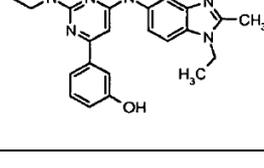
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH ⁺)
99 (ejemplo comparativo)		3-(6- [(4-metoxifenil)amino] morfolin-4-ilpirimidin-4-il}fenol -2-	379.4
100 (ejemplo comparativo)		3-(6- [(2,4-dimetoxifenil)amino] morfolin-4-ilpirimidin-4-il}fenol -2-	409.5
101 (ejemplo comparativo)		3-(6- [(2,5-dimetoxifenil)amino] morfolin-4-ilpirimidin-4-il}fenol -2-	409.5
102 (ejemplo comparativo)		3-(6- [(2,3-dimetoxifenil)amino] morfolin-4-ilpirimidin-4-il}fenol -2-	409.5

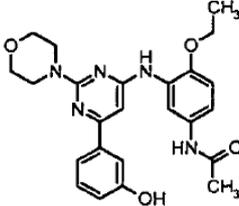
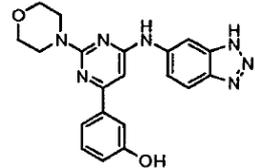
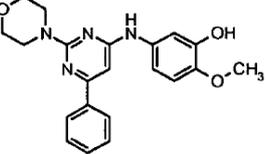
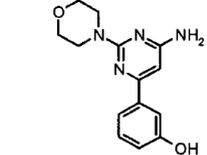
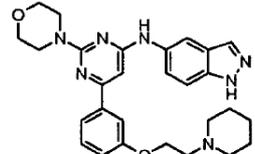
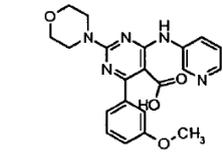
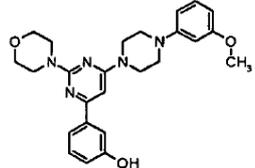
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH+)
103 (ejemplo comparativo)		3-(6- [(2-etoxifenil)amino] -2-morfolin-4-il)pirimidin-4-il}fenol	393.5
104 (ejemplo comparativo)		3-(6- [(4-etoxifenil)amino] -2-morfolin-4-il)pirimidin-4-il}fenol	393.5
105 (ejemplo comparativo)		3-(6- [(2,5-dietoxifenil)amino] -2-morfolin-4-il)pirimidin-4-il}fenol	437.5
106 (ejemplo comparativo)		3-(6- [(2-metoxi-6-metilfenil) amino] -2-morfolin-4-il)pirimidin-4-il} fenol	393.5
107 (ejemplo comparativo)		3-(2-morfolin-4-il-6- [(3-fenoxifenil)amino]pirimidin-4-il} fenol	441.5
108 (ejemplo comparativo)		3-(2-morfolin-4-il-6- [(4-fenoxifenil)amino]pirimidin-4-il} fenol	441.5
109 (ejemplo comparativo)		3-(6-[(3-(benciloxi)fenil]amino)-2-morfolin-4-il)pirimidin-4-il}fenol	455.5

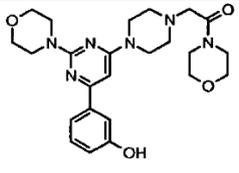
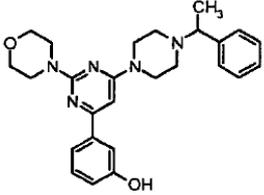
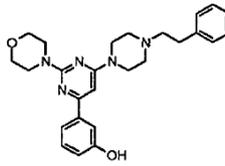
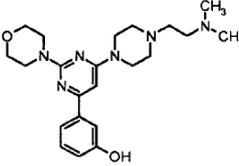
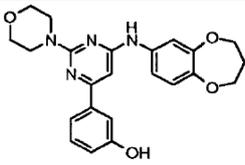
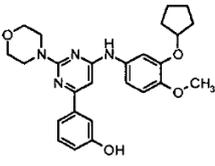
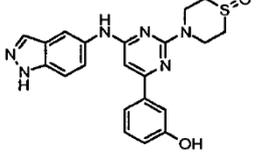
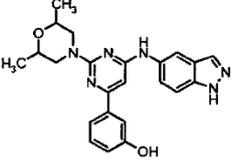
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH ⁺)
110		3-{6- [(4-metoxidibenzo[b,d]furan-3-il)amino] -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il}fenol	469.5
111 (ejemplo comparativo)		2-[[6-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino]fenol	365.4
112 (ejemplo comparativo)		3-{6- [(3-hidroxifenil)amino] -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il}fenol	365.4
113 (ejemplo comparativo)		3-{6- [(4-hidroxifenil)amino] -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il}fenol	365.4
114 (ejemplo comparativo)		4-cloro-2-[[6-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino]fenol	399.8
115 (ejemplo comparativo)		3-[[6-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino]-1,1'-bifenil-4-ol	441.5
116 (ejemplo comparativo)		3-{6- [(4-anilino-2-metoxifenil)amino] -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il}fenol	470.5
117		3-{6- [(1-etil-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)amino] -2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il}fenol	431.5

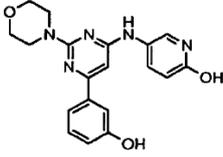
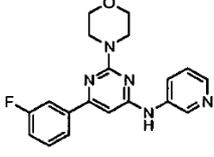
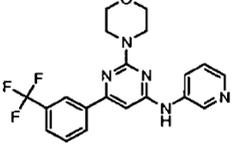
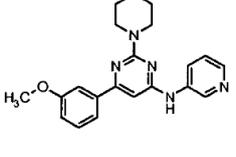
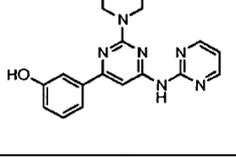
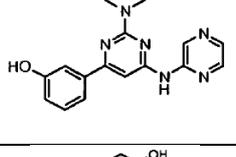
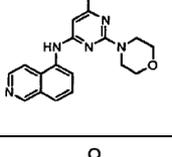
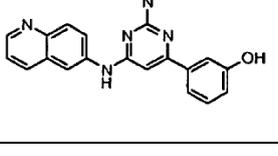
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH+)
118 (ejemplo comparativo)		N-(4-etoxi-3-[[6-(3-hidroxi-fenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino]fenil)acetamida	450.5
119		3-[6-(1H-1,2,3-benzotriazol-3-ilamino)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol	390.4
120 (ejemplo comparativo)		2-metoxi-5-[[2-morfolin-4-il-6-fenilpirimidin-4-il]amino]fenol	379.4
121 (ejemplo comparativo)		3-(6-amino-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)fenol	273.3
122		N-(2-morfolin-4-il-6-[3-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]pirimidin-4-il)-1H-indazol-5-amina	500.6
123		Ácido 4-(3-metoxifenil)-2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidina-5-carboxílico	408.4
124		3-[6-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]fenol	448.5

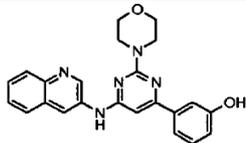
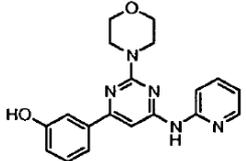
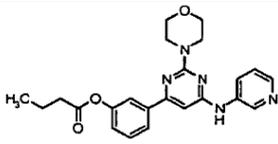
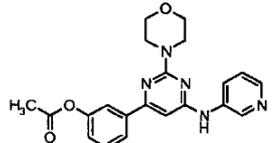
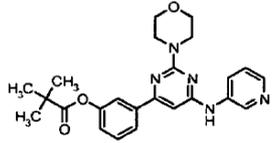
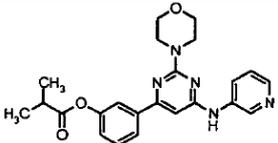
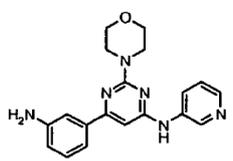
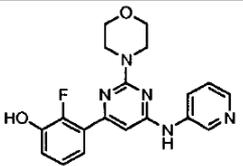
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH ⁺)
125		3-{2-morfolin-4-il-6-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}fenol	469.6
126		3-{2-morfolin-4-il-6-[4-(1-feniletil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}fenol	446.6
127		3-{2-morfolin-4-il-6-[4-(2-feniletil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il}fenol	446.6
128		3-(6-{4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}2-morfolin-4-il)pirimidin-4-il}fenol	413.5
129		3-[6-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilamino)-2-morfolin-4-il]pirimidin-4-il}fenol	421.5
130 (ejemplo comparativo)		3-(6-[[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]amino]-2-morfolin-4-il)pirimidin-4-il}fenol	463.5
131 (ejemplo comparativo)		3-[6-(1H-indazol-5-ilamino)-2-(1-oxidotiomorfolin-4-il)pirimidin-4-il]fenol	421.5
132 (ejemplo comparativo)		3-[2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-6-(1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il]fenol	417.5

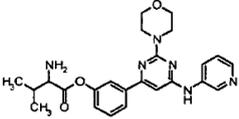
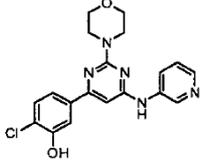
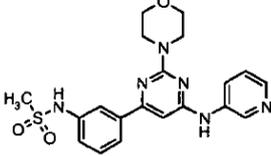
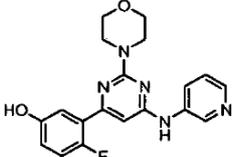
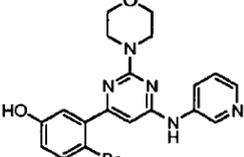
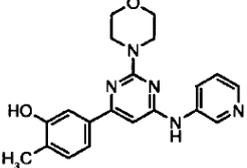
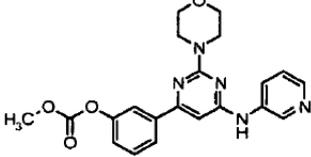
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH ⁺)
133		5-[[6-(3-hidroxfenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il]amino}piridin-2-ol	366.4
134		6-(3-fluorofenil)-2-morfolin-4-il-N-piridin-3-ilpirimidin-4-amina	352.4
135		2-morfolin-4-il-N-piridin-3-il-6-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-amina	402.4
136		3-(3-metoxifenil)-2-morfolin-4-il-N-piridin-3-ilpirimidin-4-amina	364.4
137		3-[2-morfolin-4-il-6-(pirimidin-2-ilamino)pirimidin-4-il]fenol	351.4
138		3-[2-morfolin-4-il-6-(pirazin-2-ilamino)pirimidin-4-il]fenol	351.4
139		3-[6-(isoquinolin-5-ilamino)-2-morfolin-4-il]pirimidin-4-il]fenol	400.5
140		3-[2-morfolin-4-il-6-(quinolin-6-ilamino)pirimidin-4-il]fenol	400.5

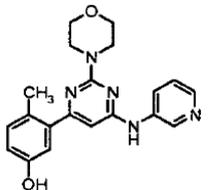
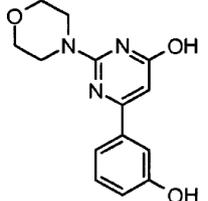
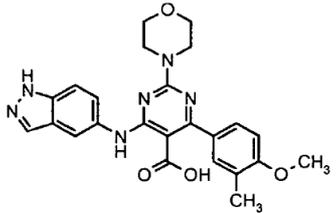
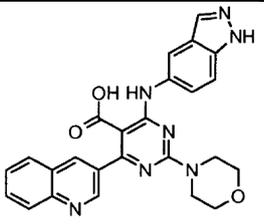
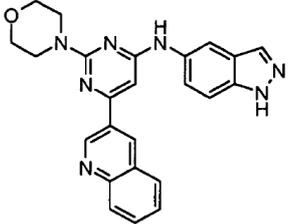
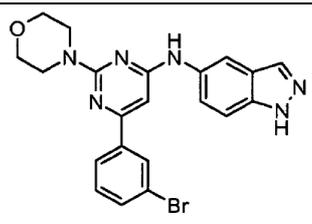
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH ⁺)
141		3-[2-morfolin-4-il-6-(quinolin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenol	400.5
142		3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-2-ilamino)pirimidin-4-il]fenol	350.4
143		3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenilo butirato	420.5
144		3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenilo acetato	392.4
145		3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenilo pivalato	434.5
146		3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenilo 2-metilpropanoato	420.5
147		6-(3-aminofenil)-2-morfolin-4-il-N-piridin-3-ilpirimidin-4-ilamina	349.4
148		2-fluoro-3-[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenol	368.4

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH ⁺)
149		3- [[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenilo] valinato	449.5
150		2-cloro-5- [[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il] fenol	384.8
151		N-(3- [[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenil] metanosulfonamida	427.5
152		4-fluoro-3- [[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenol	368.4
153		4-bromo-3- [[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il] fenol	429.3
154		2-metil-5- [[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il] fenol	364.4
155		metil 3- [[2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il]fenilo] carbonato	408.4

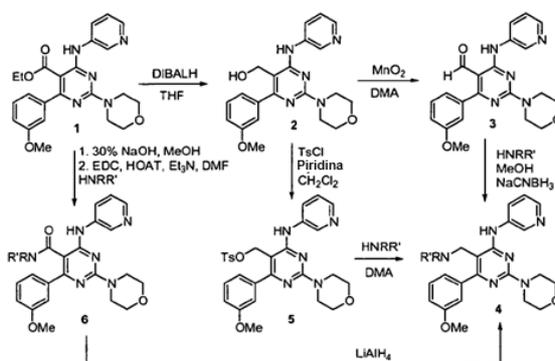
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LC/MS m/z (MH+)
156		4-metil-3- [2-morfolin-4-il-6-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il] fenol	364.4
157 (ejemplo comparativo)		6-(3-hidroxifenil)-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-ol	274.3
158		Ácido 4-(1H-indazol-5-ilamino)-6-(4-metoxi-3-metilfenil)-2-morfolin-4-ilpirimidina-5-carboxílico	461
159		Ácido 4-(1H-indazol-5-ilamino)-2-morfolin-4-il-6-quinolin-3-ilpirimidina-5-carboxílico	468
160		N-(2-morfolin-4-il-6-quinolin-3-ilpirimidin-4-il)-1H-indazol-5-amina	424
161		N-[6-(3-bromofenil)-2-norfolin-4-ilpirimidin-4-il]-1H-indazol-5-amina	452

Ejemplo 162

Compuestos de pirimidinilo 4-sustituidos

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



Esquema 1

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

20 [6-(3-metoxifenil)-2-morfolin-4-il-4-(3-piridilamino) pirimidin- 5-il]formaldehído (3)

El éster 1 es suspendido en THF y DIBALH (solución 1.6 N en THF, 3 equivalentes) se agrega gota a gota a través de una jeringa. La mezcla de reacción se agita a 50°C durante la noche, luego se enfría hasta temperatura ambiente y se detiene con agua. El producto 2 precipita y es filtrado, secado y utilizado como tal en la siguiente etapa. El alcohol 2 se disuelve en DMA y se agrega MnO₂ (xs). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y el sólido se elimina por filtración. La solución clara resultante se concentra destilando el solvente bajo presión reducida y se agrega agua. El precipitado así obtenido se filtra, se tritura con más agua y se seca, obteniendo el aldehído 3 el cual no se purifica adicionalmente.

30 {[6-(3-metoxifenil)-2-morfolin-4-il-4-(3-piridilamino) pirimidin- 5-il]metil}dialquilaminas (4)

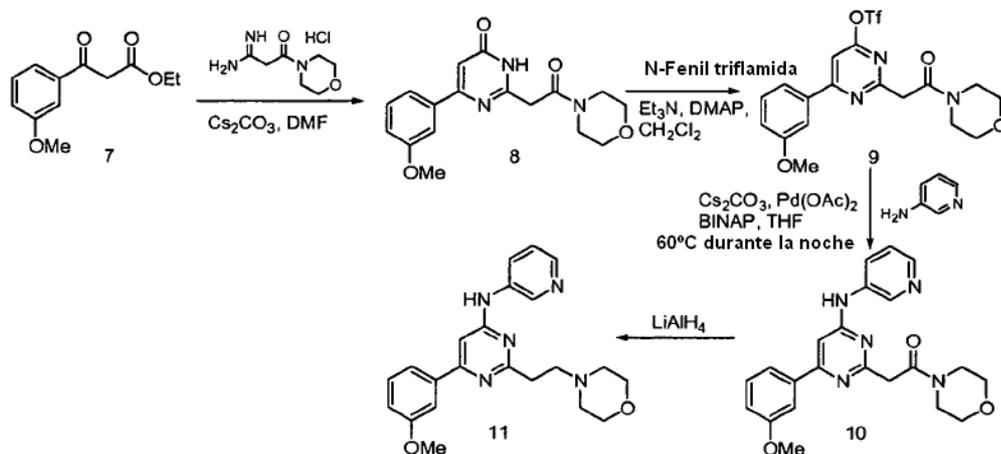
Una mezcla del aldehído 3 (1 eq), la amina deseada (2.5-3 eq), y NaCNBH₃ en MeOH es sometida a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se agrega solución acuosa de Na₂CO₃ 2N. La mezcla se agita durante 1 hora y se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos orgánicos se recolectan y secan (Na₂SO₄). La evaporación del solvente y la purificación del residuo por HPLC preparatoria en fase reversa produce los compuestos 4 deseados.

Ejemplo 163 (ejemplo comparativo)

35 Compuestos de pirimidinilo que tienen enlaces carbono-carbono en la posición 2

El uso de diversas amidinas en la reacción de ciclización con benzoiacetatos sustituidos adecuadamente puede producir pirimidinas que portan un enlace carbono-carbono en la posición 2. Algunos ejemplos están representados

en los Esquemas 2 y 3 más adelante. Las amidinas deseadas están disponibles comercialmente o pueden ser obtenidas a partir de precursores disponibles a través de procedimientos conocidos por una persona experimentada en la técnica.



5

Esquema 2

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

En un matraz de fondo redondo, secado en horno y mantenido bajo N_2 , se suspende Cs_2CO_3 (1.5 eq) en DMF seco. Se agrega clorhidrato de 3-morfolin-4-il-3-oxopropanamida (1.2 eq), seguido por etil 3-(3-metoxifenil)-3-oxopropanoato 7 (1 eq). La mezcla de reacción se agita a $115^\circ C$ durante la noche, luego se enfría hasta temperatura ambiente. El DMF es destilado bajo presión reducida y el residuo se disuelve en agua, neutralizando con solución de HCl al 5%. La fase acuosa se extrae entonces con CH_2Cl_2 (x5). Los extractos orgánicos se recolectan y secan (Na_2SO_4). Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida se obtiene la 6-(3-metoxifenil)-2-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-hidropirimidin-4-ona 8 deseada.

10

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

15

6-(3-metoxifenil)-2-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-hidropirimidin-4-ona 8 (1 eq) se disuelve en CH_2Cl_2 en un matraz de fondo redondo, se seca en horno y se mantiene bajo N_2 . Se agrega trietilamina (1.4 eq) seguida por N-Fenilo trifluorometanosulfonimida (1.2 eq) y DMAP (10% molar). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre sílica gel (acetato de etilo/hexanos 1:5), obteniéndose la 6-(3-metoxifenil)-2-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)pirimidin-4-il(trifluorometil)sulfonato 9 deseada.

20

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

Un matraz de fondo redondo, secado en horno y mantenido bajo atmósfera de N_2 es cargado con Cs_2CO_3 (1.4 eq), $Pd(OAc)_2$ (5% molar), y S-(-)-BINAP (7.5% molar). El matraz es purgado con N_2 durante aproximadamente 5-10 minutos y se agrega una solución del compuesto 9 (1 equivalente) en THF seco mediante una jeringa, seguido por 3-aminopiridina (2 equivalentes) en una porción. El matraz es equipado como condensador para reflujo, purgado de nuevo con N_2 durante 5 minutos y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y el solvente se evapora bajo presión reducida. El residuo es lavado con agua (x2) y se tritura con metanol para producir la 2-[6-(3-metoxifenil)-4-(3-piridilamino)pirimidin-2-il]-1-morfolin-4-iletan-1-ona 10 deseada.

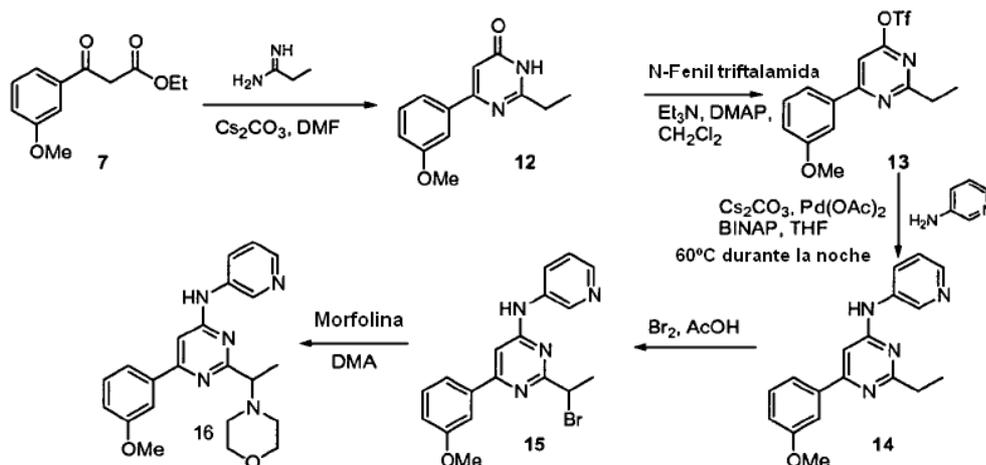
25

30

[6-(3-metoxifenil)-2-morfolin-4-iletan-1-ona] -3-piridilamina (11)

Se carga un matraz de fondo redondo seco con $LiAlH_4$ (4 eq), y se agrega THF seco. La suspensión se enfría hasta $0^\circ C$ y se agrega gota a gota una solución del compuesto 10 en THF. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y luego se enfría hasta $0^\circ C$ y se detiene con agua, seguida por NaOH al 10% y luego agua de nuevo. La mezcla se agita durante la noche y el sólido es eliminado por filtración. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 , los extractos orgánicos se recolectan y secan (Na_2SO_4). Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida y purificación por HPLC preparativa en fase reversa se obtiene la [6-(3-metoxifenil)-2-(2-morfolin-4-iletan-1-ona)] -3-piridilamina 11.

35



Esquema 3

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

5 Se disuelve [2-etil-6-(3-metoxifenil)pirimidin-4-il] -3-piridilamina 14 (sintetizada con un procedimiento similar al descrito previamente) (1 equivalente) en ácido acético, y luego se agrega acetato de sodio (2 equivalentes). A esta mezcla se agrega gota a gota una solución de bromo (1 equivalente) en ácido acético. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, se agrega agua y la solución se basicifica (pH ~ 10-11) con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 . El producto 15 se desprende, se filtra, se seca y se utiliza como tal en la siguiente etapa.

10 [6-(3-metoxifenil)-2-(morfolin-4-iletil)pirimidin-4-il]-3-piridilamina (16)

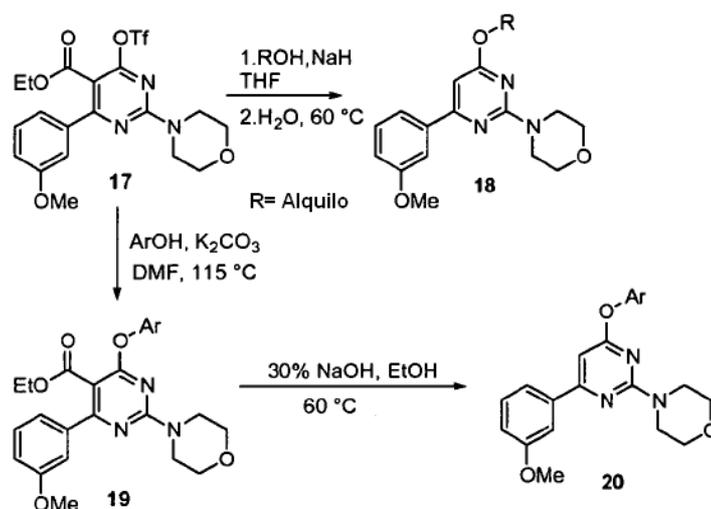
(Ejemplo comparativo)

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

Ejemplo 164 (ejemplo comparativo)

Compuestos de pirimidinilo sustituidos 4-C y 4-O

20 La sustitución en la posición 4 no está limitada a un grupo amino como se describe en el Ejemplo 163. La posición 4 puede también portar un oxígeno o un carbono enlazante. Los éteres y las pirimidinas 4-arilo, alquilo o 4 alquil sustituidas pueden obtenerse a través de procedimientos estándar (acoplamiento de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, Mitsunobu, Suzuki, Stille, Heck y Sonogashira) conocidos para una persona experimentada en la técnica y ejemplificados por los siguientes esquemas 4 y 5.



Esquema 4

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

- 5 Se suspende NaH (al 60% en aceite mineral, ~ 1.2 equivalentes) en NMP seco y se agrega el alcohol deseado (1 equivalente). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se agrega el triflato 17 en una porción y la mezcla se calienta a 100°C durante 2 horas. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se detiene con agua, y se calienta a 60°C. El agua se extrae con CH₂Cl₂, los extractos orgánicos son secados (Na₂SO₄), evaporados y purificados por HPLC preparatoria en fase reversa, obteniéndose el compuesto 18.

Procedimiento General para la síntesis de 6-(3-metoxifenil)-2-morfolin-4-il-4-Arilo (o heteroaril) oxipirimidinas (20)

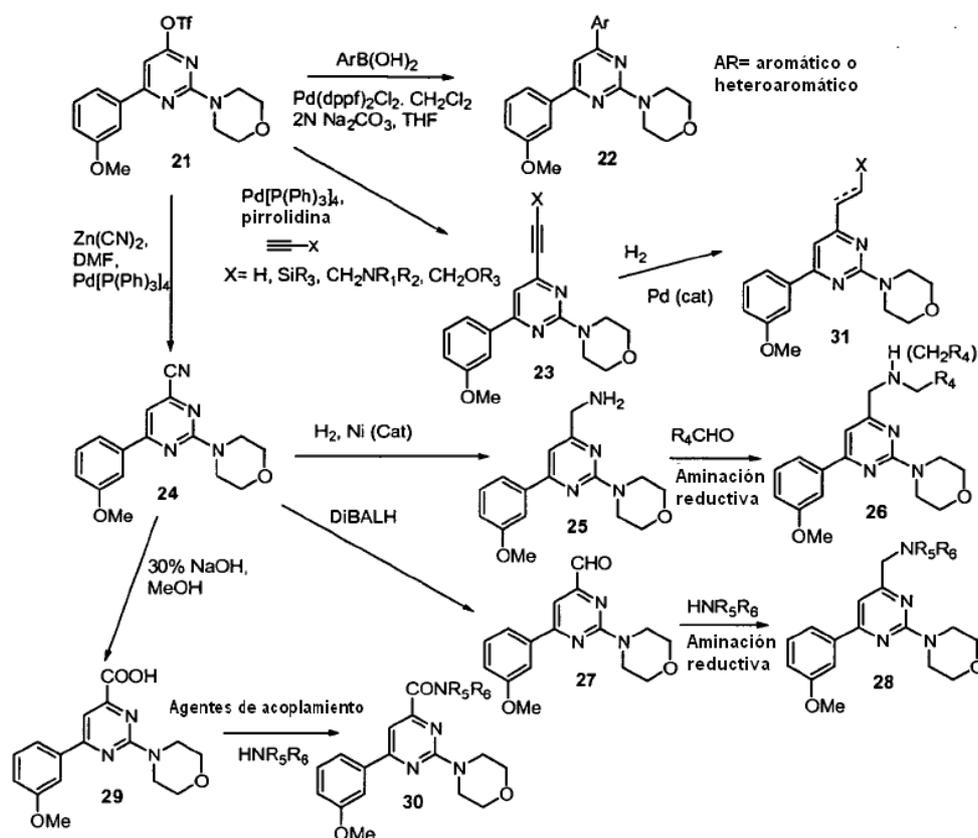
- 10 El compuesto hidroxilado sustituido aromático o heteroaromático deseado (1 equivalente) y el triflato 17 (1 equivalente) se disuelven en DMF, y se agregan K₂CO₃ sólido (2 equivalentes) en una porción. La mezcla de reacción se calienta a 115°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se destila la mayor parte del DMF y se agrega agua al residuo para obtener un precipitado. El sólido es filtrado, secado y purificado por HPLC preparativa en fase reversa, obteniéndose el compuesto 19. El éster 19 es disuelto en una mezcla de EtOH y NaOH al 30% (1:1) y la solución se calienta a 60°C durante la noche. La solución se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra. La purificación por HPLC preparativa en fase reversa produce el compuesto 20.

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

- 20 Se carga un matraz de fondo redondo con solución de Na₂CO₃ 2N (4 equivalentes) y THF y la mezcla es purgada con N₂ a través de un tubo de dispersión. Se agregan subsecuentemente el triflato 21 (1 equivalente) y el ácido borónico o boronato deseado (1.2 equivalentes), seguido por Pd(dppf)₂Cl₂ (2.5% molar). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante la noche, se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con EtOAc. Las dos fases se separan, la fase orgánica se lava con Na₂CO₃ acuoso 2N, salmuera y se seca (Na₂SO₄). La evaporación del solvente bajo presión reducida, y la purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel produce el producto deseado 22.

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

- 30 Un matraz de fondo redondo es cargado con THF, y el solvente es purgado con nitrógeno durante 10 minutos, utilizando un tubo de dispersión. Se agregan el alquilo (1 equivalente), la pirrolidina (2 equivalentes) y el triflato 21 (1 equivalente), mientras se burbujea nitrógeno a través de la solución. Se agrega finalmente el Pd[P(Ph)₃]₄ (2.5% molar), y se detiene la purga. El matraz es equipado con un condensador para reflujo y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante toda la noche bajo nitrógeno, luego se enfría hasta temperatura ambiente. El THF se evapora, se tritura el residuo con agua y éter y se purifica por HPLC preparativa en fase reversa para obtener el producto 23.



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

- 5 Un matraz de fondo redondo seco es cargado con triflato 21 (1 equivalente) y cianuro de zinc (2 equivalentes), y se agrega DMF. Se burbujea nitrógeno a través de una solución durante 5 minutos y se agrega Pd[P(Ph)₃]₄ en una porción. La mezcla de reacción se agita a 90°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se agrega NaHCO₃ saturado, y la mezcla se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos son recolectados y secados (Na₂SO₄). La evaporación del solvente bajo presión reducida y la purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel (metanol al 10% en cloruro de metileno) produjo el producto deseado 24.

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

El compuesto 24 se disuelve en una mezcla 1:1 de EtOH y NaOH acuoso al 30%. La solución se calienta a 100°C durante 2 horas. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se concentra y neutraliza con HCl 1 N. El precipitado así formado es lavado con agua dos veces y secado, para producir el producto deseado 25.

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

- 15 Se suspende el ácido carboxílico 29 (1 equivalente) en DMF. Se agregan Et₃N (2 equivalentes) y la amina deseada (1.3 equivalentes), seguidos por EDC (1.2 equivalentes) y HOAT (1.2 equivalentes). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días. Se agrega agua, y la mezcla se extrae con EtOAc. El residuo es purificado por HPLC preparativa obteniéndose el producto deseado 30.

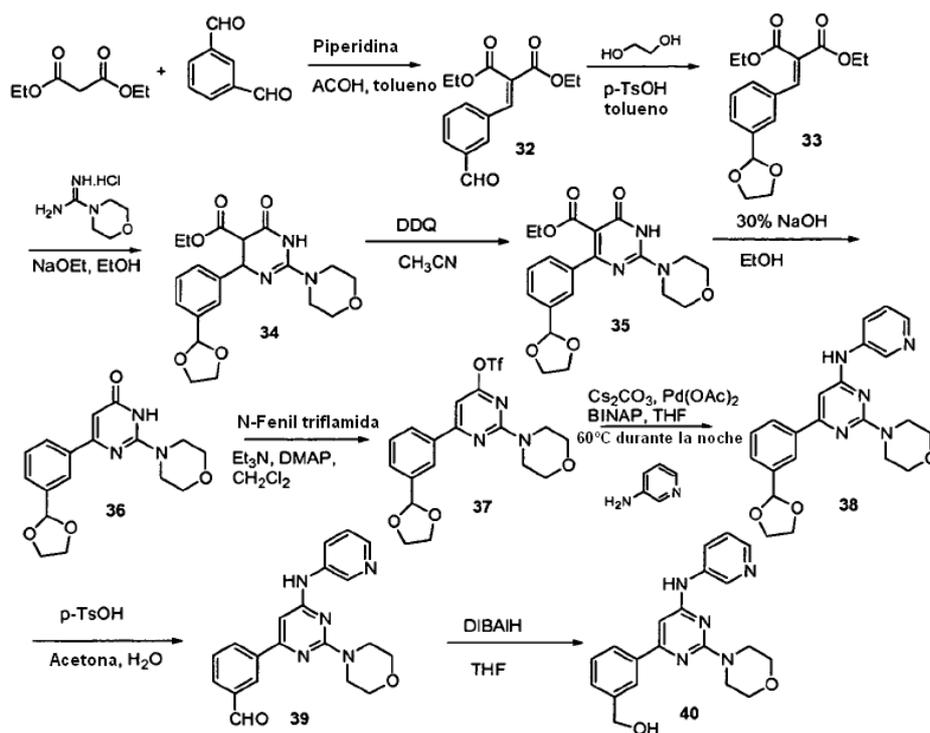
- 20 Los compuestos anteriores pueden ser modificados adicionalmente a través de metodologías de síntesis conocidas para una persona experimentada en la técnica. En el compuesto 23 el enlace triple puede ser reducido completa o parcialmente bajo condiciones de hidrogenación mediante la selección adecuada de un catalizador, tal como Ni, Pd/C al 10%, Pd/C al 5% o catalizador de Lindlar. El nitrilo 24 puede ser reducido bajo diferentes condiciones a la 4-aminometil pirimidina 25 o al aldehído 27, los cuales pueden ser funcionalizados posteriormente cubriéndolos con ácidos carboxílicos (en 25) o a través de aminaciones reductivas (tanto en 25 como en 27) para producir una variedad de pirimidinas 4-aminometil sustituidas.

Ejemplo 165

Compuestos de pirimidinilo sustituidos en 6

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

5



Esquema 6

Dietil 2-[(3-formyfenil)metileno]propano-1,3-dioato (32)

- 10 Se disuelve benceno 1,3 dicarbaldehído (1 equivalente) en tolueno, y se agrega dietil malonato (1 equivalente), seguido por piperidina (0.1 equivalente) y AcOH (0.1 equivalente). El matraz se equipa con una trampa de Dean Stark y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se lava con agua, solución acuosa saturada de HCl al 2%, NaHCO₃ saturado, salmuera, y se seca. El solvente se evapora bajo presión reducida y el producto 32 se aísla mediante cromatografía de columna sobre sílica gel.
- 15

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

- La solución del producto 32 en tolueno, de la reacción previa, se filtra, se transfiere a un matraz de fondo redondo, y se agrega etilén glicol (2.4 equivalentes), seguido por ácido p-toluenosulfónico (0.5 equivalentes). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante la noche con una trampa de Dean-Stark, luego se enfría hasta temperatura ambiente, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, y se seca (Na₂SO₄). El producto 33 no se purifica adicionalmente sino que se usa como tal en la etapa siguiente.
- 20

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

- Un matraz de fondo redondo seco se carga con EtOH seco, y se agrega Na (3 equivalentes). La mezcla de reacción se agita hasta disolución completa del Na, luego se agrega clorhidrato de morfolino carboxamida (1.2 equivalentes), seguida por el compuesto 33 (1 equivalente). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente es eliminado bajo presión reducida y se agrega agua al residuo. El sólido así obtenido
- 25

es filtrado, lavado con agua y secado para producir 34 crudo el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

- 5 El sustrato 34 (1 equivalente) es disuelto en CH₃CN. Se agrega DDQ (1.2 equivalentes). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente es evaporado, y el residuo es purificado por cromatografía de columna sobre sílica gel (MeOH al 10% en CH₂Cl₂) para obtener el éster 35 deseado, el cual sufre hidrólisis y descarboxilación a 36 bajo condiciones similares a las descritas previamente para el compuesto 20.

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

- 10 El compuesto del título se prepara siguiendo el mismo procedimiento usado para el compuesto 9, descrito anteriormente.

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

- 15 Un matraz de fondo redondo, secado en horno y mantenido bajo atmósfera de N₂ es cargado con Cs₂CO₃ (1.4 equivalentes), Pd(OAc)₂ (5% molar), y S-(-)-BINAP (7.5% molar). El matraz es purgado con N₂ durante aproximadamente 5-10 minutos y se agrega una solución del compuesto 37 (1 equivalente) en THF seco a través de una jeringa, seguido por 3-aminopiridina (2 equivalentes) en una porción. El matraz es equipado con un condensador para reflujo, se purga de nuevo con N₂ durante 5 minutos y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y el solvente se evapora bajo presión reducida. El residuo es lavado con agua (x2) y se tritura con metanol para producir el compuesto 38.

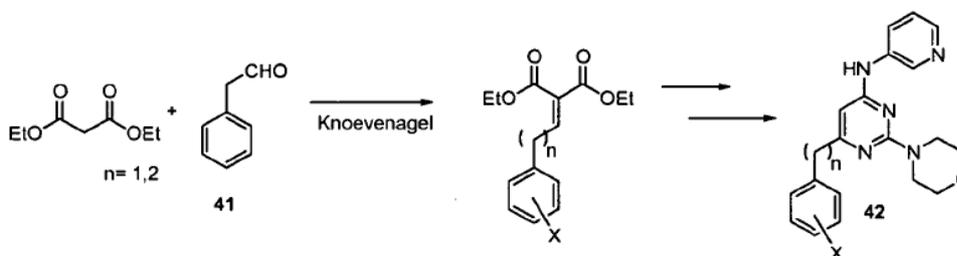
3- [2-morfolin-4-il-6-(3-piridilamino)-4-piridil]benzaldehído (39)

- 20 El compuesto 38 se suspende en acetona húmeda y se agrega ácido p-toluenosulfónico (0.2 equivalentes). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante la noche, luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se tritura con dietil éter, agua y MeOH para reducir el aldehído 39 deseado.

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

- 25 El aldehído 39 se suspende en THF y DIBALH (solución 1.6 N en THF, 3 equivalentes) se agrega gota a gota con una jeringa. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, luego se detiene con agua. La fase acuosa se extrae repetidamente con EtOAc. Los extractos orgánicos se recolectan y secan (Na₂SO₄). La evaporación del solvente bajo presión reducida y la purificación por HPLC preparativa en fase reversa, produce el compuesto 40.

- 30 Los sustituyentes en la posición 6 pueden variar utilizando aldehídos adecuados en la etapa de Knoevenagel, tal como se describió previamente. Estos sustratos no necesitan estar limitados a aldehídos aromáticos. La ruta sintética puede ser extendida a aldehídos heteroaromáticos, heterocíclicos y alifáticos. En particular, los fenilacetaldéhdos sustituidos (41, n= 1) y 3-fenilpropionaldehdos (41, n= 2), permiten el acceso a compuestos tales como el 42 en los cuales el grupo aromático sustituido está enlazado al núcleo de pirimidina mediante un carbono sencillo o 2 carbonos espaciadores, como se muestra en el Esquema 7.



35

Esquema 7

Ejemplo 166

Procedimientos de ensayo con PI3K

Método 1: Ensayo en fase en solución homogénea

- 5 Los compuestos que se van a probar se disuelven en DMSO y se distribuyen directamente en placas de 384 pozos a 1.25 μ l por pozo. Para iniciar la reacción, se agregan 20 μ l de PI3 quinasa 6 nM en cada pozo seguidos por 20 μ l de ATP 400 nM que contiene una traza de ATP radiomarcado en 1-alfa-fosfatidilinositol (PI) 900 nM. Las placas se centrifugan brevemente para eliminar cualquier intrusión de aire. La reacción se lleva a cabo durante 15 minutos y luego se detiene mediante la adición de 20 μ l de EDTA 100 mM. La reacción detenida se incuba durante la noche a temperatura ambiente para permitir que el sustrato lipídico se enlace por interacción hidrófoba a la superficie de la placa. El líquido en los pozos se lava luego y el sustrato marcado se detecta por recuento de centelleo.

Método 2: Ensayo en fase sólida en una etapa

- 10 Este método es similar al Método 1 excepto porque el sustrato lipídico (1-alfa-fosfatidilinositol) se disuelve primero en un regulador de recubrimiento y se incuba sobre una placa a temperatura ambiente durante la noche para permitir que la sustancia lipídica se una por interacción hidrófoba a la superficie de la placa. El sustrato no unido se retira por lavado. En el día del ensayo, se agregan 20 μ l de PI3 quinasa 6 nM en cada pozo seguido por 20 μ l de ATP 400 nM que contiene trazas de ATP radiomarcado. Los compuestos se agregan junto con la enzima y el ATP a las placas recubiertas con lípido. Las placas son centrifugadas rápidamente para eliminar cualquier intrusión de aire. La reacción se lleva a cabo por dos a tres horas. La reacción se detiene mediante la adición de 20 μ l de EDTA 100 mM o por lavado inmediato de la placa. El sustrato lipídico fosforilado se detecta por recuento de centelleo.

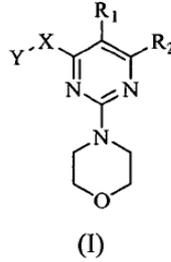
- 20 Los compuestos de los Ejemplos 11a, 13, 19, 34-49, 51-53, 55, 57-59, 61-64, 68, 71-76, 79, 81, 82, 85-87, 89-91, 118, 119, 121, 122, 124 y 133-156 mostraron un valor de IC_{50} de menos de 20 μ M con respecto a PI3K cuando se probaron en el ensayo de disolución homogénea (Método 1), como se describió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

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

Se entiende que la invención no se limita a las realizaciones definidas aquí para ilustración.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la formula I:



o un estereoisómero, tautómero, sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

5 Y es heterociclilo sustituido o no sustituido;

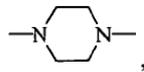
X es seleccionado del grupo consistente de

(1) un enlace directo,

(2) -N(R^{1x})-,

(3) -(CH₂)_m-C(R^{2x}, R^{3x})-N(R^{1x})- y

10 (4)



en donde R^{1x}, R^{2x}, R^{3x} son independientemente H o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

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

R₁ es seleccionado del grupo consistente de

15 (1) H,

(2) alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,

(3) -COOH,

(4) halo,

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

20 (6) -NHR^{1t},

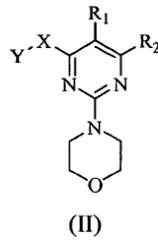
en donde R^{1t} es H o Alquilo C₁-C₆;

R₂ es seleccionado del grupo consistente de

(1) arilo sustituido,

(2) heteroarilo sustituido.

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



o un estereoisómero, tautómero, sal o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde,

R₁ es seleccionado del grupo consistente de

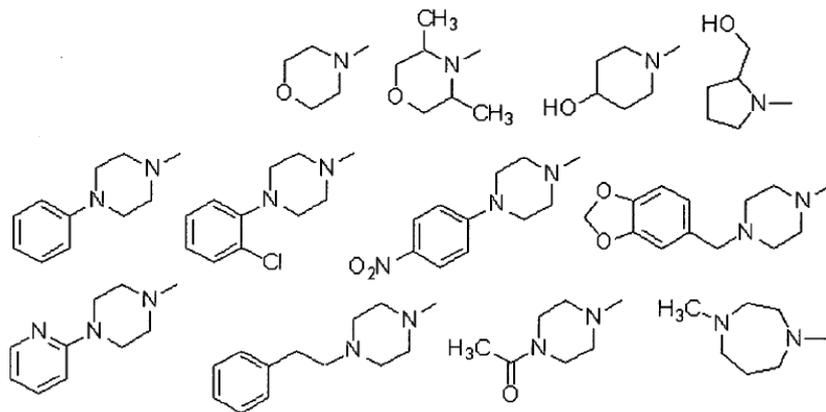
- (1) H,
- 5 (2) alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,
- (3) -COOH,
- (4) halo,
- (5) -OR^{1t}, y
- (6) -NHR^{1t},

10 en donde R^{1t} es H o Alquilo C₁-C₆;

R₂ es seleccionado del grupo consistente de

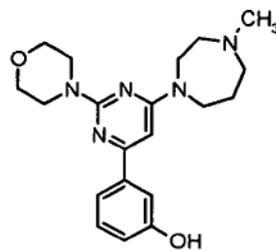
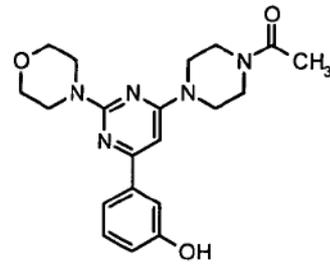
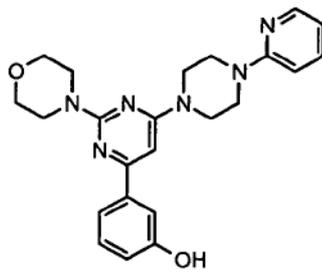
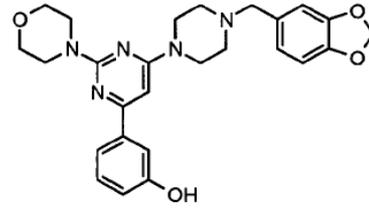
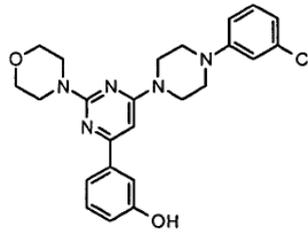
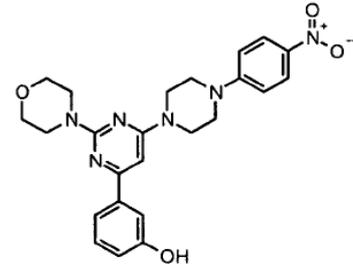
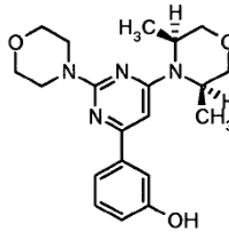
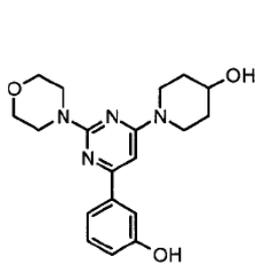
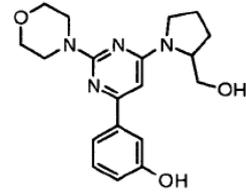
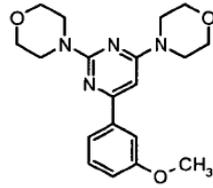
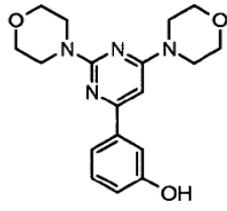
- (1) arilo sustituido,
- (2) heteroarilo sustituido, y

en donde Y y X, tomados en conjunto, son seleccionados del grupo consistente de

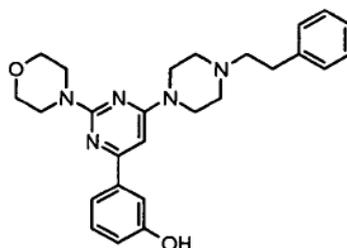


15

3. El compuesto de la reivindicación 1 of formula (II), seleccionado de:



y



4. Un compuesto o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para su uso en el tratamiento de cáncer.
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o un estereoisómero, tautómero, sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicho agente terapéutico adicional es un agente citotóxico.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 o reivindicación 7, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona de irinotecan, topotecan, gemcitabine, 5-fluorouracilo, leucovorin, carboplatino, cisplatino, tezacitabine, ciclofosfamida, imatinib, antraciclina, rituximab, tamoxifen y trastuzumab.