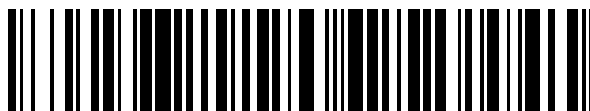


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 624**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2007 E 10173136 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013 EP 2261223**

54 Título: **Derivados de pirimidina usados como inhibidores de pi-3 cinasa**

30 Prioridad:

20.01.2006 US 760789 P

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

31.10.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BURGER, MATTHEW;
NI, ZHI-JIE;
PECCHI, SABINA;
ATALLAH, GORDANA;
BARTULIS, SARAH;
FRAZIER, KELLY;
SMITH, AARON;
VERHAGEN, JOELLE;
ZHANG, YANCHEN;
WAGMAN, ALLAN;
NG, SIMON;
PFISTER, KEITH;
POON, DANIEL;
LOUIE, ALICIA;
PICK, TERESA;
BARSANTI, PAUL;
IWANOWICZ, EDWIN;
FANTL, WENDY;
HENDRICKSON, THOMAS;
KNAPP, MARK;
MERITT, HANNE;
VOLIVA, CHARLES;
WIESMANN, MARION y
XIN, XIAHUA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 427 624 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidina usados como inhibidores de pi-3 cinasa

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos inhibidores de fosfatidilinositol (PI) 3-cinasa y sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, y a composiciones de los mismos con un portador farmacéuticamente aceptable; y a usos de los mismos, en la profilaxis o el tratamiento de varias enfermedades, en particular, las caracterizadas por la actividad anómala de factores de crecimiento, tirosina cinasas receptoras, proteína serina/treonina cinasas, receptores acoplados a proteína G y fosfolípido cinasas y fosfatasas.

10 Antecedentes de la invención

15 Las fosfatidilinositol 3-cinasas (PI3K) comprenden una familia de lípido y serina/treonina cinasas que catalizan la transferencia de fosfato a la posición D-3' de lípidos de inositol para producir fosfoinositol-3-fosfato (PIP), fosfoinositol-3,4-difosfato (PIP₂) y fosfoinositol-3,4,5-trifosfato (PIP₃) que, a su vez, actúan como segundos mensajeros en cascadas de señalización acoplándose a proteínas que contienen dominios de homología a pleckstrina, FYVE, Phox y otros dominios de unión a fosfolípidos en una variedad de complejos de señalización a menudo en la membrana plasmática ((Vanhaesebroeck *et al.*, Annu. Rev. Biochem 70: 535 (2001); Katso *et al.*, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17:615 (2001)). De las dos PI3K de clase 1, las PI3K de clase 1A son heterodímeros compuestos por una subunidad p110 catalítica (isoformas α , β , δ) asociada de manera constitutiva con una subunidad reguladora que puede ser p85 α , p55 α , p50 α , p85 β o p55 γ . La subclase clase 1B tiene un miembro de familia, un heterodímero compuesto por una subunidad p110 γ catalítica asociada con una de dos subunidades reguladoras, p101 o p84 (Fruman *et al.*, Annu Rev. Biochem. 67:481 (1998); Suire *et al.*, Curr. Biol. 15:566 (2005)). Los dominios modulares de las subunidades p85/55/50 incluyen dominios de homología a Src (SH2) que se unen a residuos de fosfotirosina en un contexto de secuencia específica en tirosina cinasas citoplasmáticas y receptoras activadas, dando como resultado la activación y localización de PI3K de clase 1A. La PI3K de clase 1B se activa directamente mediante receptores acoplados a proteína G que se unen a un repertorio diverso de ligandos peptídicos y no peptídicos (Stefens *et al.*, Cell 89:105 (1997)); Katso *et al.*, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17:615-675 (2001)). En consecuencia, los productos de fosfolípidos resultantes de PI3K de clase I se unen a receptores anteriores con actividades celulares posteriores incluyendo proliferación, supervivencia, quimiotaxis, tráfico celular, motilidad, metabolismo, respuestas inflamatorias y alérgicas, transcripción y traducción (Cantley *et al.*, Cell 64:281 (1991); Escobedo y Williams, Nature 335:85 (1988); Fantl *et al.*, Cell 69:413 (1992)).

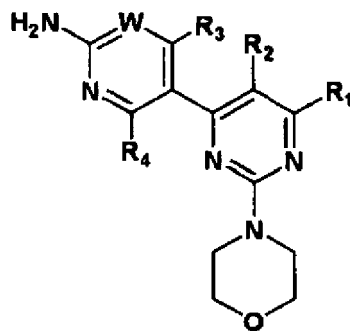
25 En muchos casos, PIP₂ y PIP₃ reclutan Akt, el producto del homólogo humano del oncogén viral *v-Akt*, a la membrana plasmática en donde actúa como punto nodal para muchas rutas de señalización intracelulares importantes para el crecimiento y la supervivencia (Fantl *et al.*, Cell 69:413-423(1992); Bader *et al.*, Nat Rev. Cancer 5:921 (2005); Vivanco y Sawyer, Nat. Rev. Cancer 2:489 (2002)). La regulación aberrante de PI3K, que a menudo aumenta la supervivencia a través de la activación de Akt, es uno de los acontecimientos más prevalentes en cáncer humano y se ha mostrado que se produce a múltiples niveles. El gen supresor de tumores *PTEN*, que desfosforila fosfoinosítidos en la posición 3' del anillo de inositol y de esta manera antagoniza la actividad de PI3K, se deletiona funcionalmente en una variedad de tumores. En otros tumores, los genes para la isoforma p110a, *PIK3CA*, y para *Akt* están amplificados y se ha demostrado un aumento de la expresión proteica de sus productos génicos en varios cánceres humanos. Además, se han descrito mutaciones y la translocación de p85 α que sirven para regular por incremento el complejo p85-p110 en unos cuantos cánceres humanos. Finalmente, se han descrito mutaciones de cambio de sentido somáticas en *PIK3CA* que activan rutas de señalización posteriores con frecuencias significativas en una amplia diversidad de cánceres humanos (Kang *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:802 (2005); Samuels *et al.*, Science 304:554 (2004); Samuels *et al.*, Cancer Cell 7:561-573(2005)). Estas observaciones muestran que la desregulación de fosfoinositol-3 cinasa y los componentes anteriores y posteriores de esta ruta de señalización es una de la desregulaciones más comunes asociadas con cánceres humanos y enfermedades proliferativas (Parsons *et al.*, Nature 436:792(2005); Hennessey *et al.*, Nature Rev. Drug Dis. 4:988-1004 (2005)). Las solicitudes de patente internacionales WO2004/048365 y WO2006/005914 describen pirimidinas 2,4,6-trisustituidas como inhibidores de PI3-cinasa. La solicitud de patente internacional WO2005/028444 describe algunas pirimidinas sustituidas con isoquinilona.

Sumario de la invención

55 La presente invención proporciona nuevos compuestos inhibidores de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) en combinación con al menos un agente anticancerígeno, y formulaciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, compuestos inhibidores de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) en combinación con al menos un agente anticancerígeno para su uso en métodos de inhibición de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), y para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades proliferativas.

En un aspecto de la presente invención, los nuevos compuestos inhibidores de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) son compuestos a base de pirimidina, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de pirimidina y las sales farmacéuticamente aceptables son inhibidores de PI3K y son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares.

- 5 Una realización de la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto que tiene la fórmula I:



I

o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que,

W es CR_w o N, en el que R_w se selecciona del grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,
 10 (2) ciano,
 (3) halógeno,
 (4) metilo,
 (5) trifluorometilo,
 (6) sulfonamido;
 15 R₁ se selecciona del grupo que consiste en
 (1) hidrógeno,
 (2) ciano,
 (3) nitro,
 (4) halógeno,
 20 (5) alquilo sustituido y no sustituido,
 (6) alquenilo sustituido y no sustituido,
 (7) alquinilo sustituido y no sustituido,
 (8) arilo sustituido y no sustituido,
 (9) heteroarilo sustituido y no sustituido,
 25 (10) heterociclilo sustituido y no sustituido,
 (11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,

- (12) -COR_{1a},
- (13) -CO₂R_{1a},
- (14) -CONR_{1a}R_{1b},
- (15) -NR_{1a}R_{1b},
- 5 (16) -NR_{1a}COR_{1b},
- (17) -NR_{1a}SO₂R_{1b},
- (18) -OCOR_{1a},
- (19) -OR_{1a},
- (20) -SR_{1a},
- 10 (21) -SOR_{1a},
- (22) -SO₂R_{1a}, y
- (23) -SO₂NR_{1a}R_{1b},

en los que R_{1a}, y R_{1b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

- (a) hidrógeno,
- 15 (b) alquilo sustituido o no sustituido,
- (c) arilo sustituido y no sustituido,
- (d) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- (e) heterociclilo sustituido y no sustituido, y
- (f) cicloalquilo sustituido y no sustituido;

20 R₂ se selecciona del grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halógeno,
- 25 (5) hidroxilo,
- (6) amino,
- (7) alquilo sustituido y no sustituido,
- (8) -COR_{2a}, y
- (9) -NR_{2a}COR_{2b},

30 en los que R_{2a}, y R_{2b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

- (a) hidrógeno, y

(b) alquilo sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en

(1) hidrógeno,

(2) ciano,

5 (3) nitro,

(4) halógeno,

(5) alquilo sustituido y no sustituido,

(6) alqueno sustituido y no sustituido,

(7) alquino sustituido y no sustituido,

10 (8) arilo sustituido y no sustituido,

(9) heteroarilo sustituido y no sustituido,

(10) heterociclilo sustituido y no sustituido,

(11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,

(12) -COR_{3a},

15 (13) -NR_{3a}R_{3b},

(14) -NR_{3a}COR_{3b},

(15) -NR_{3a}SO₂R_{3b},

(16) -OR_{3a},

(17) -SR_{3a},

20 (18) -SOR_{3a},

(19) -SO₂R_{3a}, y

(20) -SO₂NR_{3a}R_{3b},

en los que R_{3a}, y R_{3b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

(a) hidrógeno,

25 (b) alquilo sustituido o no sustituido,

(c) arilo sustituido y no sustituido,

(d) heteroarilo sustituido y no sustituido,

(e) heterociclilo sustituido y no sustituido, y

(f) cicloalquilo sustituido y no sustituido; y

30 R₄ se selecciona del grupo que consiste en

(1) hidrógeno, y

(2) halógeno,

y uno o más de los siguientes agentes anticancerígenos:

lapatinib, gemcitabina, temozolomida, erlotinib, pertuzumab, trastuzumab, capecitabina, irinotecán, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, fulvestrant, dexametasona, bevacizumab y docetaxel.

5 En una realización, se proporciona una combinación en la que el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

N-(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina;

[6-(6-amino-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina;

N-{3-[6-(6-amino-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]piridin-2-il}-metanosulfonamida;

N-(6-(6-amino-4-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina;

10 2-amino-5-[2-morfolin-4-il-6-(quinolin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-isonicotinonitrilo;

N⁶-metil-2-morfolino-N⁶-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5'-bipirimidin-2',6-diamina;

N-(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-5-metoxiquinolin-3-amina;

5-(2-morfolino-6-(piridin-3-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina;

6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolino-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirimidin-4-amina;

15 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina;

N-(6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-il)-6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina;

N-(5-((dietilamino)metil)tiazol-2-il)-6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina;

6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(4-(2-(dietilamino)etil)tiazol-2-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina;

N⁶-(2-metoxietil)-2-morfolino-4,5'-bipirimidin-2',6-diamina;

20 2-morfolino-6-(2-fenilmorfolino)-4,5'-bipirimidin-2'-amina;

N⁶-terc-butil-2-morfolino-4,5'-bipirimidin-2',6-diamina;

1-(2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-morfolino-pirimidin-4-il)piperidin-2-ona;

1-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-3-fenilimidazolidin-2-ona;

1-(4-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-il)etanona;

25 5-(6-((S)-piperidin-3-iloxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;

5-(6-((R)-piperidin-3-iloxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;

1-((R)-3-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)etanona;

1-((S)-3-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)etanona;

4-(trifluorometil)-5-(2-morfolino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-4-il)piridin-2-amina;

30 5-(6-((R)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;

5-(6-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;

4-(trifluorometil)-5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina;

5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;

1-((R)-3-(6-(2,4-diaminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-il)etanona;

2-amino-5-(2-morfolino-6-(N-acil-piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona;

5 2-amino-5-(2-morfolino-6-(N-metoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona;

6-[6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-[4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-morfolinopirimidin-4-amina;

6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-metoxifenil)-2-morfolinopirimidin-4-amina;

N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina;

N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-metil-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina,

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización proporciona una combinación en la que el agente anticancerígeno se selecciona de erlotinib, trastuzumab, paclitaxel, cisplatino, carboplatino.

15 Otra realización proporciona una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable, una cantidad de un compuesto de fórmula (I) proporcionado en el presente documento eficaz para inhibir actividad de PI3-K en un sujeto humano o animal cuando se administra al mismo y al menos un agente adicional seleccionado de lapatinib, gemcitabina, temozolomida, erlotinib, pertuzumab, trastuzumab, capecitabina, irinotecán, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, fulvestrant, dexametasona, bevacizumab y docetaxel, para el tratamiento de cáncer. En una
20 realización más particular de la misma, al menos un agente adicional para el tratamiento de cáncer se selecciona de erlotinib, trastuzumab, paclitaxel, cisplatino, carboplatino.

Otra realización proporciona una combinación de un compuesto de fórmula (I) y al menos un agente adicional seleccionado de lapatinib, gemcitabina, temozolomida, erlotinib, pertuzumab, trastuzumab, capecitabina, irinotecán, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, fulvestrant, dexametasona, bevacizumab y docetaxel, para el tratamiento de
25 cáncer. En otra realización, el al menos un agente adicional para el tratamiento de cáncer se selecciona de erlotinib, trastuzumab, paclitaxel, cisplatino, carboplatino.

En otra realización de cualquiera de las mencionadas anteriormente, el cáncer es un cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de colon, glioma, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, melanoma, cáncer de tiroides, cáncer endometrial, cáncer renal, cáncer de cuello uterino, cáncer pancreático, cáncer esofágico,
30 cáncer de próstata, cáncer de cerebro o cáncer de ovario.

Los compuestos de fórmula (I) descritos en el presente documento pueden usarse en un método para modular la fosforilación de Akt que comprende poner en contacto un compuesto de una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento con una célula. Los compuestos de fórmula (I) descritos en el presente documento también pueden usarse en un método para modular la fosforilación de Akt que comprende poner en
35 contacto una célula con un compuesto de una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. Más particularmente, dicha modulación es inhibición. Más particularmente, el compuesto tiene un valor de CE₅₀ de menos de aproximadamente 1 μM con respecto a la inhibición de pAKT. Más particularmente todavía, el compuesto tiene un valor de CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,5 μM con respecto a la inhibición de pAKT. Incluso más particularmente, el compuesto tiene un valor de CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 μM con respecto a la
40 inhibición de pAKT.

Otra realización proporciona una combinación de una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para su uso en el tratamiento de cáncer.

Otra realización proporciona el uso de una combinación de una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

45 Otra realización proporciona una combinación de una cualquiera de las realizaciones descritas en el presente

documento y un prospecto u otro etiquetado que incluye instrucciones para tratar una enfermedad proliferativa celular administrando una cantidad inhibidora de PI3-K del compuesto.

La invención proporciona además composiciones, kits, métodos de uso y métodos de fabricación tal como se describen en la descripción detallada de la invención.

5 Breve descripción de los dibujos

Los siguientes aspectos y muchas de las ventajas acompañantes de esta invención se apreciarán más fácilmente a medida que se entiendan mejor las mismas mediante la referencia a la siguiente descripción detallada, cuando se toma junto con los dibujos adjuntos, en los que:

10 La figura 1 es un gráfico que ilustra la inhibición del crecimiento tumoral para un compuesto representativo de la invención a dos dosificaciones en comparación con un vehículo control;

La figura 2 es un gráfico que ilustra la inhibición del crecimiento tumoral para un compuesto representativo de la invención a tres dosificaciones en comparación con un vehículo control;

La figura 3 es un gráfico que ilustra la inhibición del crecimiento tumoral para un compuesto representativo de la invención a dos dosificaciones en comparación con un vehículo control;

15 La figura 4 es un gráfico que ilustra la inhibición del crecimiento tumoral para un compuesto representativo de la invención a dos dosificaciones en comparación con un vehículo control; y

La figura 5 es un gráfico que ilustra la inhibición del crecimiento tumoral para un compuesto representativo de la invención en comparación con un vehículo control.

Descripción detallada de la realización preferida

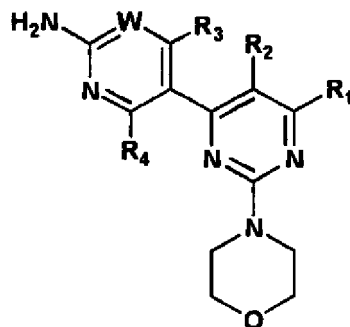
20 La fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) media en la señal de diversos factores de crecimiento regulando la proliferación y supervivencia celulares. Se identifica una serina/treonina (Ser/Thr, o S/T) proteína cinasa, denominada Akt, como una diana anterior de PI3-cinasa. Esta proteína cinasa se recluta a la membrana celular mediante la interacción de su dominio de homología a pleckstrina con productos de PI3K, fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP₃) y fosfatidilinositol-3,4-bifosfato (PEP₂), cuando se activa mediante fosforilación de su dominio catalítico por cinasa-1 dependiente de 3-fosfoinosítido (PDK-1). Akt se activa adicionalmente mediante fosforilación de una serina en su motivo hidrófobo C-terminal mediante otra cinasa candidata (PDK-2). La activación de Akt actúa posteriormente regulando cinasas adicionales muchas de las cuales están implicadas en procesos celulares que controlan la supervivencia, proliferación, metabolismo y traducción del crecimiento. PI3K también puede dirigir procesos celulares que tienen un impacto en la transformación, proliferación celular, reorganización del citoesqueleto y supervivencia a través de una ruta paralela que no implica Akt (Hennessy *et al.*, Nat. Rev. Drug Disc. 4:988-1004 (2005)). Dos de estas rutas son la activación de las proteínas de unión a GTP pequeñas Cdc42 y Rac1 y la activación de la cinasa inducible por glucocorticoides y suero (SGK). Cdc42 y Rac1, que regulan el movimiento del citoesqueleto y la motilidad celular y pueden funcionar como oncogenes cuando se sobreexpresan, también están vinculadas a la ruta de RAS. Por tanto, la actividad de PI3K genera lípidos de 3'-fosfatidilinositol que actúan como punto nodal estimulando una diversidad de rutas de señalización posteriores.

35 Que estas rutas tengan un impacto en las propiedades celulares de proliferación, supervivencia, motilidad y morfología que a menudo están alteradas en cáncer, enfermedades proliferativas, enfermedades tromboticas e inflamación, entre otras, sugiere que los compuestos que inhiben PI3K (y las isoformas de la misma) tiene utilidad, o bien como agente individual o bien en combinación, en el tratamiento de estas enfermedades. En cáncer, la desregulación de la ruta de PI3K/Akt está documentada de manera extensa, incluyendo la sobreexpresión del gen *PIK3CA*, mutaciones activantes del gen *PIK3CA*, sobreexpresión de Akt, mutaciones de *PDK-1* y deleciones/inactivación de *PTEN* (Parsons *et al.*, Nature 436:792 (2005); Hennessy *et al.*, Nat. Rev. Drug Disc. 4:988 (2005); Stefens *et al.*, Curr. Opin. Pharmacol. 5:1 (2005); Bonneau y Longy, Human Mutation 16:109 (2000) y Ali *et al.*, J. Natl. Can. Inst. 91:1922 (1999)). Hallazgos recientes indican que *PIK3CA* está frecuentemente mutado (>30%) en diversos tumores sólidos en seres humanos (Samuels y Ericson, Curr. Opin. Oncology 18:77 (2005)) y la más frecuente de estas mutaciones promueve la invasión y el crecimiento celulares (Samuels *et al.*, Cancer Cell 7:561 (2005), y son transformantes (Kang *et al* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:802 (2005), Zhao *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:18443 (2005)). Por tanto, los inhibidores de PI3K, particularmente de la isoforma p11 α codificada por *PIK3CA* y sus mutaciones, serán útiles en el tratamiento de cánceres producidos por estas mutaciones y desregulaciones.

La presente invención proporciona compuestos novedosos que actúan como inhibidores de serina treonina cinasas, lípido cinasas y, más particularmente, como inhibidores de la función de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) en

combinación con un agente anticancerígeno. Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden formularse en formulaciones farmacéuticas que son útiles en el tratamiento de pacientes que necesitan un inhibidor de PI3K, especialmente, en realizaciones particulares, proporcionando composiciones y métodos para reducir la proliferación celular y aumentar la muerte celular en el tratamiento de cáncer.

- 5 En una realización, los compuestos inhibidores de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) útiles en la invención tienen la fórmula (I):



I

o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que,

W es CR_w o N, en el que R_w se selecciona del grupo que consiste en

- 10 (1) hidrógeno,
 (2) ciano,
 (3) halógeno,
 (4) metilo,
 (5) trifluorometilo, y

- 15 (6) sulfonamido;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,
 (2) ciano,
 (3) nitro,
 20 (4) halógeno,
 (5) alquilo sustituido y no sustituido,
 (6) alqueno sustituido y no sustituido,
 (7) alquino sustituido y no sustituido,
 (8) arilo sustituido y no sustituido,

- 25 (9) heteroarilo sustituido y no sustituido,
 (10) heterociclilo sustituido y no sustituido,
 (11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,

- (12) -COR_{1a},
- (13) -CO₂R_{1a},
- (14) -CONR_{1a}R_{1b},
- (15) -NR_{1a}R_{1b},
- 5 (16) -NR_{1a}COR_{1b},
- (17) -NR_{1a}SO₂R_{1b},
- (18) -OCOR_{1a},
- (19) -OR_{1a},
- (20) -SR_{1a},
- 10 (21) -SOR_{1a},
- (22) -SO₂R_{1a}, y
- (23) -SO₂NR_{1a}R_{1b},
- en los que R_{1a}, y R_{1b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- (a) hidrógeno,
- 15 (b) alquilo sustituido o no sustituido,
- (c) arilo sustituido y no sustituido,
- (d) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- (e) heterociclilo sustituido y no sustituido, y
- (f) cicloalquilo sustituido y no sustituido;
- 20 R₂ se selecciona del grupo que consiste en
- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halógeno,
- 25 (5) hidroxilo,
- (6) amino,
- (7) alquilo sustituido y no sustituido,
- (8) -COR_{2a}, y
- (9) -NR_{2a}COR_{2b},
- 30 en los que R_{2a}, y R_{2b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- (a) hidrógeno, y

(b) alquilo sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en

(1) hidrógeno,

(2) ciano,

5 (3) nitro,

(4) halógeno,

(5) alquilo sustituido y no sustituido,

(6) alqueno sustituido y no sustituido,

(7) alquino sustituido y no sustituido,

10 (8) arilo sustituido y no sustituido,

(9) heteroarilo sustituido y no sustituido,

(10) heterociclilo sustituido y no sustituido,

(11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,

(12) -COR_{3a},

15 (13) -NR_{3a}R_{3b},

(14) -NR_{3a}COR_{3b},

(15) -NR_{3a}SO₂R_{3b},

(16) -OR_{3a},

(17) -SR_{3a},

20 (18) -SOR_{3a},

(19) -SO₂R_{3a}, y

(20) -SO₂NR_{3a}R_{3b},

en los que R_{3a}, y R_{3b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

(a) hidrógeno,

25 (b) alquilo sustituido o no sustituido,

(c) arilo sustituido y no sustituido,

(d) heteroarilo sustituido y no sustituido,

(e) heterociclilo sustituido y no sustituido, y

(f) cicloalquilo sustituido y no sustituido;

30 R₄ se selecciona del grupo que consiste en

(1) hidrógeno, y

(2) halógeno.

R₁ sustituido comprende arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

En una realización, W es CH.

5 En otra realización, W es N. En una realización más particular de la misma, R₃ es =O.

En una realización, R₁ se selecciona del grupo que consiste en

(1) alquilo sustituido y no sustituido,

(2) arilo sustituido y no sustituido,

(3) heteroarilo sustituido y no sustituido,

10 (4) heterociclilo sustituido y no sustituido,

(5) cicloalquilo sustituido y no sustituido,

(6) -OR_{1a}, y

(7) -NR_{1a}R_{1b},

en los que R_{1a} y R_{1b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

15 (a) heteroarilo sustituido y no sustituido, y

(b) heterociclilo sustituido y no sustituido.

En otra realización R₁ es heterociclilo sustituido o no sustituido, u -O-heterociclilo sustituido o no sustituido. En otra realización, R₁ es morfolinilo sustituido o no sustituido; todavía más particular, R₁ es morfolinilo unido a N no sustituido.

20 En otra realización, R₁ es tetrahidropirano sustituido o no sustituido o tetrahidropiraniloxilo sustituido o no sustituido. Todavía más particular, R₁ es 4-tetrahidropiraniloxilo no sustituido.

En otra realización, R₁ es tetrahidrofurano sustituido o no sustituido o tetrahidrofuraniloxilo sustituido o no sustituido. Todavía más particular, R₁ es 3-tetrahidrofuraniloxilo no sustituido.

25 En una realización, R₁ comprende heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido. En una realización, R₁ comprende morfolinilo sustituido o no sustituido. En una realización, morfolinilo comprende morfolinilo unido a N. En una realización, R₁ comprende tetrahidropirano sustituido o no sustituido. En una realización, tetrahidropirano comprende 4-tetrahidropiraniloxilo. En una realización, tetrahidropirano comprende 3-tetrahidropiraniloxilo. En una realización, R₁ comprende tetrahidrofurano sustituido o no sustituido. En una realización, tetrahidrofurano comprende 3-tetrahidrofuraniloxilo. En una realización, R₁ comprende piperidina sustituida o no sustituida. En una realización, piperidina comprende 4-piperidiniloxilo. En otra realización, piperidina comprende 3-piperidiniloxilo. En una realización, R₁ comprende pirrolidina sustituida o no sustituida. En una realización, pirrolidina comprende 3-pirrolidiniloxilo.

30

En una realización, R₂ se selecciona del grupo que consiste en

(1) hidrógeno,

35 (2) ciano,

(3) hidroxilo,

(4) halógeno,

(5) amino,

(6) metilo, y

(7) trifluorometilo.

En una realización, R₃ se selecciona del grupo que consiste en

(1) ciano,

5 (2) nitro,

(3) halógeno,

(4) hidroxilo,

(5) amino, y

(6) trifluorometilo.

10 En una realización, R₃ es trifluorometilo. En una realización, R₃ es ciano.

Debe entenderse que los compuestos inhibidores útiles en la invención pueden presentar el fenómeno de tautomería. Como las estructuras químicas dentro de esta solicitud solo pueden representar una de las posibles formas tautoméricas, debe entenderse que la invención abarca cualquier forma tautomérica de la estructura dibujada.

15 Para los compuestos de fórmulas (I)-(III), los grupos alquilo sustituidos representativos incluyen grupos arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo y sulfonamidoalquilo. Los grupos arilo sustituidos representativos incluyen grupos sulfonamidoarilo. Los grupos heteroarilo sustituidos representativos incluyen grupos alquilheteroarilo.

20 Las síntesis de compuestos inhibidores de PI3K representativos útiles en la invención se describen en los métodos presentados en la sección de ejemplos a continuación y la preparación de compuestos representativos se describe en los ejemplos 1-31.

Se muestran compuestos inhibidores de PI3K representativos útiles en la invención en la tabla 1.

25 Los compuestos de fórmula I son útiles en un método de inhibición de la fosforilación de Akt en un ser humano que lo necesita. Los compuestos de fórmula I también son útiles en un método de tratamiento de cáncer sensible a la inhibición de la fosforilación de Akt. Los compuestos de fórmula I también son útiles en un método de inhibición de la fosforilación de Akt que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de fórmula I, II o III.

30 Los compuestos de fórmula I son útiles en un método de inhibición de la fosforilación de Akt mediante administración oral a un ser humano que lo necesita. En una realización más particular el ser humano padece cáncer. En una realización más particular el cáncer es sensible a tratamiento con un compuesto que inhibe la fosforilación de Akt. En otra realización el compuesto está biodisponible por vía oral.

Los compuestos de fórmula I son útiles en un método de tratamiento de cáncer cuando se administran por vía oral pudiendo dicho compuesto inhibir la actividad de pAkt.

35 En algunas realizaciones de uso, en un método de inhibición de PI3K, un compuesto inhibidor de PI3K de fórmula I, el valor de CI₅₀ del compuesto es inferior o igual a 1 mM con respecto a PI3K. En otra de tales realizaciones, el valor de CI₅₀ es inferior o igual a 100 μM, es inferior o igual a 25 μM, es inferior o igual a 10 μM, es inferior o igual a 1 μM, es inferior o igual a 0,1 μM, es inferior o igual a 0,050 μM o es inferior o igual a 0,010 μM.

40 Los compuestos de fórmula I también son útiles en ensayos que evalúan la actividad relativa de la inhibición de PI3 cinasa. En tales ensayos puede usarse un compuesto de fórmula I para determinar la actividad inhibidora relativa de un compuesto en comparación con un segundo compuesto. Cuando se emplea de este modo, el compuesto de fórmula I se emplea en una cantidad suficiente para permitir al experto en la técnica detectar la inhibición de PI3 cinasa. Una cantidad de este tipo se denomina algunas veces en el presente documento una "cantidad inhibidora eficaz". Preferiblemente, la cantidad inhibidora es una cantidad que reducirá la actividad de PI3 cinasa en aproximadamente el 50% en comparación con la actividad en ausencia de un compuesto. Otros compuestos pueden evaluarse entonces para determinar si proporcionan mayor o menor inhibición a la misma concentración para proporcionar una clasificación de actividad relativa. Tal información es útil en la determinación de cambios

45

estructurales y otras modificaciones al compuesto de prueba para mejorar su actividad. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I pueden usarse en un método para inhibir la actividad de PI3 cinasa, método que comprende poner en contacto dicha PI3 cinasa con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto de fórmula I tal como se da a conocer en el presente documento. Además, pueden usarse compuestos de fórmula I en un método para inhibir la actividad de PI3 cinasa en una célula, método que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto tal como se reivindica en el presente documento.

Los métodos de inhibición de la fosforilación de Akt pueden implicar el uso de un compuesto de la invención que tiene un valor de CE_{50} de menos de aproximadamente 10 μM con respecto a la inhibición de pAKT. Más particularmente, el compuesto tiene un valor de CE_{50} de menos de aproximadamente 1 μM con respecto a la inhibición de pAKT. Más particularmente todavía, el compuesto tiene un valor de CE_{50} de menos de aproximadamente 0,5 μM con respecto a la inhibición de pAKT. Incluso más particularmente, el compuesto tiene un valor de CE_{50} de menos de aproximadamente 0,1 μM con respecto a la inhibición de pAKT.

En determinadas realizaciones, los componentes de la presente invención pueden inhibir la fosforilación de Akt. En determinadas realizaciones, los componentes de la invención pueden inhibir la fosforilación de Akt en un sujeto humano o animal (es decir, *in vivo*).

Los compuestos de fórmula I son útiles en un método de reducción de la actividad de pAkt en un sujeto humano o animal. Cuando se usa, se administra un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para reducir la actividad de pAkt.

En algunas realizaciones de uso, en un método de inhibición de PI3K, un compuesto inhibidor de PI3K de fórmula I, el valor de CE_{50} del compuesto es de entre 1 nM y 10 nM. En otras de tales realizaciones, el valor de CE_{50} es de entre 10 nM y 50 nM, entre 50 nM y 100 nM, entre 100 nM y 1 μM , entre 1 μM y 25 μM , o es de entre 25 μM y 100 μM .

Los compuestos de fórmula I también son útiles en ensayos que evalúan la actividad relativa de la inhibición de la fosforilación de Akt. En tales ensayos puede usarse un compuesto de fórmula I para determinar la actividad inhibidora relativa de un compuesto en comparación con un segundo compuesto. Cuando se emplea de este modo, el compuesto de fórmula I se emplea en una cantidad suficiente para permitir al experto en la técnica detectar la inhibición de la fosforilación de Akt. Una cantidad de este tipo se denomina algunas veces en el presente documento una "cantidad inhibidora eficaz". Preferiblemente, la cantidad inhibidora es una cantidad que reducirá la fosforilación de Akt en aproximadamente el 50% en comparación con la actividad en ausencia de un compuesto. Otros compuestos pueden evaluarse entonces para determinar si proporcionan mayor o menor inhibición a la misma concentración para proporcionar una clasificación de actividad relativa. Tal información es útil en la determinación de cambios estructurales y otras modificaciones al compuesto de prueba para mejorar su actividad. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I pueden usarse en un método para inhibir la fosforilación de Akt, método que comprende poner en contacto una célula con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento. Además, pueden usarse compuestos de fórmula I en un método para inhibir la actividad de PI3 cinasa en una célula, método que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto tal como se reivindica en el presente documento.

Los compuestos de fórmula I son útiles en métodos de tratamiento de un trastorno mediado por PI3K. Cuando se usa, se administra una cantidad eficaz de un compuesto inhibidor de PI3K a un paciente (por ejemplo, un sujeto humano o animal) que lo necesita para mediar en (o modular) la actividad de PI3K.

Los compuestos de la presente invención son útiles en composiciones farmacéuticas para uso humano o veterinario en el que está indicada la inhibición de PI3K, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares tales como crecimiento de células cancerosas y/o tumorales mediado por PI3K. En particular, los compuestos son útiles en el tratamiento de cánceres humanos o animales (por ejemplo, murinos), incluyendo, por ejemplo, cáncer de pulmón y bronquios; de próstata; de mama; de páncreas; de colon y recto; de tiroides; de hígado y conducto biliar intrahepático; hepatocelular; gástrico; glioma/glioblastoma; endometrial; melanoma; de riñón y pelvis renal; de vejiga urinaria; de cuerpo uterino; de cuello uterino; de ovario; mieloma múltiple; de esófago; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; de cerebro; de cavidad oral y faringe; de laringe; de intestino delgado; linfoma no Hodgkin; melanoma; y adenoma vellosos de colon.

Los agentes de la invención, en particular, los que son selectivos para la inhibición de PI3 cinasa gamma, son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, dando como resultado, por ejemplo, reducción del daño tisular, la inflamación de las vías respiratorias, la hiperreactividad bronquial, la remodelación o la progresión de la enfermedad. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias en las que puede aplicarse la presente invención incluyen asma de cualquier tipo de origen incluyendo tanto asma intrínseca (no alérgica) como extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquial, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida tras infección bacteriana.

También debe entenderse que el tratamiento del asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 o 5 años de edad, que presentan síntomas de respiración sibilante y se les diagnostica o pueden diagnosticarse como "niños sibilantes", una categoría de pacientes establecida de enorme interés médico y actualmente identificados a menudo como asmáticos incipientes o de fase temprana ("síndrome del niño sibilante").

5 Los compuestos de la invención que son selectivos para una isoforma de PI3 cinasa (α , β , γ , δ) por encima de una isoforma diferente son compuestos que inhiben preferentemente una isoforma. Por ejemplo, un compuesto puede inhibir preferentemente la isoforma alfa por encima de la isoforma gamma. Alternativamente, un compuesto puede inhibir preferentemente la isoforma gamma por encima de la isoforma alfa. Para determinar la selectividad de un compuesto, se determina la actividad del compuesto según los Métodos biológicos descritos en el presente documento. Por ejemplo, el valor de CI_{50} , o el valor de CE_{50} , de un compuesto se determina para dos o más isoformas de PI3 cinasa, por ejemplo, alfa y gamma, según los Métodos biológicos 1 y 2, respectivamente. Entonces se comparan los valores obtenidos para determinar la selectividad del compuesto sometido a prueba. Preferiblemente, los compuestos de fórmula I son selectivos para una isoforma por encima de una segunda isoforma en al menos dos veces, cinco veces o diez veces. Incluso más preferiblemente, los compuestos de fórmula I son selectivos para una isoforma por encima de una segunda isoforma en al menos cincuenta veces o 100 veces. Incluso más preferiblemente, los compuestos de fórmula I selectivos para una isoforma por encima de una segunda isoforma en al menos 1000 veces.

20 Otras enfermedades y estados inflamatorios u obstructivos de las vías respiratorias en los que puede aplicarse la presente invención incluyen daño pulmonar agudo (DPA), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), enfermedad pulmonar, de las vías respiratorias o del pulmón obstructiva crónica, (EPOC, EVOC o EPOC), incluyendo fibrosis pulmonar, bronquitis crónica o disnea asociada a las mismas, enfisema, así como exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otra terapia farmacológica, en particular otra terapia farmacológica inhalada. La invención también puede aplicarse al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo u origen incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquidónica, catarral, seudomembranosa, crónica o tuberculosa.

25 Las enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas adicionales en las que puede aplicarse la presente invención incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, habitualmente ocupacional, de los pulmones, acompañada frecuentemente por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y provocada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo u origen, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, abestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

30 Teniendo en cuenta su actividad antiinflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación de eosinófilos, los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular trastornos relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias (por ejemplo que implican infiltración eosinofílica mórbida de tejidos pulmonares) incluyendo hipereosinofilia tal como afecta las vías respiratorias y/o pulmones así como, por ejemplo, trastornos relacionados con eosinófilos de las vías respiratorias resultantes o concomitantes al síndrome de Loffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular por metazoos) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nudosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con eosinófilos que afectan a las vías respiratorias provocados por reacción a fármacos.

40 Los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de estados inflamatorios o alérgicos de la piel, por ejemplo psoriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampolloso, lupus eritematoso, pénfigo vulgar, epidermólisis ampollosa adquirida y otros estados inflamatorios o alérgicos de la piel.

45 Los agentes de la invención también pueden usarse para el tratamiento de otras enfermedades o estados, en particular enfermedades o estados que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, tratamiento de enfermedades y estados del ojo tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis primaveral, enfermedades que afectan a la nariz incluyendo rinitis alérgica y enfermedad inflamatoria en la que están implicadas reacciones autoinmunitarias o que tienen un componente o etiología autoinmunitaria, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunitarios (por ejemplo anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia eritrocitaria pura y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, esprúe idiopático, enfermedad inflamatoria del intestino autoinmunitaria (por ejemplo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrítico, por ejemplo incluyendo síndrome nefrítico idiopático o nefropatía de cambios mínimos).

55 En otra realización, los agentes de la invención pueden usarse en un método para inhibir leucocitos, en particular neutrófilos y linfocitos B y T. Los estados médicos a modo de ejemplo que pueden tratarse incluyen los estados caracterizados por una función de neutrófilos no deseada seleccionada del grupo que consiste en liberación de superóxido estimulada, exocitosis estimulada y migración quimiotáctica, preferiblemente sin inhibir la actividad

fagocítica o de destrucción bacteriana por los neutrófilos.

En otra realización, los agentes de la invención pueden usarse en un método para alterar la función de los osteoclastos y mejorar un trastorno de resorción ósea, tal como osteoporosis.

5 En otra realización, las enfermedades o estados que pueden tratarse con agentes de la invención incluyen choque septicémico, rechazo de aloinjerto tras trasplante, trastornos óseos tales como, pero sin limitarse a artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, obesidad, reestenosis, diabetes, por ejemplo diabetes mellitus tipo I (diabetes juvenil) y diabetes mellitus tipo II, enfermedades diarreicas.

10 En otras realizaciones, el estado o trastorno mediado por PI3K se selecciona del grupo que consiste en: enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, hipertensión, trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angina inestable, tromboembolia, embolia pulmonar, enfermedades trombolíticas, isquemia arterial aguda, oclusiones trombóticas periféricas y cardiopatía isquémica, lesiones por reperfusión, retinopatía, tal como retinopatía diabética o retinopatía inducida por oxígeno hiperbárica, y estados caracterizados por presión intraocular o secreción de humor acuoso ocular elevada, tal como glaucoma.

15 Tal como se describió anteriormente, puesto que PI3K sirve como un nodo de segundos mensajeros que integra rutas de señalización paralelas, están surgiendo pruebas de que la combinación de un inhibidor de PI3K con inhibidores de otras rutas será útil en el tratamiento de cáncer y enfermedades proliferativas en seres humanos:

20 Aproximadamente el 20-30% de los cánceres de mama humanos sobreexpresan Her-2/neu-ErbB2, la diana para el fármaco trastuzumab. Aunque trastuzumab ha demostrado respuestas duraderas en algunos pacientes que expresan Her2/neu-ErbB2, solo un subconjunto de estos pacientes responde. Trabajos recientes han indicado que esta tasa de respuesta limitada puede mejorarse sustancialmente mediante la combinación de trastuzumab con inhibidores de PI3K o de la ruta de PI3K/AKT (Chan *et al.*, *Breast Can. Res. Treat.* 91:187 (2005), Woods Ignatoski *et al.*, *Brit. J. Cancer* 82:666 (2000), Nagata *et al.*, *Cancer Cell* 6:117 (2004)).

25 Una variedad de tumores maligno humanos expresan mutaciones activantes o aumento de los niveles de Her1/EGFR y se han desarrollado varios inhibidores de molécula pequeña y anticuerpos frente a este receptor tirosina cinasa incluyendo Tarceva, gefitinib y Erbitux. Sin embargo, aunque los inhibidores de EGFR demuestran actividad antitumoral en determinados tumores humanos (por ejemplo, CPCNP), fracasan al aumentar la supervivencia de pacientes global en todos los pacientes con tumores que expresan EGFR. Esto puede racionalizarse por el hecho de que muchas dianas posteriores de Her1/EGFR están mutadas o desreguladas a altas frecuencias en una variedad de tumores malignos, incluyendo la ruta de PI3K/Akt. Por ejemplo, gefitinib inhibe el crecimiento de una línea celular de adenocarcinoma en ensayos *in vitro*. Sin embargo, pueden seleccionarse subclones de estas líneas celulares que son resistentes a gefitinib que demuestran aumento de la activación de la ruta de PI3/Akt. La regulación por disminución o inhibición de esta ruta hace que los subclones resistentes sean sensibles a gefitinib (Kokubo *et al.*, *Brit. J. Cancer* 92:1711 (2005)). Además, en un modelo *in vitro* de cáncer de mama con una línea celular que alberga una mutación de PTEN y sobreexpresa EGFR, la inhibición de tanto la ruta de PI3K/Akt como EGFR produjo un efecto sinérgico (She *et al.*, *Cancer Cell* 8:287-297(2005)). Estos resultados indican que la combinación de gefitinib e inhibidores de la ruta de PI3K/Akt sería una estrategia terapéutica atractiva en cáncer.

35 La combinación de AEE778 (un inhibidor de Her-2/neu/ErbB2, VEGFR y EGFR) y RAD001 (un inhibidor de mTOR, una diana posterior de Akt) produjo mayor eficacia combinada que cualquier agente solo en un modelo de xenoinjerto de glioblastoma (Goudar *et al.*, *Mol. Cancer. Ther.* 4:101-112 (2005)).

40 Antiestrógenos, tales como tamoxifeno, inhiben el crecimiento de cáncer de mama a través de la inducción de la detención del ciclo celular que requiere la acción del inhibidor del ciclo celular p27Kip. Recientemente, se ha mostrado que la activación de la ruta de Ras-Raf-MAP cinasa altera el estado de fosforilación de p27Kip de modo que se atenúa su actividad inhibidora en la detención del ciclo celular, contribuyendo de ese modo a la resistencia a antiestrogénos (Donovan, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 276:40888, 2001). Tal como indicaron Donovan *et al.*, la inhibición de la señalización de MAPK a través del tratamiento con inhibidor de MEK invirtió el estado de fosforilación aberrante de p27 en líneas celulares de cáncer de mama resistente a hormonas y de esa manera restableció la sensibilidad a hormonas. De manera similar, la fosforilación de p27Kip mediante Akt también suprime su papel para detener el ciclo celular (Viglietto *et al.*, *Nat Med.* 8:1145 (2002)). Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles en el tratamiento de cánceres dependientes de hormonas, tales como cánceres de mama y próstata, para invertir la resistencia a hormonas comúnmente observada en estos cánceres con agentes anticancerígenos convencionales.

55 En cánceres hematológicos, tales como leucemia mielógena crónica (LMC), la translocación cromosómica es responsable de la BCR-Abl tirosina cinasa activada de manera constitutiva. Los pacientes aquejados son sensibles a imatinib, un inhibidor de tirosina cinasa de molécula pequeña, como resultado de la inhibición de la actividad Abl

cinasa. Sin embargo, muchos pacientes con enfermedad en estadio avanzado responden a imatinib inicialmente, pero entonces experimentan recidiva posteriormente debido a mutaciones que confieren resistencia en el dominio de Abl cinasa. Estudios *in vitro* han demostrado que BCR-Ab1 emplea la ruta de Ras-Raf cinasa para provocar sus efectos. Además, la inhibición de más de una cinasa en la misma ruta proporciona protección adicional frente a mutaciones que confieren resistencia. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) son útiles en combinación con al menos un agente adicional, tal como Gleevec®, en el tratamiento de cánceres hematológicos, tales como leucemia mielógena crónica (LMC), para invertir o prevenir la resistencia a al menos un agente adicional.

Debido a que la activación de la ruta de PI3K/Akt conduce a supervivencia celular, la inhibición de la ruta en combinación con terapias que conducen a apoptosis en células cancerosas, incluyendo radioterapia y quimioterapia, dará como resultado respuestas mejoradas (Ghobrial *et al.*, *CA Cancer J. Clin* 55:178-194 (2005)). Como ejemplo, la combinación de inhibidor de PI3 cinasa con carboplatino demostró efectos sinérgicos en ensayos tanto de proliferación como de apoptosis *in vitro* así en eficacia tumoral *in vivo* en un modelo de xenoinjerto de cáncer de ovario (Westfall y Skinner, *Mol. Cancer Ther* 4:1764-1771 (2005)).

Además de cáncer y enfermedades proliferativas, existen pruebas acumuladas de que inhibidores de PI3 cinasas de clase 1A y 1B serían terapéuticamente útiles en otras áreas patológicas. Se ha mostrado que la inhibición de p110 α , el producto de la isoforma de PI3K del gen de PIK3CB, está implicado en la activación plaquetaria inducida por corte (Jackson *et al.*, *Nature Medicine* 11:507-514 (2005)). Por tanto, un inhibidor de PIK3 que inhibe p110 α sería útil como agente individual o en combinación en terapia antitrombótica. La isoforma p110 α , el producto del gen de PIK3CD, es importante en la función y diferenciación de células B (Clayton *et al.*, *J. Exp. Med.* 196:753-763 (2002)), respuestas antigénicas dependientes e independientes de células T (Jou *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* 22:8580-8590 (2002)) y diferenciación de mastocitos (Ali *et al.*, *Nature* 431:1007-1011 (2004)). Por tanto, se espera que los inhibidores de p110 α serían útiles en el tratamiento de asma y enfermedades autoinmunitarias dirigidas por células B. Finalmente, la inhibición de p110 β , el producto de la isoforma del gen PI3KCG, da como resultado respuesta de células T, pero no B, reducida (Reif *et al.*, *J. Immunol.* 173:2236-2240 (2004)) y su inhibición demuestra eficacia en modelos animales de enfermedades autoinmunitarias (Camps *et al.*, *Nature Medicine* 11:936-943 (2005), Barber *et al.*, *Nature Medicine* 11:933-935 (2005)).

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) junto con un portador farmacéuticamente aceptable adecuado para su administración a un sujeto humano o animal, junto con otros agentes anticancerígenos.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en métodos de tratamiento de sujetos humanos o animales que padecen una enfermedad proliferativa celular, tal como cáncer. La presente invención proporciona compuestos para su uso en métodos de tratamiento de un sujeto humano o animal que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de PI3K (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), en combinación con otros agentes anticancerígenos.

En particular, las composiciones o bien se formularán juntas como una combinación terapéutica o bien se administrarán por separado. Los agentes anticancerígenos incluyen uno o más de de los siguientes indicados a continuación:

A. Inhibidores de cinasas

Los inhibidores de cinasas para su uso como agentes anticancerígenos junto con las composiciones de la presente invención incluyen inhibidores de receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) cinasas tales como quinazolininas de molécula pequeña, por ejemplo gefitinib (documentos US 5457105, US 5616582 y US 5770599), ZD-6474 (documento WO 01/32651), erlotinib (Tarceva®, documentos US 5.747.498 y WO 96/30347) y lapatinib (documentos US 6.727.256 y WO 02/02552); inhibidores de receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) cinasa, incluyendo SU-11248 (documento WO 01/60814), SU 5416 (documentos US 5.883.113 y WO 99/61422), SU 6668 (documentos US 5.883.113 y WO 99/61422), CHIR-258 (documentos US 6.605.617 y US 6.774.237), vatalanib o PTK-787 (documento US 6.258.812), VEGF-Trap (documento WO 02/57423), B43-Genistein (documento WO-09606116), fenretinide (p-hidroxifenilamina de ácido retinoico) (documento US 4.323.581), IM-862 (documento WO 02/62826), bevacizumab o Avastin® (documento WO 94/10202), KRN-951, 3-[5-(metilsulfonilpiperadinmetil)-indolil]-quinolona, AG-13736 y AG-13925, pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazinas, ZK-304709, Veglin®, VMDA-3601, EG-004, CEP-701 (documento US 5.621.100), Cand5 (documento WO 04/09769); inhibidores de Erb2 tirosina cinasa tales como pertuzumab (documento WO 01/00245), trastuzumab y rituximab; inhibidores de Akt proteína cinasa, tales como RX-0201; inhibidores de proteína cinasa C (PKC), tales como LY-317615 (documento WO 95/17182) y perifosina (documento US 2003171303); inhibidores de Raf/Map/MEK/Ras cinasa incluyendo sorafenib (BAY 43-9006), ARQ-350RP, LErafAON, BMS-354825 AMG-548 y otros dados a conocer en WO 03/82272; inhibidores de receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) cinasa; inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas (CDK), incluyendo CYC-202 o roscovitina (documentos WO 97/20842 y WO 99/02162); inhibidores de receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PGFR) cinasa tales como

CHIR-258, 3G3 mAb, AG-13736, SU-11248 y SU6668; e inhibidores de Bcr-Abl cinasa y proteínas de fusión tales como STI-571 o Gleevec® (imatinib).

B. Antiestrógenos

5 Los agentes que seleccionan como diana estrógenos para su uso en terapia anticancerígena junto con las composiciones de la presente invención incluyen moduladores del receptor de estrógenos selectivos (SERM) incluyendo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno; inhibidores de aromatasa incluyendo Arimidex® o anastrozol; reguladores por disminución de receptores de estrógenos (ERD) incluyendo Faslodex® o fulvestrant.

C. Antiandrógenos

10 Los agentes que seleccionan como diana andrógenos para su uso en terapia anticancerígena junto con las composiciones de la presente invención incluyen flutamida, bicalutamida, finasterida, aminoglutetamida, ketoconazol y corticosteroides.

D. Otros inhibidores

15 Otros inhibidores para su uso como agentes anticancerígenos junto con las composiciones de la presente invención incluyen inhibidores de proteína farnesil transferasa incluyendo tipifarnib o R-115777 (documentos US 2003134846 y WO 97/21701), BMS-214662, AZD-3409 y FTI-277; inhibidores de topoisomerasa incluyendo merbarona y diflomotecán (BN-80915); inhibidores de proteína del huso mitótico cinesina (KSP) incluyendo SB-743921 y MKI-833; moduladores de proteasas tales como bortezomib o Velcade® (documento US 5.780.454), XL-784; e inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2) incluyendo fármacos antiinflamatorios no esteroideos I (AINE).

E. Fármacos quimioterápicos contra el cáncer

20 Los agentes quimioterápicos contra el cáncer particulares para su uso como agentes anticancerígenos junto con las composiciones de la presente invención incluyen anastrozol (Arimidex®), bicalutamida (Casodex®), bleomicina sulfato (Blenoxane®), busulfano (Mileran®), inyección de busulfano (Busulfex®), capecitabina (Xeloda®), N4-pentoxicarbonil-5-desoxi-5-fluorocitidina, carboplatino (Paraplatin®), carmustina (BiCNU®), clorambucilo (Leukeran®), cisplatino (Platinol®), cladribina (Leustatin®), ciclofosfamida (Cytosan® o Neosar®), citarabina, arabinósido de citosina (Cytosar-U®), inyección de liposomas de citarabina (DepoCyt®), dacarbazina (DTIC-Dome®), dactinomicina (Actinomycin D, Cosmegen), daunorubicina clorhidrato (Cerubidine®), inyección de liposomas de daunorubicina citrato (DaunoXome®), dexametasona, docetaxel (Taxotere®, documento US 2004073044), doxorubicina clorhidrato (Adriamycin®, Rubex®), etopósido (Vepesid®), fludarabina fosfato (Fludara®), 5-fluorouracilo (Adrucil®, Efudex®), flutamida (Eulexin®), tezacicitabina, gemcitabina (difluorodesoxicidina), hidroxurea (Hydrea®), idarubicina (Idamycin®), ifosfamida (IFEX®), irinotecán (Camptosar®), L-asparaginasa (ELSPAR®), leucovorina cálcica, melfalán (Alqueran®), 6-mercaptopurina (Purineto®), metotrexato (Folex®), mitoxantrona (Novantrone®), Mylotarg, paclitaxel (Taxol®), Phoenix (Yttrium90/MX-DTPA), pentostatina, polifeprosán 20 con implante de carmustina (Gliadel®), tamoxifeno citrato (Nolvadex®), tenipósido (Vumon®), 6-tioguanina, tiotepa, tirapazamina (Tirazone®), topotecán clorhidrato para inyección (Hycamptin®), vinblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®) y vinorelbina (Navelbine®).

F. Agentes alquilantes

40 Los agentes alquilantes para su uso junto con las composiciones de la presente invención para agentes terapéuticos anticancerígenos incluyen VNP-40101M o cloretizina, oxaliplatino (documentos US 4.169.846, WO 03/24978 y WO 03/04505), glufosfamida, mafosfamida, etopophos (documento US 5.041.424), prednimustina; treosulfano; busulfano; irofulveno (acilfulveno); penclomedina; pirazoloacridina (PD-115934); O6-bencilguanina; decitabina (5-aza-2-desoxicidina); brostalicina; mitomicina C (MitoExtra); TLK-286 (Telcyta®); temozolomida; trabectedina (documento US 5.478.932); AP-5280 (formulación Platinat de cisplatino); porfiromicina; y clearazida (mecloretamina).

G. Agentes quelantes

45 Los agentes quelantes para su uso junto con las composiciones de la presente invención para agentes terapéuticos anticancerígenos incluyen tetratiomolibdato (documento WO 01/60814); RP-697; T84.66 químico (cT84.66); gadofosveset (Vasovist®); deferoxamina; y bleomicina opcionalmente en combinación con electroporación (EPT).

H. Modificadores de la respuesta biológica

50 Los modificadores de la respuesta biológica, tales como moduladores inmunitarios, para su uso junto con las composiciones de la presente invención para agentes terapéuticos anticancerígenos incluyen estaurosporina y

análogos macrocíclicos de la misma, incluyendo ACN-01, CEP-701 y midostaurina (véanse los documentos WO 02/30941, WO 97/07081, WO 89/07105, US 5.621.100, WO 93/07153, WO 01/04125, WO 02/30941, WO 93/08809, WO 94/06799, WO 00/27422, WO 96/13506 y WO 88/07045); escualamina (documento WO 01/79255); DA-9601 (documentos WO 98/04541 y US 6.025.387); alemtuzumab; interferones (por ejemplo IFN-a, IFN-b etc.); interleucinas, específicamente IL-2 o aldesleucina así como IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12 y variantes biológicamente activas de las mismas que tienen secuencias de aminoácidos de más del 70% de la secuencia humana nativa; altretamina (Hexalen®); SU 101 o leflunomida (documentos WO 04/06834 y US 6.331.555); imidazoquinolinas tales como resiquimod e imiquimod (documentos US 4.689.338, 5.389.640, 5.268.376, 4.929.624, 5.266.575, 5.352.784, 5.494.916, 5.482.936, 5.346.905, 5.395.937, 5.238.944 y 5.525.612); y SMIP, incluyendo benzazoles, antraquinonas, tiosemicarbazonas y triptantrinas (documentos WO 04/87153, WO 04/64759 y WO 04/60308).

I. Vacunas contra el cáncer:

Las vacunas anticancerígenas para su uso junto con las composiciones de la presente invención incluyen Avicine® (Tetrahedron Letters 26, 1974 2269-70); oregovomab (OvaRex®); Theratope® (STn-KLH); vacunas contra el melanoma; serie GI-4000 (GI-4014, GI-4015 y GI-4016), que se dirigen a cinco mutaciones en la proteína Ras; GlioVax-1; MelaVax; Advexin® o INGN-201 (documento WO 95/12660); Sig/E7/LAMP-1, que codifica para HPV-16 E7; vacuna MAGE-3 o M3TK (documento WO 94/05304); HER-2VAX; ACTIVE, que estimula células T específicas para tumores; vacuna contra el cáncer de GM-CSF; y vacunas basadas en *Listeria monocytogenes*.

J. Terapia antisentido:

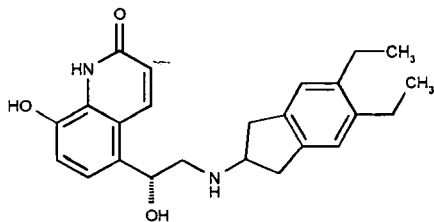
Los agentes anticancerígenos para su uso junto con las composiciones de la presente invención también incluyen composiciones antisentido, tales como AEG-35156 (GEM-640); AP-12009 y AP-11014 (oligonucleótidos antisentido específicos de TGF-beta2); AVI-4126; AVI-4557; AVI-4472; oblimersen (Genasense®); JFS2; aprinocarsen (documento WO 97/29780); GTI-2040 (oligo antisentido de ARNm de ribonucleótido reductasa R2) (documento WO 98/05769); GTI-2501 (documento WO 98/05769); oligodesoxinucleótidos antisentido de c-Raf encapsulados en liposomas (LErafAON) (documento WO 98/43095); y Sirna-027 (ARNm de VEGFR-1 de direccionamiento terapéutico basado en iARN).

Los compuestos de fórmula I también pueden combinarse en una composición farmacéutica con sustancias farmacológicas broncodilatadoras o antihistamínicas. Tales fármacos broncodilatadores incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular ipratropio bromuro, oxitropio bromuro y tiotropio bromuro, y agonistas del receptor adrenérgico β -2 tales como salbutamol, terbutalina, salmeterol y, especialmente, formoterol. Las sustancias farmacológicas antihistamínicas coterapéuticas incluyen cetirizina clorhidrato, clemastina fumarato, prometazina, loratadina, desloratadina difenhidramina y fexofenadina clorhidrato.

La eficacia de un agente de la invención en la inhibición de estados inflamatorios, por ejemplo en enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias, puede demostrarse en un modelo animal, por ejemplo un modelo de ratón o de rata, de inflamación de la vías respiratorias u otros estados inflamatorios, por ejemplo tal como describieron Szarka *et al*, J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57; Renzi *et al*, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939; Tsuyuki *et al*, J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931; y Cemadas *et al* (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8.

Los agentes de la invención también son útiles como agentes coterapéuticos para su uso en combinación con otras sustancias farmacológicas tales como sustancias farmacológicas antiinflamatorias, broncodilatadoras o antihistamínicas, particularmente en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias tales como la mencionadas anteriormente en el presente documento, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como medios de reducción de la dosificación requerida o los posibles efectos secundarios de tales fármacos. Un agente de la invención puede mezclarse con la otra sustancia farmacológica en una composición farmacéutica fijada o puede administrarse por separado, antes de, simultáneamente con o después de la otra sustancia farmacológica. Por consiguiente, un agente de la invención tal como se describió anteriormente en el presente documento puede usarse en combinación con una sustancia farmacológica antiinflamatoria, broncodilatadora o antihistamínica, estando dicho agente de la invención y dicha sustancia farmacológica en la misma o diferente composición farmacéutica. Tales fármacos antiinflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, beclometasona, fluticasona, ciclesonida o mometasona, antagonistas de LTB4 tales como los descritos en el documento US5451700, antagonistas de LTD4 tales como montelukast y zafirlukast, agonistas de receptores de dopamina tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirol y 4-hidroxi-7-[2-[[3-(2-feniletotoxi)propil]-sulfonil]etil]-amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (siendo el clorhidrato Viozan® - AstraZeneca), e inhibidores de PDE4 tales como Ariflo® (GlaxoSmith Kline), roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), arofilina (Almirall Prodesfarma) y PD189659 (Parke-Davis). Tales fármacos broncodilatadores incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular ipratropio bromuro, oxitropio bromuro y tiotropio bromuro, y agonistas del receptor adrenérgico beta-2 tales como salbutamol, terbutalina, salmeterol y, especialmente, formoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y

compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de fórmula I de la publicación de patente internacional PCT n.º WO 00/75114, documento que se incorpora en el presente documento de cómo referencia, preferiblemente compuestos de los ejemplos del mismo, especialmente un compuesto de fórmula



5 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Las sustancias farmacológicas antihistamínicas coterapéuticas incluyen cetirizina clorhidrato, acetaminofeno, clemastina fumarato, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y fexofenadina clorhidrato. Pueden usarse combinaciones de agentes de la invención y esteroides, agonistas beta-2, inhibidores de PDE4 o antagonistas de LTD4, por ejemplo, en el tratamiento de EPOC o, particularmente, asma. Pueden usarse combinaciones de agentes de la invención y agentes anticolinérgicos o
10 antimuscarínicos, inhibidores de PDE4, agonistas de receptores de dopamina o antagonistas de LTB4, por ejemplo, en el tratamiento de asma o, particularmente, EPOC.

Otras combinaciones útiles de agentes de la invención con fármacos antiinflamatorios son aquellas con antagonistas de receptores de quimiocina, por ejemplo antagonistas de CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente CCR-5 tales como los
15 antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D, antagonistas de Takeda tales como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-H-benzociclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-aminio (TAK-770) y antagonistas de CCR-5 descritos en los documentos US 6166037 (particularmente reivindicaciones 18 y 19), WO 00/66558 (particularmente reivindicación 8) y WO 00/66559 (particularmente reivindicación 9).

20 Los compuestos de fórmula I también pueden combinarse en una composición farmacéutica con compuestos que son útiles para el tratamiento de una enfermedad trombolítica, enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, etc., (por ejemplo, aspirina, estreptocinasa, activador del plasminógeno tisular, urocinasa, anticoagulantes, fármacos antiplaquetarios (por ejemplo, PLAVIX; clopidogrel bisulfato), una estatina (por ejemplo, LIPITOR o atorvastatina cálcica), ZOCOR (simvastatina), CRESTOR (rosuvastatina), etc.), un betabloqueante (por ejemplo, atenolol), NORVASC (amlodipino besilato) y un inhibidor de la ECA (por ejemplo, lisinopril).

Los compuestos de fórmula I también pueden combinarse en una composición farmacéutica con compuestos que son útiles para el tratamiento de agentes antihipertensores tales como inhibidores de ECA, agentes hipolipemiantes tales como estatinas, LIPITOR (atorvastatina cálcica), bloqueantes de los canales de calcio tales como NORVASC (amlodipino besilato). Los compuestos de fórmula I también pueden usarse en combinación con fibratos,
30 betabloqueantes, inhibidores de NEPI, antagonistas del receptor de angiotensina-2 e inhibidores de la agregación plaquetaria.

Para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo artritis reumatoide, los compuestos de fórmula I pueden combinarse con agentes tales como inhibidores de TNF- α tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF- α (tales como REMICADE, CDP-870) y D2E7 (HUMIRA) y moléculas de fusión de inmunoglobulina-receptor de TNF (tales como ENBREL), inhibidores de IL-1, antagonistas de receptores o IL-1R soluble (por ejemplo KINERET o
35 inhibidores de ICE), agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), piroxicam, diclofenaco, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, ibuprofeno, fenamatos, ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazonas, fenilbutazona, aspirina, inhibidores de COX-2 (tales como CELEBREX (celecoxib), PREXIGE (lumiracoxib)), inhibidores de metaloproteasa (preferiblemente inhibidores selectivos de MMP-13), inhibidores de p2x7, α -inhibidores, NEUROTIN, pregabalina, metotrexato a dosis baja, leflunomida, hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral.

Los compuestos de fórmula I también pueden usarse en combinación con los agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de osteoartritis. Los agentes adecuados que van a usarse en combinación incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos convencionales (a continuación en el presente documento AINE) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e
45 ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, inhibidores de COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y etoricoxib, analgésicos y terapias intraarticulares tales como corticosteroides y ácidos hialurónicos tales como Hyalgan y Synvisc.

Los compuestos de fórmula I también pueden usarse en combinación con agentes antivirales tales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir, y compuestos antisépticos tales como Valant.

5 Los compuestos de fórmula I también pueden usarse en combinación con agentes del SNC tales como antidepresivos (sertralina), fármacos antiparkinsonianos (tales como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP, tales como Tasmal, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de óxido nítrico sintasa neuronal) y fármacos contra el Alzheimer tales como donepezilo, tacrina, inhibidores, NEUROTIN, pregabalina, inhibidores de COX-2, propentofilina o metrifonato.

10 Los compuestos de fórmula I también pueden usarse en combinación con agentes contra la osteoporosis tales como EVISTA (raloxifeno clorhidrato), droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax y agentes inmunodepresores tales como FK-506 y rapamicina.

15 En otro aspecto de la invención, se proporcionan kits que incluyen uno o más compuestos de fórmula (I). Los kits representativos incluyen un compuesto inhibidor de PI3K de fórmula (I) y un prospecto u otro etiquetado que incluye instrucciones para tratar una enfermedad proliferativa celular administrando una cantidad inhibidora de PI3K del compuesto.

Las siguientes definiciones se proporcionan para entender mejor la invención.

20 "Alquilo" se refiere a grupos alquilo que no contienen heteroátomos. Por tanto la expresión incluye grupos alquilo de cadena lineal 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 lineal, incluyendo pero sin limitarse a, los siguientes que se proporcionan a modo de ejemplo: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ y otros. Por tanto la expresión "grupos alquilo" incluye grupos alquilo primarios, grupos alquilo secundarios y grupos alquilo terciario. Los grupos alquilo preferidos incluyen grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono.

30 "Alquilenilo" se refiere a los mismos residuos tal como se indicaron anteriormente para "alquilo", pero que tienen dos puntos de unión. Los grupos alquilenilo a modo de ejemplo incluyen etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), dimetilpropileno ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$) y ciclohexilpropileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_{13})-$).

35 "Alquenilo" se refiere a grupos de cadena lineal, ramificados o cíclicos de desde 2 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono tales como los descritos con respecto a grupos alquilo tal como se definieron anteriormente, excepto porque tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los 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. Los grupos alquenilo preferidos incluyen grupos alquenilo de cadena lineal y ramificados y grupos alquenilo cíclicos que tienen de 2 a 12 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono.

40 "Alquinilo" se refiere a grupos de cadena lineal, ramificados o cíclicos de desde 2 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono tales como los descritos con respecto a grupos alquilo tal como se definieron anteriormente, excepto porque tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los 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 otros. Los grupos alquinilo preferidos incluyen grupos alquinilo de cadena lineal y ramificados que tienen de 2 a 12 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono.

45 Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar sustituidos. "Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente en el que uno o más enlaces a carbono(s) o hidrógeno(s) está(n) sustituido(s) por un enlace a átomos distintos de hidrógeno y distintos de carbono tales como, pero sin limitarse a, un átomo de halógeno tal como F, Cl, Br y I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxilo, grupos ariloxilo 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 en grupos trialkilsililo, grupos dialkilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en diversos otros grupos. Los grupos alquilo sustituidos también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a un átomo/átomos de carbono o hidrógeno está(n) sustituido(s) por un enlace de orden superior (por ejemplo, un doble o triple enlace) a un heteroátomo tal como oxígeno en grupos oxo, carbonilo, carboxilo y éster; nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. Los grupos alquilo sustituidos incluyen además

grupos alquilo en los que uno o más enlaces a un átomo/átomos de carbono o hidrógeno está(n) sustituido(s) por un enlace a un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo. Los grupos alquilo sustituidos preferidos incluyen, entre otros, grupos alquilo en los que uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno está(n) sustituido(s) por uno o más enlaces a un grupo flúor, cloro o bromo. 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 que uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno está(n) sustituido(s) por un enlace a un átomo de oxígeno de modo que el grupo alquilo sustituido contienen un grupo hidroxilo, alcoxilo o ariloxilo. Otros grupos alquilo sustituidos preferidos incluyen grupos alquilo que tienen una amina, o un grupo alquilamina, dialquilamina, arilamina, (alquil)(aril)amina, diarilamina, heterocicilamina, diheterocicilamina, (alquil)(heterocicil)amina o (aril)(heterocicil)amina sustituido o no sustituido. Todavía otros grupos alquilo sustituidos preferidos incluyen aquellos en los que uno o más enlaces a un átomo/átomos de carbono o hidrógeno está(n) sustituido(s) por un enlace a un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo. Ejemplos de alquilo sustituido son: $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{=O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$. Ejemplos de sustituyentes de alquilo sustituido son: $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{=O})\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{=O})\text{OCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, halo.

“Alquenilo sustituido” tiene el mismo significado con respecto a grupos alquenilo que los grupos alquilo sustituidos tenían con respecto a grupos alquilo no sustituidos. Un grupo alquenilo sustituido incluye grupos alquenilo en los que un átomo distinto de carbono o distinto de hidrógeno está unido a un carbono unido por un doble enlace a otro carbono y aquellos en los que uno de los átomos distintos de carbono o distintos de hidrógeno está unido a un carbono no implicado en un doble enlace a otro carbono.

“Alquinilo sustituido” tiene el mismo significado con respecto a grupos alquinilo que los grupos alquilo sustituidos tenían con respecto a grupos alquilo no sustituidos. Un grupo alquinilo sustituido incluye grupos alquinilo en los que un átomo distinto de carbono o distinto de hidrógeno está unido a un carbono unido por un triple enlace a otro carbono y aquellos en los que un átomo distinto de carbono o distinto de hidrógeno está unido a un carbono no implicado en un triple enlace a otro carbono.

“Alcoxilo” se refiere a RO- en el que R es alquilo. Los ejemplos representativos de grupos alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, t-butoxilo, trifluorometoxilo, y similares.

“Halógeno” o “halo” se refiere a grupos cloro, bromo, flúor y yodo. El término “haloalquilo” se refiere a un radical alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término “haloalcoxilo” se refiere a un radical alcoxilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

“Amino” se refiere, en el presente documento, al grupo $-\text{NH}_2$. El término “alquilamino” se refiere, en el presente documento, al grupo $-\text{NRR}'$ en el que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo. El término “arilamino” se refiere, en el presente documento, al grupo $-\text{NRR}'$ en el que R es arilo y R' es hidrógeno, alquilo o arilo. El término “aralquilamino” se refiere, en el presente documento, al grupo $-\text{NRR}'$ en el que R es aralquilo y R' es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo.

“Alcoxialquilo” se refiere al grupo $-\text{alq}_1\text{-O-alq}_2$ en el que alq_1 es alquilo o alquenilo, y alq_2 es alquilo o alquenilo. El término “ariloxialquilo” se refiere al grupo $-\text{alquil-O-arilo}$. El término “aralcoxialquilo” se refiere al grupo $-\text{alquilenil-O-aralquilo}$.

“Alcoxialquilamino” se refiere, en el presente documento, al grupo $-\text{NR}(\text{alcoxialquilo})$, en el que R es normalmente hidrógeno, aralquilo o alquilo.

“Aminocarbonilo” se refiere, en el presente documento, al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}_2$. “Aminocarbonilo sustituido” se refiere, en el presente documento, al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{-NRR}'$ en el que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo. El término “arilaminocarbonilo” se refiere, en el presente documento, al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{-NRR}'$ en el que R es arilo y R' es hidrógeno, alquilo o arilo. “Aralquilaminocarbonilo” se refiere, en el presente documento, al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{-NRR}'$ en el que R es aralquilo y R' es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo.

“Aminosulfonilo” se refiere, en el presente documento, al grupo $-\text{S}(\text{O})_2\text{-NH}_2$. “Aminosulfonilo sustituido” se refiere, en el presente documento, al grupo $-\text{S}(\text{O})_2\text{-NRR}'$ en el que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo. El término “aralquilaminosulfonilarilo” se refiere, en el presente documento, al grupo $-\text{aril-S}(\text{O})_2\text{-NH-aralquilo}$.

“Carbonilo” se refiere al grupo divalente $-\text{C}(\text{O})-$.

“Carboniloxilo” se refiere generalmente al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{-O}$. Tales grupos incluyen ésteres, $-\text{C}(\text{O})\text{-O-R}$, en el que R es alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo. El término “carboniloxicicloalquilo” se refiere generalmente en el presente documento tanto a un “carboniloxicarbocicloalquilo” como a un “carboniloxiheterocicloalquilo”, es decir, en los que R

es un carbocicloalquilo o heterocicloalquilo, respectivamente. El término "arilcarboniloxilo" se refiere, en el presente documento, al grupo $-C(O)-O$ -arilo, en el que arilo es un carbocicloarilo o heterocicloarilo mono o policíclico. El término "aralquilcarboniloxilo" se refiere, en el presente documento, al grupo $-C(O)-O$ -aralquilo.

5 "Sulfonilo" se refiere, en el presente documento, al grupo $-SO_2$ -. "Alquilsulfonilo" se refiere a un sulfonilo sustituido de la estructura $-SO_2R$ en la que R es alquilo. Los grupos alquilsulfonilo empleados en compuestos de la presente invención son normalmente grupos alquilsulfonilo que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono en su estructura principal. Por tanto, los grupos alquilsulfonilo típicos empleados en compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, metilsulfonilo (es decir, en el que R es metilo), etilsulfonilo (es decir, en el que R es etilo), propilsulfonilo (es decir, en el que R es propilo), y similares. El término "arilsulfonilo" se refiere, en el presente documento, al grupo $-SO_2$ -arilo. El término "aralquilsulfonilo" se refiere, en el presente documento, al grupo $-SO_2$ -aralquilo. El término "sulfonamido" se refiere, en el presente documento, a $-SO_2NH_2$.

15 "Carbonilamino" se refiere al grupo divalente $-NH-C(O)-$ en el que el átomo de hidrógeno del nitrógeno de amida del grupo carbonilamino puede ser grupo alquilo, arilo o aralquilo sustituido. Tales grupos incluyen restos tales como ésteres de carbamato ($-NH-C(O)-O-R$) y amidas $-NH-C(O)-R$, en el que R es un alquilo, cicloalquilo o arilo o aralquilo de cadena lineal o ramificada. El término "alquilcarbonilamino" se refiere a alquilcarbonilamino en el que R es alquilo que tiene desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono en su estructura principal. El término "arilcarbonilamino" se refiere a grupo $-NH-C(O)-R$ en el que R es un arilo. De manera similar, el término "aralquilcarbonilamino" se refiere a carbonilamino en el que R es aralquilo.

20 "Guanidino" o "guanidilo" se refiere a restos derivados de guanidina, $H_2N-C(=NH)-NH_2$. Tales restos incluyen los unidos al átomo de nitrógeno que porta el doble enlace formal (la posición "2" de la guanidina, por ejemplo, diaminometilenamino, $(H_2N)_2C=NH$ -) y los unidos a cualquiera de los átomos de nitrógeno que portan un enlace sencillo formal (las posiciones "1" y/o "3" de la guanidina, por ejemplo, $H_2N-C(=NH)-NH$ -). Los átomos de hidrógeno en cualquiera de los nitrógenos pueden sustituirse por un sustituyente adecuado, tal como alquilo, arilo o aralquilo.

25 "Amidino" se refiere a los restos $R-C(=N)-NR'$ (estando el radical en el nitrógeno "N") y $R(NR')C=N$ - (estando el radical en el nitrógeno " N^{2+} "), en el que R y R' pueden ser hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo.

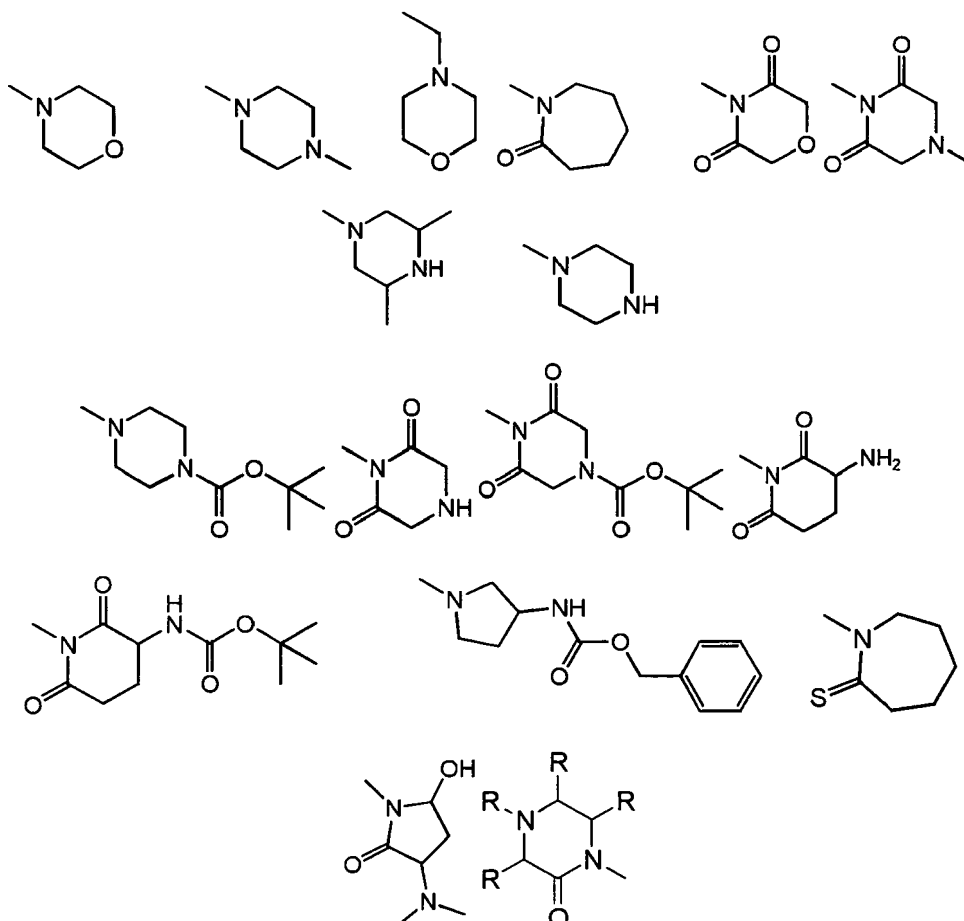
30 "Cicloalquilo" se refiere a un sustituyente de alquilo mono o policíclico, heterocíclico o carbocíclico. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo y tales anillos sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal o ramificada tal como se definió anteriormente. Los sustituyentes de cicloalquilo típicos tienen desde 3 hasta 8 átomos de estructura principal (es decir, de anillo) en los que cada átomo de estructura principal es o bien carbono o bien un heteroátomo. El término "heterocicloalquilo" se refiere en el presente documento a sustituyentes de cicloalquilo que tienen desde 1 hasta 5, y más normalmente desde 1 hasta 4 heteroátomos en la estructura de anillo. Los heteroátomos adecuados empleados en compuestos de la presente invención son nitrógeno, oxígeno y azufre. Los restos heterocicloalquilo representativos incluyen, por ejemplo, morfolino, piperazinilo, piperadinilo, y similares. Grupos carbocicloalquilo son grupos cicloalquilo en los que todos los átomos del anillo son carbono. Cuando se usa junto con sustituyentes de cicloalquilo, el término "policíclico" se refiere en el presente documento a estructuras cíclicas de alquilo condensadas y no condensadas.

35 "Heterociclo sustituido", "grupo heterocíclico", "heterociclo" o "heterociclilo", tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier anillo de 3 ó 4 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre o un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre; en los que el anillo de 5 miembros tiene 0-2 dobles enlaces y el anillo de 6 miembros tiene 0-3 dobles enlaces; en los que el átomo de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados; en los que los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente cuaternizados; e incluyendo cualquier grupo bicclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está condensado con un anillo de benceno u otro anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros independientemente definido anteriormente. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a: anillo de 3 a 8 miembros saturados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno tales como, pero sin limitarse a, pirrolilo, dihidropiridilo, pirimidilo, pirazinilo, tetrazolilo, (por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo); grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno tales como, pero sin limitarse a, isoindolilo, indolinilo, indolizínilo, quinolilo, indazolilo; anillos de 3 a 8 miembros insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero sin limitarse a, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo); anillos de 3 a 8 miembros saturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero sin limitarse a, morfolinilo; grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo (por ejemplo, 2H-1,4-benzoxazinilo); anillos de 3 a 8 miembros insaturados que contienen de 1 a 3 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero sin limitarse a, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2-tiadiazolilo); anillos de 3 a 8 miembros saturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero sin limitarse a, tiazolodínilo; anillos de 3 a 8 miembros saturados e insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre tales como, pero sin limitarse a, dihidroditiénilo, dihidroditiénilo, tetrahidrotiofeno, tetra-hidrotiopirano; anillos heterocíclicos

condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero sin limitarse a, benzotiadiazolilo, benzotiazinilo (por ejemplo, 2H-1,4-benzotiazinilo), dihidrobenzotiazinilo (por ejemplo, 2H-3,4-dihidrobenzotiazinilo), anillos de 3 a 8 miembros insaturados que contienen átomos de oxígeno tales como, pero sin limitarse a furilo; anillos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno tales como benzodioxoilo (por ejemplo, 1,3-benzodioxoilo); anillos de 3 a 8 miembros insaturados que contiene un átomo de oxígeno y de 1 a 2 átomos de azufre tales como, pero sin limitarse a, dihidrooxatienilo; anillos de 3 a 8 miembros saturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 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 benzoditienilo; y anillos heterocíclicos condensados insaturados que contienen un átomo de oxígeno y de 1 a 2 átomos de oxígeno tales como benzoxatienilo. Los heterociclos preferidos incluyen, por ejemplo: diazapinilo, pirrilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazoilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, piperidinilo, pirazinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, azetidino, N-metilazetidino, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tienilo, triazolilo y benzotienilo. Los grupos heterociclilo también incluyen los descritos anteriormente en los que uno o más átomos de S en el anillo están unidos por un doble enlace a uno o dos átomos de oxígeno (sulfóxidos y sulfonas). Por ejemplo, los grupos heterociclilo incluyen tetrahidrotiofeno, óxido de tetrahidrotiofeno y 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno. Los grupos heterociclilo preferidos contienen 5 ó 6 miembros de anillo. Los grupos heterociclilo más preferidos incluyen piperazina, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tiomorfolina, homopiperazina, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, quinuclidina y tetrahidrofurano.

Los restos heterocíclicos pueden estar no sustituidos o monosustituidos o disustituidos con diversos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halo, oxo (C=O), alquilimino (RN=, en el que R es grupo alquilo o alcoxilo), amino, alquilamino, dialquilamino, acilaminoalquilo, alcoxilo, tioalcoxilo, polialcoxilo, alquilo, cicloalquilo o haloalquilo. "Heterociclilo no sustituido" incluye anillos heterocíclicos condensados tales como bencimidazolilo, no incluye que grupos heterociclilo que tienen otros grupos tales como grupos alquilo o halo unidos a uno de los miembros de anillo como compuestos tales como 2-metilbencimidazolilo sean grupos heterociclilo sustituidos.

Los grupos heterocíclicos pueden estar unidos en diversas posiciones tal como resultará evidente para los expertos en las técnicas de química orgánica y médica junto con la descripción en el presente documento.



en los que R es H o un sustituyente heterocíclico, tal como se describe en el presente documento.

Los heterociclos representativos incluyen, por ejemplo, imidazolilo, piridilo, piperazinilo, azetidino, tiazolilo, furanilo, triazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, indolilo, naftiridinilo, indazolilo y quinolizínulo.

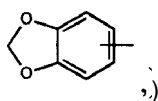
5 "Ariilo" se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y policíclicos opcionalmente sustituidos que tienen desde 3 hasta 14 átomos de carbono o heteroátomos de estructura principal, e incluyen tanto grupos ariilo carbocíclicos como grupos ariilo heterocíclicos. El término se refiere a, pero no se limita a, grupos tales como fenilo, bifenilo, antraceno, naftenilo a modo de ejemplo. Grupos ariilo carbocíclicos son grupos en los que todos los átomos de anillo en el anillo aromático son carbono. El término "heteroarilo" se refiere en el presente documento a grupos ariilo que tienen desde 10 1 hasta 4 heteroátomos como átomos de anillo en un anillo aromático siendo el resto de los átomos de anillo átomos de carbono.

"Ariilo no sustituido" incluye grupos que contienen anillos condensados tales como naftaleno. No incluye grupos ariilo que tienen otros grupos tales como grupos alquilo o halo unidos a uno de los miembros del anillo, ya que grupos ariilo tales como toliilo se considera en el presente documento que son grupos ariilo sustituidos tal como se describe a 15 continuación. Un grupo ariilo no sustituido preferido es fenilo. Sin embargo, los grupos ariilo no sustituidos pueden unirse a uno o más átomos de carbono, átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno y/o átomos de azufre en el compuesto original.

"Grupo ariilo sustituido" tiene el mismo significado con respecto a grupos ariilo no sustituidos que los grupos alquilo sustituidos tenían con respecto a grupos alquilo no sustituidos. Sin embargo, un grupo ariilo sustituido también 20 incluye grupos ariilo en los que uno de los carbonos aromáticos está unido a uno de los átomos distintos de carbono o distintos de hidrógeno descritos anteriormente y también incluye grupos ariilo en los que uno o más carbonos aromáticos del grupo ariilo están unidos a un grupo alquilo, alqueno o alquino sustituido y/o no sustituido tal como se definió en el presente documento. Esto incluye disposiciones de unión en los que dos átomos de carbono de un grupo ariilo están unidos a dos átomos de un alquilo grupo, alqueno o alquino para definir un sistema de anillos 25 condensados (por ejemplo, dihidronaftilo o tetrahidronaftilo). Por tanto, la expresión "ariilo sustituido" incluye, pero no se limita a toliilo e hidroxifenilo entre otros.

"Heteroarilo sustituido" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo heteroarilo tal como se definió en el presente documento sustituido por la sustitución independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno en el mismo por Cl, Br, F, I, -OH, -CN, alquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ sustituido con ariilo, haloalquilo, tioalcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, nitro, carboxaldehído, carboxilo, alcoxicarbonilo y carboxamida. Además, cualquier sustituyente puede ser un grupo ariilo, heteroarilo o heterocicloalquilo. 30

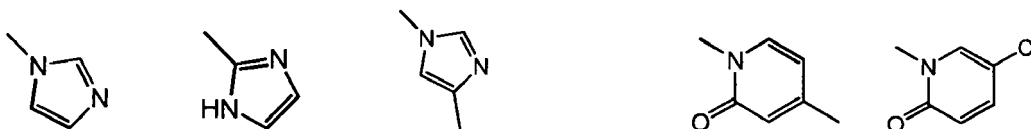
Cuando se usa junto con sustituyentes de ariilo, el término "ariilo policíclico" se refiere, en el presente documento, a estructuras cíclicas condensadas y no condensadas en las que al menos una estructura cíclica es aromática, tal como, por ejemplo, benzodioxol (que tiene una estructura heterocíclica condensada a un grupo fenilo, es decir

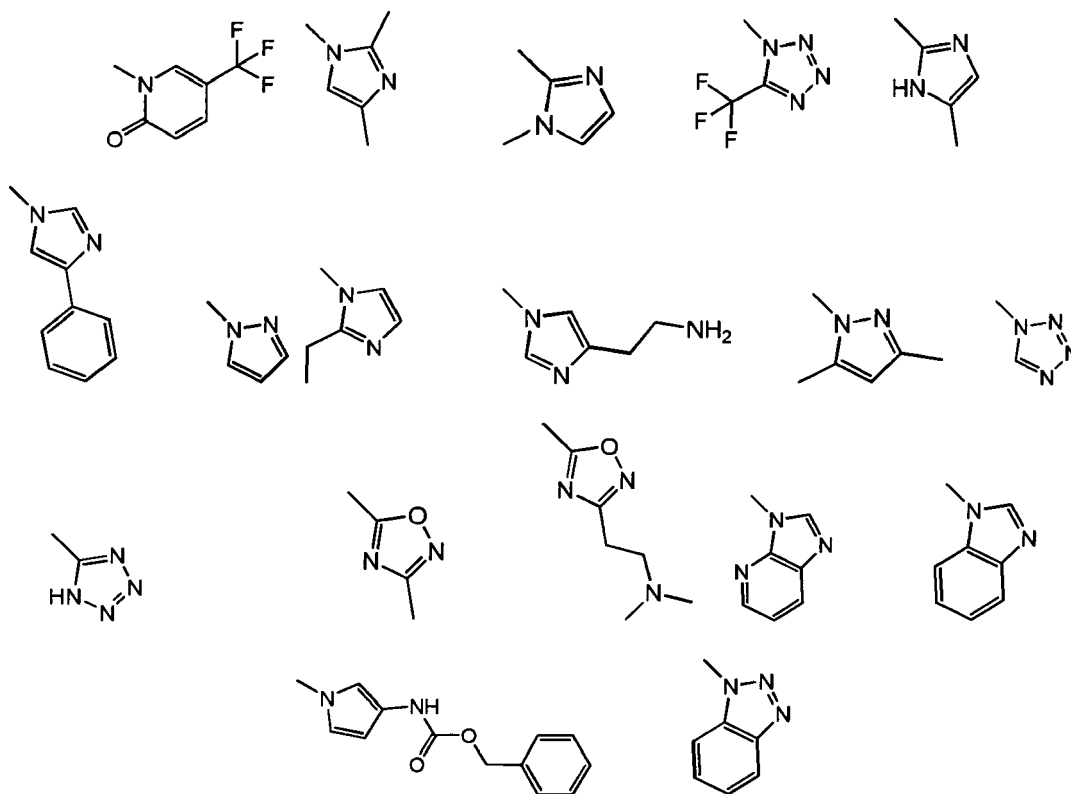


naftilo, y similares. Los restos ariilo o heteroarilo a modo de ejemplo empleados como sustituyentes en compuestos de la presente invención incluyen fenilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, triazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, purinilo, naftilo, benzotiazolilo, benzopiridilo y bencimidazolilo, y similares.

40 "Aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo ariilo. Normalmente, los grupos aralquilo empleados en compuestos de la presente invención tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono incorporados dentro de la parte de alquilo del grupo aralquilo. Los grupos aralquilo adecuados empleados en compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, bencilo, picolilo, y similares.

45 Los grupos heteroarilo representativos incluyen, por ejemplo, los mostrados a continuación. Estos grupos heteroarilo pueden estar sustituidos adicionalmente y pueden unirse en diversas posiciones tal como resultará evidente para los expertos en las técnicas de química orgánica y médica junto con la descripción en el presente documento.





- 5 Los heteroarilos representativos incluyen, por ejemplo, imidazolilo, piridilo, tiazolilo, triazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo y benzoxazolilo.

“Biarilo” se refiere a un grupo o sustituyente al que están unidos dos grupos arilo, que no están condensados entre sí. Los compuestos de biarilo a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, fenilbenceno, difenildiazeno, 4-metil-10 fenilbenceno, fenoxibenceno, (2-feniletinil)benceno, difenilcetona, (4-fenilbuta-1,3-diinil)benceno, fenilbencilamina, (fenilmetoxi)benceno, y similares. Los grupos biarilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen: 2-(fenilamino)-N-[4-(2-feniletinil)-fenil]acetamida, 1,4-difenilbenceno, N-[4-(2-feniletinil)fenil]-2-[bencil-amino]-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-metil-propil)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-amino-etil)-[4-(2-feniletinil)fenil]carboxamida, 15 2-[(4-fluorofenil)metil]-amino)-N-[4-(2-feniletinil)fenil]acetamida, 2-[(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-(etilmetil-amino)-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-(dimetil-amino)-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-4(1-carbamoil-2-hidroxiopropil)[4-(4-fenilbuta-1,3-diinil)fenil]-fenil-carbox-amida, N-[4-(2-feniletinil)fenil]propanamida, 4-metoxifenil fenil cetona, fenil-N-benzamida, (terc-butoxi)-N-[(4-fenilfenil)-metil]-carboxamida, ácido 2-(3-fenil-25 fenoxi)etanohidroxámico, propanoato de 3-fenilfenilo, 1-(4-etoxifenil)-4-metoxibenceno y [4-(2-feniletinil)fenil]pirrol.

“Heteroarilarilo” se refiere a un grupo biarilo en el que uno de los grupos arilo es un grupo heteroarilo. Los grupos heteroarilarilo a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, 2-fenilpiridina, fenilpirrol, 3-(2-feniletinil)piridina, fenilpirazol, 5-(2-feniletinil)-1,3-dihidropirimidin-2,4-diona, 4-fenil-1,2,3-tiadiazol, 2-(2-feniletinil)pirazina, 2-feniltiofeno, fenilimidazol, 3-(2-piperazinil-fenil)-furano, 3-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirrol, y similares. Los grupos heteroarilarilo 30 opcionalmente sustituidos preferidos incluyen: 5-(2-feniletinil)pirimidin-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-metil-tio-1-(2-tienil)benceno, 2-(3-nitrofenil)tiofeno, (terc-butoxi)-N-[(5-fenil(3-piridil)metil]carboxamida, hidroxi-N-[(5-fenil(3-piridil)metil]-amida, 2-(fenil-metil)piridina y bencilimidazol.

“Heteroarilheteroarilo” se refiere a un grupo biarilo en el que ambos grupos arilo son un grupo heteroarilo. Los grupos heteroarilheteroarilo a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, 3-piridilimidazol, 2-imidazolilpirazina, y

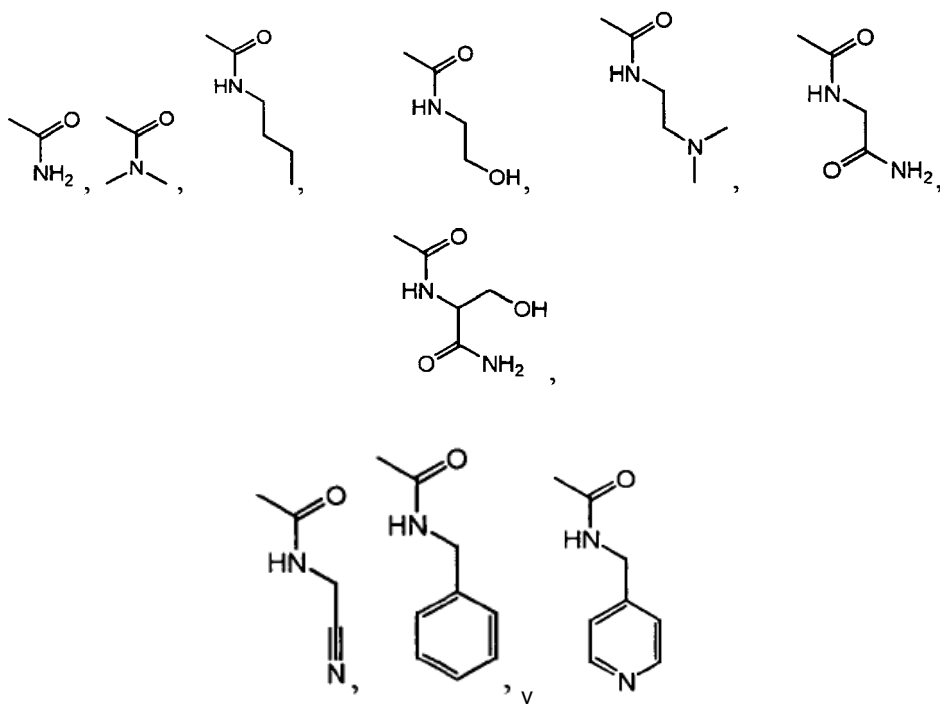
similares. Los grupos heteroarilheteroarilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen: 2-(4-piperazinil-3-piridil)furano, dietil-(3-pirazin-2-il(4-piridil))amina y dimetil{2-[2-(5-metilpirazin-2-il)etiniil](4-piridil)}amina.

“Opcionalmente sustituido” o “sustituido” se refiere a la sustitución de hidrógeno por uno o más radicales monovalentes o divalentes. Los grupos de sustitución adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, nitro, amino, imino, ciano, halo, tio, sulfonilo, tioamido, amidino, imidino, oxo, oxamidino, metoxamidino, imidino, guanidino, sulfonamido, carboxilo, formilo, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alquilamino, haloalquilamino, alcoxilo, haloalcoxilo, alcoxi-alquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroaralquil-carbonilo, alquiltio, aminoalquilo, cianoalquilo, arilo, bencilo, piridilo, pirazolilo, pirrol, tiofeno, imidazolilo, y similares.

El grupo de sustitución puede estar sustituido por sí mismo. El grupo sustituido en el grupo de sustitución puede ser carboxilo, halo, nitro, amino, ciano, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, aminocarbonilo, -SR, tioamido, -SO₃H, -SO₂R o cicloalquilo, en los que R es normalmente hidrógeno, hidroxilo o alquilo.

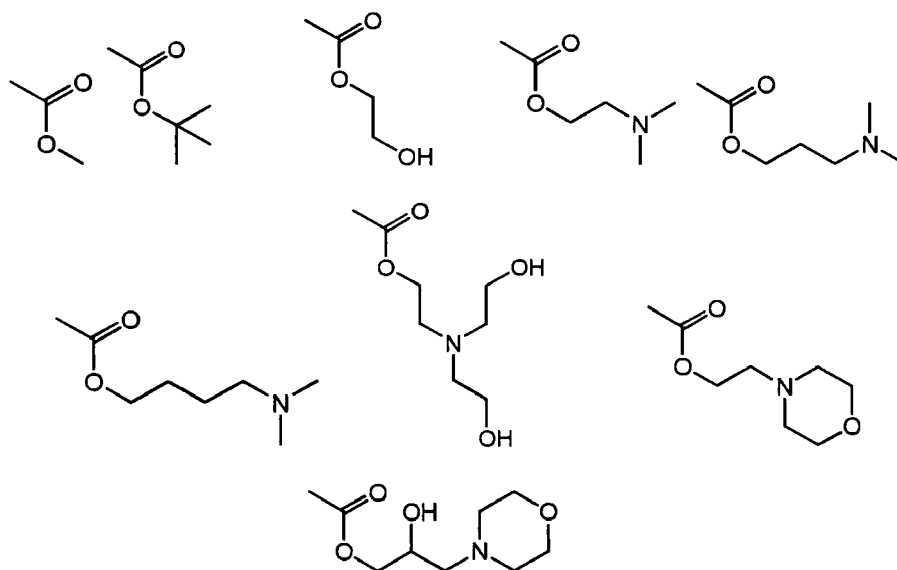
Cuando el sustituyente sustituido incluye un grupo de cadena lineal, la sustitución puede producirse o bien dentro de la cadena (por ejemplo, 2-hidroxi-propilo, 2-aminobutilo, y similares) o bien en el extremo terminal de la cadena (por ejemplo, 2-hidroxi-etilo, 3-cianopropilo, y similares). Los sustituyentes sustituidos pueden ser disposiciones de cadena lineal, ramificadas o cíclicas de átomos de carbono o heteroátomos unidos covalentemente.

Los grupos aminocarbonilo sustituidos representativos incluyen, por ejemplo, los mostrados a continuación. Estos pueden estar sustituidos adicionalmente por grupos heterociclilo y grupos heteroarilo tal como resultará evidente para los expertos en las técnicas de química orgánica y médica junto con la descripción en el presente documento. Los grupos aminocarbonilo preferidos incluyen: N-(2-cianoetil)carboxamida, N-(3-metoxipropil)carboxamida, N-ciclopropilcarboxamida, N-(2-hidroxi-isopropil)carboxamida, 2-carbonilamino-3-hidroxi-propanoato de metilo, 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-hidroxipirrolidin-2-il)carboxamida, N-[2-(2-hidroxietoxi)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-iletal)carboxamida, N-[3-(2-oxopirrolidinil)propil]carboxamida, 4-metil-2-oxopiperazincarbaldehído, 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)pirrolidincarbaldehído, N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]carboxamida, 2,2,2-trifluoro-N-(1-formilpirrolidin-3-il)acetamida,



Los grupos alcoxycarbonilo sustituidos representativos incluyen, por ejemplo, los mostrados a continuación. Estos grupos alcoxycarbonilo pueden estar sustituidos adicionalmente tal como resultará evidente para los expertos en las técnicas de química orgánica y médica junto con la descripción en el presente documento.

Los grupos alcoxycarbonilo sustituidos representativos incluyen, por ejemplo, los mostrados a continuación. Estos grupos alcoxycarbonilo pueden estar sustituidos adicionalmente tal como resultará evidente para los expertos en las técnicas de química orgánica y médica junto con la descripción en el presente documento.



5

El término "protegido" con respecto a grupos hidroxilo, grupos amina y grupos sulfhidrilo se refiere a formas de estas funcionalidades que están protegidas de la reacción no deseada con un grupo protector conocido por los expertos en la técnica tal como los indicados en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, (3ª edición, 1999) que puede añadirse o eliminarse usando los procedimientos indicados en ese documento. Los ejemplos de grupos hidroxilo protegidos incluyen, pero no se limitan a, silil éteres tales como los obtenidos mediante la reacción de un grupo hidroxilo con un reactivo tal como, pero sin limitarse a, t-butildimetil-clorosilano, trimetilclorosilano, triisopropilclorosilano, trietilclorosilano; metil y etil éteres sustituidos tales como, pero sin limitarse a, metoximetil éter, metiltiometil éter, benciloximetil éter, t-butoximetil éter, 2-metoxietoximetil éter, tetrahidropiranyl éteres, 1-etoxietil éter, alil éter, bencil éter; ésteres tales como, pero sin limitarse a, formiato de benzoilo, formiato, acetato, tricloroacetato y trifluoroacetato. Los ejemplos de grupos de amina protegidos incluyen, pero no se limitan a, amidas tales como, formamida, acetamida, trifluoroacetamida y benzamida; imidas, tales como ftalimida y ditiosuccinimida; y otros. Los ejemplos de grupos sulfhidrilo protegidos incluyen, pero no se limitan a, tioéteres tales como S-bencil tioéter y S-4-picolil tioéter; derivados de S-metilo sustituidos tales como acetales de hemitio, ditio y aminotio; y otros.

10

15

20

"Grupo protector de carboxilo" se refiere a un grupo carbonilo que se ha esterificado con uno de los grupos éster protectores de ácido carboxílico comúnmente usados empleados para bloquear o proteger la función ácido carboxílico mientras se llevan a cabo reacciones que implican otros sitios funcionales del compuesto. Además, un grupo protector de carboxilo puede unirse a un soporte sólido mediante lo cual el compuesto permanece conectado al soporte sólido como carboxilato hasta que se escinde mediante métodos hidrolíticos para liberar el correspondiente ácido libre. Los grupos protectores de carboxilo representativos incluyen, por ejemplo, ésteres de alquilo, amidas secundarias y similares.

25

30

35

40

Determinados compuestos de la invención comprenden átomos de carbono sustituidos asimétricamente. Tales átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden dar como resultado los compuestos de la invención que comprenden mezclas de estereoisómeros en un átomo de carbono sustituido asimétricamente o un estereoisómero individual particular. Como resultado, se incluyen en la presente invención mezclas racémicas, mezclas de diastereómeros, así como diastereómeros individuales de los compuestos de la invención. Los términos configuración "S" y "R", tal como se usan en el presente documento, son tal como se definen por la IUPAC 1974 "RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY", *Pure Appl. Chem.* 45:13-30, 1976. Los términos α y β se emplean para posiciones de anillo de compuestos cíclicos. El lado α del plano de referencia es el lado en el que se encuentra el sustituyente preferido en la posición de numeración más baja. A los sustituyentes que se encuentran en el lado opuesto del plano de referencia se les asigna el descriptor β . Debe indicarse que este uso difiere del de compuestos originales estéricos cíclicos, en los que " α " significa "por debajo del plano" e indica configuración absoluta. Los términos configuración α y β , tal como se usan en el presente documento, se definen por la "Chemical Abstracts Index Guide", apéndice IV, párrafo 203, 1987.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de metales alcalinotérreos o ácidos no tóxicas de los compuestos de pirimidina de la invención. Estas sales pueden

prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de pirimidina, o haciendo reaccionar por separado las funciones de base o ácido con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado, respectivamente. Las sales representativas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, 5 ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con tales agentes como haluros de alquilo, tales como 10 cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De este modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido hidrobórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido 15 fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico, ácido cítrico, y aminoácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico.

Pueden prepararse sales de adición básicas *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de pirimidina, o por separado haciendo reaccionar restos de ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco, o una amina 20 primaria, secundaria o terciaria orgánica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos, incluyendo, pero sin limitarse a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, piridina, picolina, trietanolamina y 25 similares, y aminoácidos básicos tales como arginina, lisina y ornitina.

Tal como se usa en el presente documento, el término “éster farmacéuticamente aceptable” se refiere a ésteres que de hidrolizan *in vivo* e incluyen los que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano dejando el compuesto original o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóico, alquenoico, cicloalcanóico y 30 alcanodioico, en los que cada resto alquilo o alquenoilo ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de ésteres particulares incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

Los compuestos de la invención pueden proporcionarse como profármacos farmacéuticamente aceptables. El término “profármacos farmacéuticamente aceptables” tal como se usa en el presente documento se refiere a los profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del buen juicio médico, 40 adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, acordes con una razón beneficio/riesgo razonable y eficaces para su uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término “profármaco” se refiere a compuestos que se transforman fácilmente *in vivo* produciendo el compuesto original de la fórmula anterior, por ejemplo mediante hidrólisis en sangre. Se proporciona una discusión concienzuda en Higuchi, T., y V. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, A.C.S. Symposium Series 14, y en “Bioreversible Carriers in Drug Design”, en Edward B. Roche (ed.), American Pharmaceutical Association, Pergamon Press, 1987. 45

“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 o el empeoramiento adicional de estos síntomas, o prevención o profilaxis de la enfermedad o el trastorno. Por ejemplo, dentro del contexto de tratamiento de pacientes que necesitan un inhibidor de PI3K, el tratamiento satisfactorio puede incluir una reducción en la proliferación de capilares que irrigan un tejido tumoral o enfermo, un alivio de los síntomas relacionados con un crecimiento canceroso o tumor, proliferación de capilares o tejido enfermo, una detención de la proliferación capilar, o una detención de la progresión de una enfermedad tal como cáncer o del crecimiento de células cancerosas. El tratamiento también puede incluir administrar las formulaciones farmacéuticas de la presente invención en combinación con otras terapias. Por 55 ejemplo, los compuestos y formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse antes, durante o después de un procedimiento quirúrgico y/o una terapia de radiación. Los compuestos de la invención también pueden administrarse junto con otros fármacos anticancerígenos incluyendo los usados en la terapia antisentido y génica.

Tal como se usa en el presente documento, “limitar”, “tratar” y “tratamiento” son términos intercambiables como lo

son “que limita” y “que trata” y, tal como se usa en el presente documento, incluyen tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo o el acto de proporcionar tratamiento preventivo o paliativo.

El término “trastorno mediado por PI3K” se refiere a un trastorno que puede tratarse de manera beneficiosa mediante la inhibición de PI3K.

- 5 El término “enfermedades proliferativas celulares” se refiere a enfermedades que incluyen, por ejemplo, cáncer, tumor, hiperplasia, reestenosis, hipertrofia cardíaca, trastorno inmunitario e inflamación.

El término “cáncer” se refiere a enfermedades cancerosas que pueden tratarse de manera beneficiosa mediante la inhibición de PI3K, incluyendo, por ejemplo cáncer de pulmón y bronquios; de próstata; de mama; de páncreas; de colon y recto; de tiroides; de hígado y conducto biliar intrahepático; hepatocelular; gástrico; glioma/glioblastoma; endometrial; melanoma; de riñón y pelvis renal; de vejiga urinaria; de cuerpo uterino; de cuello uterino; de ovario; mieloma múltiple; de esófago; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; de cerebro; de cavidad oral y faringe; de laringe; de intestino delgado; linfoma no Hodgkin; melanoma; y adenoma veloso de colon.

15 Los inhibidores de PI3K de esta invención, tal como se describe en el presente documento, pueden administrarse en forma de sales de adición de ácido. Las sales se forman convenientemente haciendo reaccionar un compuesto, si es básico, con un ácido adecuado, tal como se ha descrito anteriormente. Las sales se forman rápidamente con rendimientos elevados a temperaturas moderadas, y a menudo se preparan simplemente aislando el compuesto a partir de un lavado ácido adecuado como etapa final de la síntesis. El ácido que forma la sal se disuelve en un disolvente orgánico apropiado, o disolvente orgánico acuoso, tal como un alcohol, cetona o éster. Por otro lado, si el compuesto de esta invención se desea en forma de base libre, se aísla a partir de una etapa de lavado final básica, según la práctica habitual. Una técnica preferida para preparar clorhidratos es disolver la base libre en un disolvente adecuado y secar la disolución meticulosamente, como 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.

25 La invención también proporciona inhibidores de PI3K marcados isotópicamente, que son idénticos estructuralmente a los dados a conocer anteriormente, excepto por el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse 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, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Isótopos trititados, es decir, ^3H , y de carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención pueden prepararse generalmente llevando a cabo procedimientos conocidos o de referencia y sustituyendo reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente disponible fácilmente.

Los compuestos de fórmula I son útiles *in vitro* o *in vivo* en la inhibición del crecimiento de células cancerosas. Los compuestos pueden usarse junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa descrito en el presente documento formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en el presente documento, el término “portador farmacéuticamente aceptable” significa una formulación auxiliar o material de encapsulación, diluyente, carga líquida, semisólida o sólida, inerte, no tóxico de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico y disoluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y de perfume, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el juicio del formulador. Se describen otros excipientes farmacéuticamente aceptables

adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., Nueva Jersey, 1991, incorporado en el presente documento como referencia.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, por vía parenteral, por vía sublingual, mediante aerosolización o pulverización de inhalación, por vía rectal, por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía bucal o por vía tópica en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, según se desee. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral, tal como se usa en el presente documento, incluye inyecciones subcutáneas, técnicas de inyección intravenosa, intramuscular, intrasternal o de infusión.

Los métodos de formulación se conocen bien en la técnica y se dan a conocer, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19ª edición (1995). Las composiciones farmacéuticas para su uso en la presente invención pueden estar en forma de disoluciones o suspensiones líquidas estériles, no pirogénicas, cápsulas recubiertas, supositorios, polvos liofilizados, parches transdérmicos u otras formas conocidas en la técnica.

Pueden formularse preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles según la técnica conocida usando agentes humectantes o de dispersión y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-propanodiol o 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer, disolución de cloruro de sodio isotónica y U.S.P. Además, aceites fijos, estériles se emplean convencionalmente como medio de suspensión o disolvente. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables. Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar 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 escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma farmacéutica administrada por vía parenteral puede lograrse disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo de aceite. Se preparan formas de depósito inyectables formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólida. Dependiendo de la razón de fármaco con respecto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También pueden prepararse formulaciones de depósito inyectables atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones, que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiental pero líquidos a temperatura corporal y por tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, inerte tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes que retardan la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol acetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonitas, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes de tamponamiento.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de peso molecular alto y similares.

Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el/los principio(s) activo(s) solo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen ceras y sustancias poliméricas.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes tal como se indicó anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, como práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la preparación de comprimidos y otros adyuvantes para la preparación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el/los principio(s) activo(s) solo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen ceras y sustancias poliméricas.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, EtOAc, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y de perfume.

Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El principio activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que se requiera. También se contempla que las formulaciones oftálmicas, gotas óticas, y similares están dentro del alcance de esta invención.

Las pomadas, 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, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Las composiciones de la invención también pueden formularse para su administración como un aerosol líquido o polvo seco inhalable. Las formulaciones de aerosol líquido pueden nebulizarse predominantemente en tamaños de partícula que pueden administrarse a los bronquiolos terminales y respiratorios.

Las formulaciones aerosolizadas de la invención pueden administrarse usando un dispositivo que forma aerosol, tal como un nebulizador de chorro, de placa porosa vibratoria o ultrasónica, preferiblemente seleccionado para permitir la formación de partículas de aerosol que tienen un diámetro promedio de medio de masa predominantemente de entre 1 y 5 μm . Además, la formulación tiene preferiblemente fuerza iónica de osmolaridad y concentración de cloruro equilibradas, y el volumen más pequeño que puede aerosolizarse que puede administrar la dosis eficaz de los compuestos de la invención al sitio de la infección. Adicionalmente, la formulación aerosolizada preferiblemente no afecta negativamente a la funcionalidad de las vías respiratorias y no provoca efectos secundarios no deseados.

Los dispositivos de aerosolización adecuados para la administración de formulaciones de aerosol de la invención incluyen, por ejemplo, nebulizadores de chorro, de placa porosa vibratoria o ultrasónicos e inhaladores de polvo seco activados, que pueden nebulizar la formulación de la invención en tamaño de partícula de aerosol predominantemente en el intervalo de tamaño de desde 1-5 μm . Predominantemente en esta solicitud significa que al menos el 70% pero preferiblemente más del 90% de todas las partículas de aerosol generadas están dentro del intervalo de 1-5 μm . Un nebulizador de chorro funciona mediante presión de aire para romper una disolución líquida en gotas de aerosol. Los nebulizadores de placa porosa vibratoria funcionan usando un vacío sónico producido mediante una placa porosa que vibra rápidamente para extruir una gotita de disolvente a través de una placa porosa. Un nebulizador ultrasónico funciona mediante un cristal piezoeléctrico que corta un líquido en pequeñas gotitas de aerosol. Está disponible una variedad de dispositivos adecuados, incluyendo, por ejemplo, nebulizadores de placa

porosa vibratoria AERONEB y AERODOSE (AeroGen, Inc., Sunnyvale, California), nebulizadores SIDESTREAM (Medic-Aid Ltd., West Sussex, Inglaterra), nebulizadores de chorro PARI LC y PARI LC STAR (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia), y nebulizadores ultrasónicos AEROSONIC (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Alemania) y ULTRAAIRE (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois).

- 5 Los compuestos de la invención también pueden formularse para su uso como polvos y pulverizaciones tópicas 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 pulverizaciones pueden contener adicionalmente propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

10 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas farmacéuticas pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse o bien proporcionando una membrana de control de la velocidad o bien dispersando el compuesto en un gel o polimérica. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Tal como se conoce en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman mediante cristales líquidos hidratados mono o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido fisiológicamente aceptable y metabolizable, no tóxico que pueda formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Se conocen en la técnica métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott (ed.), "Methods in Cell Biology", volumen XIV, Academic Press, Nueva York, 1976, pág. 33 y siguientes.

25 Las cantidades eficaces de los compuestos de la invención incluyen generalmente cualquier cantidad suficiente para inhibir de manera detectable la actividad de PI3K mediante cualquiera de los ensayos descritos en el presente documento, mediante otros ensayos de actividad de PI3K conocidos por los expertos en la técnica, o detectando una inhibición o alivio de los síntomas de cáncer. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma farmacéutica individual variará dependiendo del huésped que va a tratarse y del modo de administración particular. Debe entenderse, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada puede determinarse fácilmente mediante experimentación rutinaria y está dentro de las habilidades y el juicio del médico habitual.

35 Cuando se usan compuestos de la presente invención en métodos de tratamiento de la presente invención, se reduce o impide el crecimiento tumoral en un paciente tal como un ser humano o mamífero inferior administrando al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, en tales cantidades y durante tal tiempo como sea necesario para lograr el resultado deseado. Por una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención quiere decirse una cantidad suficiente del compuesto para tratar el crecimiento tumoral, a una razón de beneficio/riesgo razonable que puede aplicarse a un tratamiento médico. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención los decidirá el médico encargado dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que está tratándose y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o al mismo tiempo con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

45 Para fines de la presente invención, una dosis terapéuticamente eficaz será generalmente una dosis diaria total administrada a un huésped en dosis individuales o divididas, puede ser en cantidades, por ejemplo, de desde 0,001 hasta 1000 mg/kg de peso corporal al día y más preferidas desde 1,0 hasta 30 mg/kg de peso corporal al día. Las composiciones unitarias de dosificación pueden contener tales cantidades de submúltiplos de las mismas para completar la dosis diaria. En general, los regímenes de tratamiento según la presente invención comprenden la administración a un paciente que necesita tal tratamiento de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 2000 mg del/de los compuesto(s) de esta invención por día en dosis individuales o múltiples.

55 En otro aspecto de la invención, se proporcionan kits que incluyen uno o más compuestos de la invención. Los kits representativos incluyen un compuesto inhibidor de PI3K de fórmula (I) y un prospecto u otro etiquetado que incluye instrucciones para tratar una enfermedad proliferativa celular administrando una cantidad inhibidora de PI3K del compuesto.

El término "kit" tal como se usa en el presente documento comprende un envase para contener las composiciones

farmacéuticas y también puede incluir envases divididos tales como botellas divididas o sobres de aluminio divididos. El envase puede ser de cualquier forma o conformación convencional tal como se conoce en la técnica que se prepara a partir de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o cartón, una botella o bote de vidrio o de plástico, una bolsa resellable (por ejemplo, para mantener una "recarga" de comprimidos para colocarlos en un envase diferente), o un envase de blíster con dosis individuales para extraer presionando del envase según un calendario terapéutico. El envase empleado puede depender de la forma farmacéutica exacta implicada, por ejemplo una caja de cartón convencional no se usaría generalmente para contener una suspensión líquida. Es viable que pueda usarse más de un envase juntos en un paquete individual para comercializar una forma farmacéutica individual. Por ejemplo, pueden contenerse comprimidos en una botella que a su vez se contiene dentro de una caja.

Un ejemplo de un kit de este tipo es el denominado envase de blíster. Los envases de blíster se conocen bien en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas unitarias (comprimidos, cápsulas, y similares). Los envases de blíster consisten generalmente en una hoja de material relativamente rígido cubierto con una lámina de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de envasado, se forman huecos en la lámina de plástico. Los huecos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas individuales que van a envasarse o pueden tener el tamaño y la forma para acomodar múltiples comprimidos y/o cápsulas que van a envasarse. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en los huecos por consiguiente y la hoja del material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico en la cara de la lámina opuesta a la dirección en la que se formaron los huecos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan individualmente o se sellan colectivamente, según se desee, en los huecos entre la lámina de plástico y la hoja. Preferiblemente la resistencia de la hoja es tal que los comprimidos o cápsulas pueden retirarse del envase de blíster aplicando manualmente presión sobre los huecos mediante lo cual se forma una abertura en la hoja en el lugar del hueco. El comprimido o la cápsula pueden retirarse entonces mediante dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar una tarjeta de registro escrita, siendo la tarjeta de registro escrita del tipo que contiene información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico otro profesional sanitario, o sujeto, por ejemplo, en forma de números junto a los comprimidos o cápsulas mediante lo cual los números se corresponden con los días del régimen en los que los comprimidos o las cápsulas así especificadas deberían ingerirse o una tarjeta que contiene el mismo tipo de información. Otro ejemplo de tal registro es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, tal como sigue "primera semana, lunes, martes", "segunda semana, lunes, martes,...". Otras variaciones de registros son fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un único comprimido o una cápsula o varios comprimidos o cápsulas que van a tomarse en un día dado. Cuando el kit contiene composiciones separadas, una dosis diaria de una o más composiciones del kit puede consistir en un comprimido o una cápsula mientras que una dosis diaria de otra una o más composiciones del kit puede consistir en varios comprimidos o cápsulas.

Otra realización específica de un kit es un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias una cada vez en el orden de su uso previsto. Preferiblemente, el dispensador está equipado con un registro, para facilitar adicionalmente el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de un registro de este tipo es un contador mecánico, que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de un registro de este tipo es una memoria de microchip alimentada por batería acoplada con un sistema de lectura de cristal líquido, o una señal de recuerdo audible que, por ejemplo, lea la fecha a la que se ha tomado la última dosis diaria y/o recuerda cuando tiene que tomarse la siguiente dosis.

Los kits de la presente invención también pueden comprender, además de un inhibidor de PI3K, uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales. Preferiblemente, el compuesto adicional es otro inhibidor de PIK3 u otro compuesto útil para tratar cáncer, angiogénesis o crecimiento tumoral. Los compuestos adicionales pueden administrarse en la misma forma farmacéutica que el inhibidor de PIK3 o en diferentes formas farmacéuticas. Asimismo, los compuestos adicionales pueden administrarse al mismo tiempo que el inhibidor de PIK3 o a diferentes tiempos.

La presente invención se entenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden limitar la presente invención.

Ejemplos

En referencia a los ejemplos a continuación, se sintetizaron compuestos de fórmula I usando los métodos descritos en el presente documento, u otros métodos, que se conocen en la técnica.

Se caracterizaron los compuestos y/o productos intermedios mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPCL) usando un sistema de cromatografía Waters Millenium con un módulo de separación 2695 (Milford, MA). Las columnas analíticas eran Alltima C-18 de fase inversa, 4,6 x 50 mm, flujo de 2,5 ml/min., de Alltech (Deerfield, IL). Se usó una elución en gradiente, empezando normalmente con el 5% de acetonitrilo/el 95% de agua y progresando hasta el 100% de acetonitrilo a lo largo de un periodo de 40 minutos. Todos los disolventes contenía ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA). Se detectaron los compuestos mediante absorción de luz ultravioleta (UV) o bien a

220 o bien a 254 nm. Los disolventes de HPLC eran de Burdick and Jackson (Muskegan, MI), o Fisher Scientific (Pittsburgh, PA). En algunos casos, se evaluó la pureza mediante cromatografía en capa fina (CCF) usando placas de gel de sílice con soporte de vidrio o de plástico, tales como, por ejemplo, hojas flexibles Baker-Flex Silica Gel 1B2-F. Se detectaron fácilmente los resultados de CCF visualmente bajo luz ultravioleta, o empleando vapor de yodo y otras técnicas de tinción diversas bien conocidas.

Se realizaron análisis de espectrometría de masas en uno de los dos instrumentos de CL-EM: un sistema de Waters (HPLC de Alliance HT y un espectrómetro de masas Micromass ZQ; columna: Eclipse XDB-C18, 2,1 x 50 mm; sistema de disolventes: el 5-95% (o el 35-95%, o el 65-95% o el 95-95%) de acetonitrilo en agua con TFA al 0,05%; velocidad de flujo de 0,8 ml/min.; intervalo de peso molecular de 200-1500; voltaje del cono de 20 V; temperatura de la columna de 40°C) o un sistema de Hewlett Packard (HPLC serie 1100; columna: Eclipse XDB-C18, 2,1 x 50 mm; sistema de disolventes: el 1-95% de acetonitrilo en agua con TFA al 0,05%; velocidad de flujo de 0,8 ml/min.; intervalo de peso molecular de 150-850; voltaje del cono de 50 V; temperatura de la columna de 30°C). Se notificaron todas las masas como las de los iones originales protonados.

Se realiza un análisis CG-EM en un instrumento de Hewlett Packard (cromatógrafo de gases de la serie HP6890 con un detector selectivo de masa 5973; volumen del inyector: 1 µl; temperatura de columna inicial: 50°C; temperatura de columna final: 250°C; tiempo de rampa: 20 minutos; velocidad del flujo del gas: 1 ml/min.; columna: el 5% de fenilmetilsiloxano, modelo n.º HP 190915-443, dimensiones: 30,0 m x 25 m x 0,25 m).

Se realizó análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) en algunos de los compuestos con un aparato de RMN Varian 300 MHz (Palo Alto, CA). La referencia del espectro era o bien TMS o bien el desplazamiento químico conocido del disolvente. Algunas muestras de compuesto se ejecutaron a temperaturas elevadas (por ejemplo, 75°C) para promover el aumento de la solubilidad de la muestra.

Se evaluó la pureza de algunos compuestos de la invención mediante análisis elemental (Desert Analytics, Tucson, AZ).

Se determinaron los puntos de fusión en un aparato Mel-Temp de Laboratory Devices (Holliston, MA).

Se llevaron a cabo separaciones preparativas usando un sistema de cromatografía Flash 40 y KP-Sil, 60A (Biotage, Charlottesville, VA), o mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando material de relleno de gel de sílice (malla de 230-400), o mediante HPLC usando una columna de fase inversa C-18, 2767 Sample Manager de Waters, 30X50 mm, flujo de 75 ml/min. Los disolventes típicos empleados para el sistema Flash 40 Biotage y la cromatografía en columna ultrarrápida eran diclorometano, metanol, acetato de etilo, hexano, acetona, amoniaco acuoso (o hidróxido de amonio) y trietilamina. Los disolventes típicos empleados para la HPLC de fase inversa eran concentraciones variables de acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1%.

Debe entenderse que los compuestos orgánicos según la invención pueden presentar el fenómeno de tautomerismo. Como las estructuras químicas de esta solicitud sólo pueden representar una de las posibles formas tautoméricas, debe entenderse que la invención abarca cualquier forma tautomérica de la estructura dibujada.

Se entiende que la invención no se limita a las realizaciones expuestas en el presente documento.

Abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
DIEA	diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol

MCPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
NBS	N-bromosuccinimida
NMP	N-metil-2-pirrolidona
TA	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano

Métodos generales para sintetizar compuestos inhibidores de PI3K

Se proporcionan métodos para preparar compuestos de fórmula I y/o II. Los métodos incluyen: hacer reaccionar una 4-halo-2-morfolinopirimidina con un grupo piridinilo o pirimidinilo sustituido que contiene un sustituyente de éster borónico reactivo, en presencia de un catalizador de paladio. En una realización, el grupo piridinilo o pirimidinilo sustituido que contiene un sustituyente de éster borónico reactivo tiene un grupo -NH₂ en posición para con respecto al éster borónico. En otra realización, el grupo piridinilo o pirimidinilo sustituido que contiene un sustituyente de éster borónico reactivo tiene un grupo -NH₂ en posición para con respecto al éster borónico y otro sustituyente que no es hidrógeno en posición orto con respecto al éster borónico. En determinadas realizaciones, el sustituyente que no es hidrógeno es -CF₃, -CN, -NH₂, halo o alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido.

En otra realización, el grupo 4-halo-2-morfolinopirimidina es un grupo 4-halo-6-heterociclil-2-morfolinopirimidina. En otra realización, el grupo 4-halo-2-morfolinopirimidina es un grupo 4-halo-6-heterocicliloxi-2-morfolinopirimidina. En otra realización, el grupo 4-halo-2-morfolinopirimidina es un grupo 4-halo-6-heteroarilamino-2-morfolinopirimidina. En otra realización, el grupo 4-halo-2-morfolinopirimidina es 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina.

En otra realización, el éster borónico de piridinilo es 4-(trifluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina. En otra realización, el catalizador de paladio es aducto de Pd(dppf)Cl₂-diclorometano.

En otra realización, el grupo 4-halo-6-heterociclil-2-morfolinopirimidina se prepara haciendo reaccionar un grupo heterociclilo con un grupo 4,6-dihalo-2-morfolinopirimidina. En otra realización, el grupo 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina se prepara haciendo reaccionar 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina con morfolina. En otra realización, el grupo 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina se prepara haciendo reaccionar 2-morfolinopirimidin-4,6-diol con POCl₃. En otra realización, el 2-morfolinopirimidin-4,6-diol se prepara haciendo reaccionar morfolin-4-carboxamida con malonato de dietilo en presencia de una base, tal como etóxido de sodio.

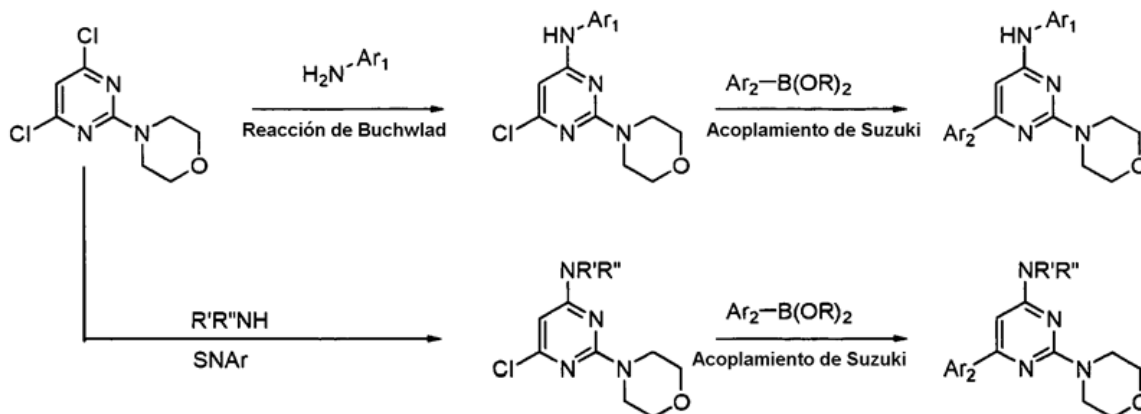
En otra realización, el grupo piridinilo o pirimidinilo sustituido que contiene un sustituyente de éster borónico reactivo se prepara haciendo reaccionar un grupo piridinilo o pirimidinilo sustituido que contiene un sustituyente de bromo con un diéster borónico, tal como 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano. En otra realización, el grupo piridinilo o pirimidinilo sustituido que contiene un sustituyente de bromo se prepara haciendo reaccionar el grupo piridinilo o pirimidinilo sustituido con N-bromosuccinimida (NBS).

Otra realización de la presente invención proporciona un método de preparación de una 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina que comprende hacer reaccionar morfolina con 2,4,6-tricloropirimidina en un disolvente adecuado. En una realización más particular, el disolvente es un disolvente aprótico polar. De manera todavía más particular el disolvente es THF. En otra realización más particular, se añade la 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina a lo largo de un periodo de al menos 10 minutos, o de al menos 20 minutos, o de 30 minutos a una disolución que comprende morfolina. Alternativamente, se añade la morfolina a una disolución que comprende 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina. De manera todavía más particular, se enfría la disolución por debajo de 20°C, o por debajo de 10°C, o por debajo de 5°C, o por debajo de 0°C. Más particularmente, durante o después de la adición de la 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina, se deja calentar la disolución hasta más de 20°C, o más de 25°C, o más de 30°C. En otra realización, después de combinar la morfolina y la 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina, se extingue la disolución mediante adición de una disolución acuosa. Más particularmente, al menos 10 horas, o al menos 20 horas, o al menos 30 horas, o al menos 40 horas, o al menos 50 horas, o aproximadamente 64 horas después de combinar la morfolina y la 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina, se extingue la disolución mediante adición de una disolución acuosa. Más particularmente, tras extinguir, se purifica la disolución mediante cromatografía en columna. De manera todavía más particular, la columna es gel de sílice. En otra realización, se hace reaccionar 4-cloro-2,6-dimorfolinopirimidina con un resto 2-aminopiridilo o 2-aminopirimidilo para formar un compuesto de fórmula III.

Los compuestos de la invención que contienen un núcleo de pirimidina, tal como los de fórmula I, pueden prepararse usando varios métodos familiares para un experto en la técnica. En un método, pueden acoplarse aminas

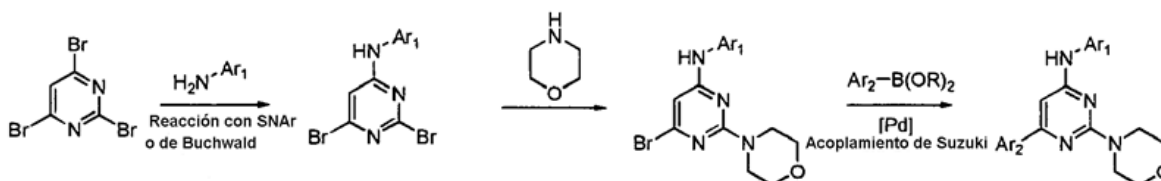
adecuadamente funcionalizadas con 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina mediante reacciones de sustitución aromáticas nucleófilas o mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig (Hartwig *et al.*, Tetrahedron Letters 36, (1995) 3609), en la que Ar representa restos arilo o heteroarilo. Posteriormente, puede efectuarse el acoplamiento de Suzuki (Suzuki *et al.*, Chem. Commun. (1979) 866) para formar el producto final en condiciones conocidas tales como mediante tratamiento con ésteres borónicos funcionalizados tal como en los siguientes esquemas:

5



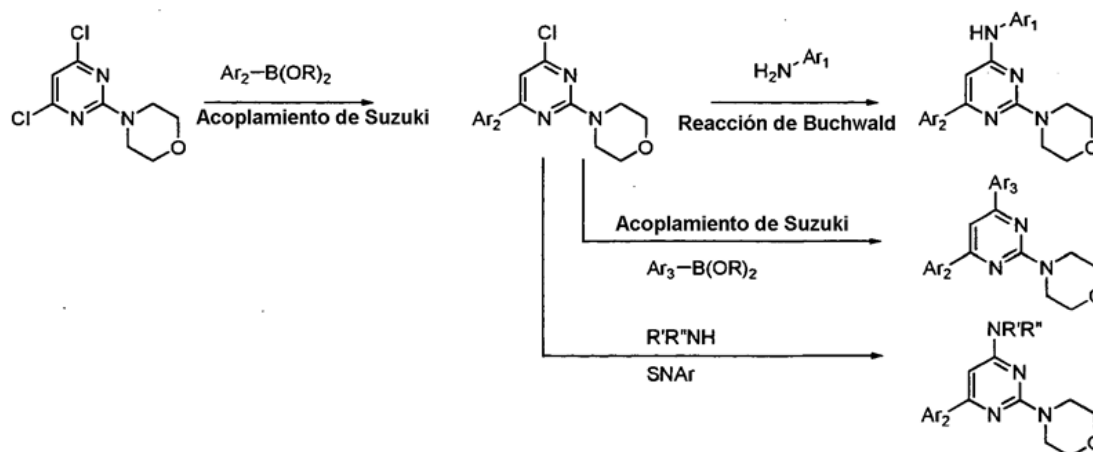
A partir de 2,4,6-tribromopirimidina: la reacción con SNAr (o de Buchwald) de arilaminas funcionalizadas con 2,4,6-tribromopirimidina dio preferentemente productos sustituidos en 4. La sustitución de morfolina en la posición 2 seguida por reacción de Suzuki proporciona los análogos de pirimidina finales:

10



Alternativamente, pueden usarse múltiples acoplamientos de Suzuki para proporcionar grupos arilo o heteroarilo unidos directamente al núcleo de pirimidina en las posiciones 4 y 6; o puede realizarse un acoplamiento de Suzuki inicial seguido por una reacción sustitución aromática nucleófila o una reacción de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig, tal como se muestra en el siguiente esquema:

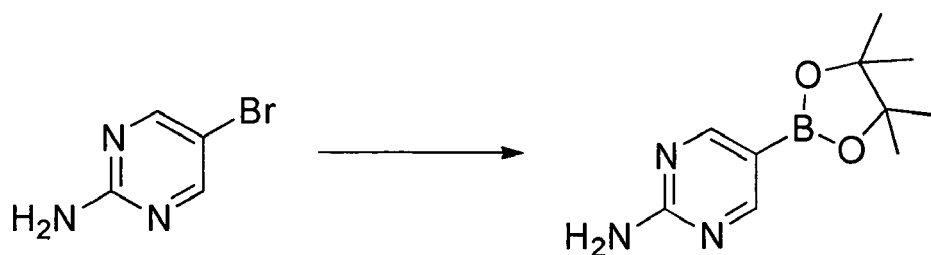
15



En los siguientes métodos y ejemplos se proporcionan síntesis más particulares de compuestos de la presente invención, particularmente los de fórmula I, II y III:

Método 1

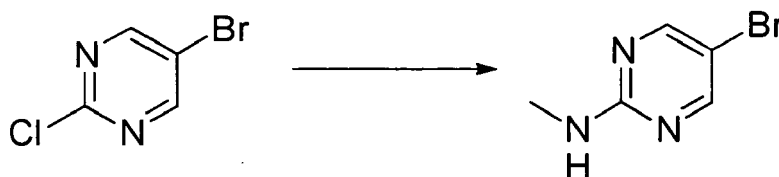
20 Síntesis de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ilamina



5 A un matraz de 500 ml seco se le añadieron 2-amino-5-bromopirimidina (10 g, 57,5 mmol), acetato de potasio (16,9 g, 172 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (16,1 g, 63,0 mmol) y dioxano (300 ml). Se burbujeó argón a través de la disolución durante 15 minutos, momento en el cual se añadió aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂) (2,34 g, 2,87 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción en un baño de aceite a 115°C durante 4 horas bajo argón. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió EtOAc (500 ml) y se sonicó la suspensión espesa resultante y se filtró. Se usó EtOAc adicional (500 ml) para lavar el sólido. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O (2x300 ml), NaCl_(sat) (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron a través un lecho de 5 cm de gel de sílice. Se usó EtOAc adicional para lavar el producto. Tras concentrarse el disolvente, se trató el producto en bruto con una mezcla de diclorometano y hexano 1:3 (40 ml), se filtró y se lavó con hexano proporcionando un sólido de color amarillo claro (8,5 g, 75%). CL-EM (m/z): 140 (MH⁺ de ácido borónico, derivando a partir de la hidrólisis del producto en CL). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,58 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 1,32 (s, 12H).

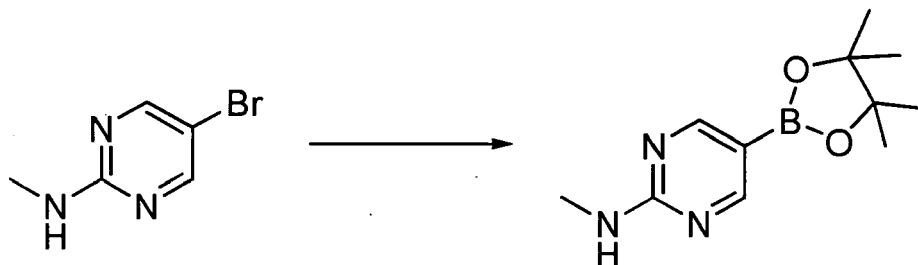
Método 2

15 Síntesis de 2-aminometil-5-bromopirimidina



20 Se añadió metilamina (2,0 M en metanol, 40 ml, 80 mmol) a 5-bromo-2-cloropirimidina (5,6 g, 29,0 mmol) en un recipiente de reacción sellable. Tras dejar ventilar durante unos pocos minutos, se selló el recipiente, se colocó detrás de una pantalla de seguridad y se calentó en un baño de aceite a 115°C durante 48 horas. Tras enfriar, se eliminaron los productos volátiles a vacío. Se disolvió el material en CH₂Cl₂ (200 ml) y se lavó con NaOH 1 M (40 ml). Se extrajo la fase acuosa adicionalmente con CH₂Cl₂ (2x50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron proporcionando un sólido de color blanquecino (5,1 g, 93%). CL-EM (m/z): 188,0/190,0 (MH⁺).

Síntesis de metil[5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))pirimidin-2-il]amina

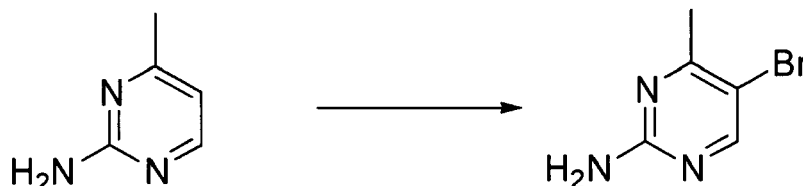


25 A un matraz de 500 ml seco se le añadieron 2-metilamino-5-bromopirimidina (9,5 g, 50,5 mmol), acetato de potasio (15,1 g, 154,4 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (14,1 g, 55,5 mmol) y dioxano (280 ml). Se burbujeó argón a través de la disolución durante 15 minutos, momento en el cual se añadió aducto de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (2,05 g, 2,51 mmol) se añadió. Se sometió a reflujo la reacción en un baño de aceite a 115°C durante 4 horas bajo argón. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió EtOAc (500 ml) y se sonicó la suspensión espesa resultante y se filtró. Se usó EtOAc adicional (500 ml) para lavar el sólido. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H₂O (2x300 ml), NaCl_(sat), (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se eliminaron los disolventes a vacío. La purificación mediante cromatografía de SiO₂ (el 50% de EtOAc/hexanos) proporcionó un sólido de color blanquecino (7,66 g, 64%). CL-EM (m/z): 154 (MH⁺ de ácido borónico, derivando a partir de la hidrólisis del producto *in situ* en CL). ¹H-

RMN (CDCl₃): δ 8,58 (s, 2H), 5,56 (s, 1H), 3,02 (d, 3H), 1,32 (s, 12H).

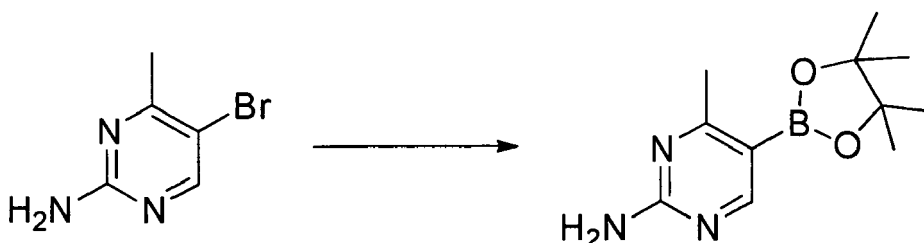
Método 3

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



- 5 A una disolución de 4-metilpirimidin-2-ilamina (10,9 g, 100 mmol) en cloroformo (400 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (17,8 g, 100 mmol). Se agitó la disolución en la oscuridad durante 15 horas, momento en el cual se añadió a CH₂Cl₂ (1400 ml), se lavó con NaOH 1 N (3x200 ml) y NaCl_(sat.) (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, proporcionando 5-bromo-4-metilpirimidin-2-ilamina (18,8 g, 99%). CL-EM (m/z): 188,0/190,0 (MH⁺). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,22 (s, 1H), 5,02 (sa, 2H), 2,44 (s, 3H).

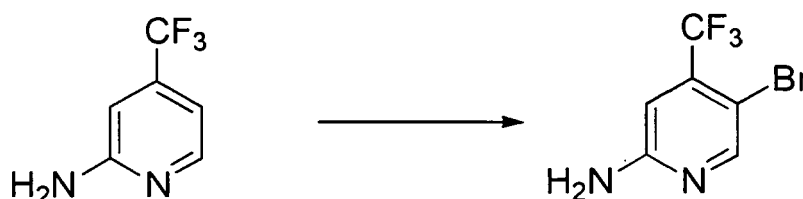
- 10 Síntesis de 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))pirimidin-2-ilamina



- 15 A un matraz de 1 l seco se le añadieron 5-bromo-4-metilpirimidin-2-ilamina (18,8 g, 100 mmol), acetato de potasio (29,45 g, 300 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (26,7 g, 105 mmol) y dioxano (500 ml). Se burbujeó argón a través de la disolución durante 15 minutos, momento en el cual se añadió aducto de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (4,07 g, 5 mmol). Se sometió a reflujo la reacción en un baño de aceite a 115°C durante 18 horas bajo argón. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió EtOAc (500 ml) y se sonicó la suspensión espesa resultante y se filtró. Se usó EtOAc adicional (500 ml) para lavar el sólido. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O (2x300 ml), NaCl_(sat.) (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de SiO₂ (eluyente EtOAc) proporcionando 18,1 g de un sólido de color blanquecino. Mediante ¹H-RMN el material era una mezcla 5:1 de éster de boronato y 4-metilpirimidin-2-ilamina como un subproducto. Se usó el material como tal en reacciones de Suzuki posteriores. CL-EM (m/z): 154 (MH⁺ de ácido borónico, derivando a partir de la hidrólisis del producto *in situ* en CL). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,52 (s, 1H), 5,14 (sa, 2H), 2,56 (d, 3H), 1,32 (s, 12H).

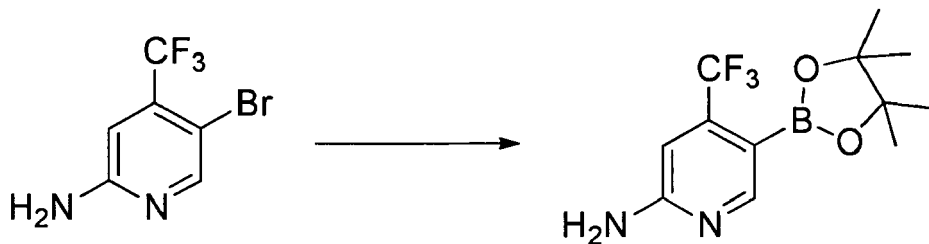
Método 4

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



- 30 A una disolución de 2-amino-4-trifluorometilpiridina (10,0 g, 62,1 mmol) en cloroformo (200 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (12,0 g, 67,4 mmol). Se agitó la disolución en la oscuridad durante 2 horas, momento en el cual se añadió a CH₂Cl₂ (200 ml) y NaOH 1 N (200 ml). Tras mezclar, se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con NaCl_(sat.) (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía de SiO₂ (el 0-5% de EtOAc/CH₂Cl₂) proporcionando 12,0 g (80%) de 5-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridilamina CL-EM (m/z): 241/243 (MH⁺). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,28 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,78 (sa, 2H).

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



5 A un matraz de 500 ml seco se le añadieron 5-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridilamina (11,8 g, 49,0 mmol), acetato de potasio (14,4 g, 146,9 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (13,6 g, 53,9 mmol) y dioxano (300 ml). Se burbujeó argón a través de la disolución durante 15 minutos, momento en el cual se añadió aducto de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (2,0 g, 2,45 mmol). Se sometió a reflujo la reacción en un baño de aceite a 115°C durante 8 horas bajo argón. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó el dioxano a vacío. Se añadió EtOAc (500 ml) y se sonicó la suspensión espesa resultante y se filtró. Se usó EtOAc adicional (500 ml) para lavar el sólido. Se concentraron los extractos orgánicos combinados y se purificó parcialmente el material en bruto mediante cromatografía de SiO₂ (el 30-40% de EtOAc/hexanos). Tras la eliminación del disolvente, se añadieron hexanos (75 ml); tras la sonicación, se filtró el sólido resultante y se secó a alto vacío durante 3 días proporcionando 2,4 g de un sólido de color blanquecino. Mediante ¹H-RMN el material era una mezcla 5:1 de éster de boronato y subproducto 2-amino-4-trifluorometilpiridina. Se usó el material como tal en reacciones de Suzuki posteriores. CL-EM (m/z): 207 (MH⁺ de ácido borónico, derivando a partir de la hidrólisis del producto *in situ* en CL). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,50 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,80 (sa, 2H), 1,34 (s, 12H).

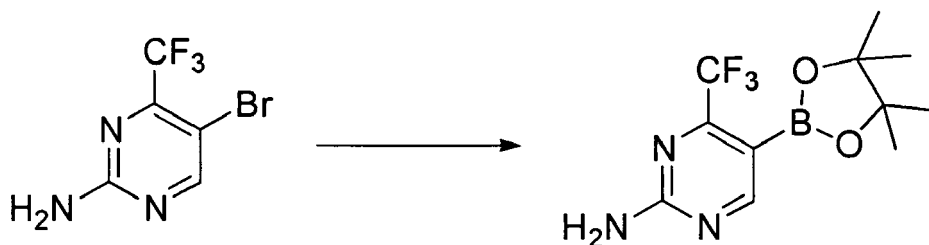
Método 5

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



20 A una disolución de 2-amino-4-trifluorometilpirimidina (8,0 g, 49,1 mmol) en cloroformo (300 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (8,9 g, 50 mmol). Se agitó la disolución en la oscuridad durante 16 horas, momento en el cual se añadió N-bromosuccinimida adicional (4,0 g, 22,5 mmol). Tras agitar durante 4 horas adicionales, se añadió la disolución a CH₂Cl₂ (200 ml) y NaOH 1 N (200 ml). Tras mezclar, se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con NaCl_(sat.) (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, proporcionando 10,9 g (82%) de 5-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridilamina. CL-EM (m/z): 242/244 (MH⁺). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,52 (s, 1H), 5,38 (sa, 2H).

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



30 A un matraz de 500 ml seco se le añadieron 5-bromo-4-(trifluorometil)-2-pirimidilamina (10,1 g, 41,7 mmol), acetato de potasio (12,3 g, 125,2 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (11,6 g, 45,9 mmol) y dioxano (150 ml). Se burbujeó argón a través de la disolución durante 15 minutos, momento en el cual se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (1,7 g, 2,1 mmol). Se sometió a reflujo la reacción en un baño de aceite a 115°C durante 6 horas bajo argón. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó el dioxano a vacío. Se añadió EtOAc (500 ml) y se sonicó la suspensión espesa resultante y se filtró. Se usó EtOAc adicional (500 ml) para lavar el sólido. Se concentraron los extractos orgánicos combinados y se purificó el material en bruto mediante cromatografía de SiO₂ (el 30-40% de EtOAc/hexanos) proporcionando 4,40 g de un

sólido de color blanquecino. Mediante $^1\text{H-RMN}$ el material era una mezcla 1:1 de éster de boronato y subproducto 2-amino-4-trifluorometilpirimidina. Se usó el material como tal en reacciones de Suzuki posteriores. CL-EM (m/z): 208 (MH^+ de ácido borónico, derivando a partir de la hidrólisis del producto *in situ* en CL). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,72 (s, 1H), 5,50 (sa, 2H), 1,34 (s, 12H).

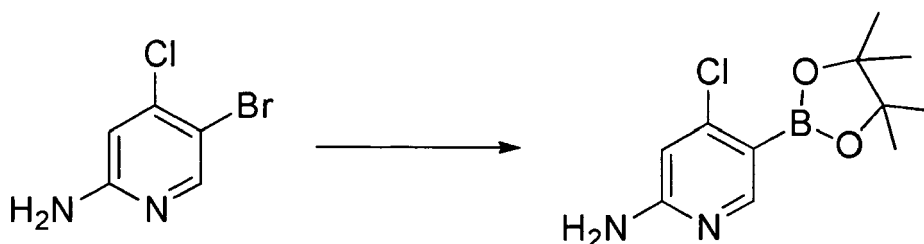
5 Método 6

Síntesis de 5-bromo-4-cloro-2-piridilamina



10 A una disolución de 4-cloro-2-piridilamina (6,0 g, 46,7 mmol) en cloroformo (180 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (8,3 g, 46,7 mmol). Se agitó la disolución en la oscuridad durante 2 horas, momento en el cual se añadió a CH_2Cl_2 (800 ml) y NaOH 1 N (100 ml). Tras mezclar, se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con $\text{NaCl}_{(\text{sat.})}$ (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía de SiO_2 (el 25-35% de EtOAc/hexanos) proporcionando 3,63 g (38%) de 5-bromo-4-cloro-2-piridilamina. CL-EM (m/z): 206,9/208,9 (MH^+). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,18 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,52 (sa, 2H).

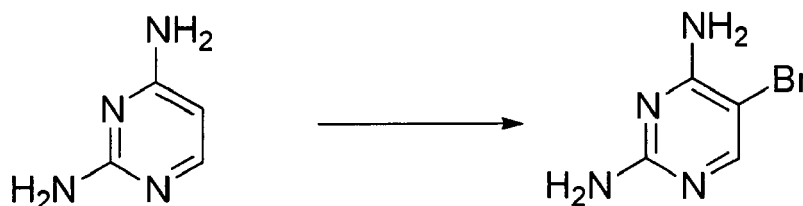
Síntesis de 4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-2-piridilamina



15 20 25 A un matraz de 500 ml seco se le añadieron 5-bromo-4-cloro 2-piridilamina (7,3 g, 35,8 mmol), acetato de potasio (10,3 g, 105 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (10,1 g, 39,8 mmol) y dioxano (150 ml). Se burbujó argón a través de la disolución durante 15 minutos, momento en el cual se añadió aducto de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (0,85 g, 1,04 mmol). Se sometió a reflujo la reacción en un baño de aceite a 115°C durante 6 horas bajo argón. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó el dioxano a vacío. Entonces se añadió EtOAc (500 ml) y se sonicó la suspensión espesa resultante y se filtró. Se usó EtOAc adicional (500 ml) para lavar el sólido. Se concentraron los extractos orgánicos combinados y se purificó el material en bruto mediante cromatografía de SiO_2 (EtOAc como eluyente). Tras la eliminación del disolvente, se añadió hexanos/ CH_2Cl_2 3:1 (100 ml). Tras sonicación, se filtró el sólido resultante y se concentró a vacío proporcionando 2,8 g de un sólido de color blanco. Mediante $^1\text{H-RMN}$ el material era una mezcla 10:1 de éster de boronato y subproducto 2-amino-4-cloropiridina. Se usó el material como tal en reacciones de Suzuki posteriores. CL-EM (m/z): 173 (MH^+ de ácido borónico, derivando a partir de la hidrólisis del producto *in situ* en CL). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,36 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,70 (sa, 2H), 1,38 (s, 12H).

Método 7

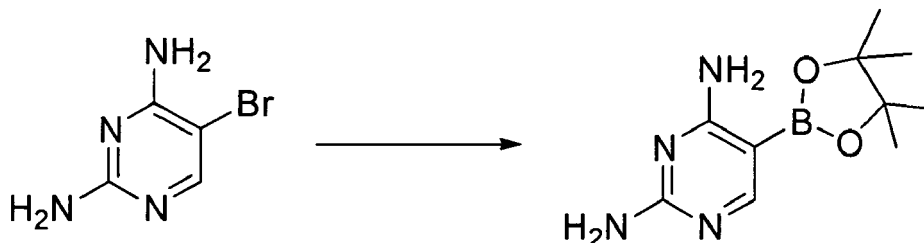
30 Síntesis de 5-bromopirimidin-2,4-diamina



A una disolución de 2,4-diaminopirimidina (1,0 g, 9,1 mmol) en cloroformo (30 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (1,62 g, 9,08 mmol). Se agitó la disolución en la oscuridad durante 12 horas, momento en el cual se añadió a CH_2Cl_2

(150 ml) y NaOH 1 N (50 ml). Se filtró el sólido que se formó, se aclaró con agua y se concentró a vacío, proporcionando 1,4 g (74%) de 5-bromopirimidin-2,4-diamina. CL-EM (m/z): 189/191 (MH⁺). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆): δ 7,78 (s, 1H), 6,58 (sa, 2H), 6,08 (sa, 2H).

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



A un matraz de 1 l seco se le añadieron 5-bromopirimidin-2,4-diamina (30,0 g, 158,7 mmol), acetato de potasio (45,8 g, 466,7 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (51,2 g, 202,2 mmol) y dioxano (500 ml). Se burbujeó argón a través de la disolución durante 15 minutos, momento en el cual se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (2,5 g, 3,11 mmol). Se sometió a reflujo la reacción en un baño de aceite a 115°C durante 16 horas bajo argón. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró el material inorgánico sólido, se aclaró con EtOAc (1 l). Se concentró el filtrado orgánico a vacío y al sólido resultante se le añadió diclorometano (1 l). Tras sonicación se filtró el sólido. El sólido era la 2,4-diaminopirimidina desbromada. Se concentró el filtrado que contenía el éster de boronato deseado a vacío. A este residuo se le añadió dietil éter (100 ml). Tras sonicación, se filtró la disolución, se aclaró con dietil éter adicional (50 ml) y se secó el sólido obtenido a alto vacío para proporcionar el éster de 2,4-diaminopirimidil-5-boronato deseado (10,13 g, 27%). Mediante ¹H-RMN el material era una mezcla 4:1 de éster de 2,4-diaminopirimidil-5-boronato y subproducto 2,4-diaminopirimidina. Se usó el material como tal en reacciones de Suzuki posteriores. CL-EM (m/z): 155 (MH⁺ de ácido borónico, derivando a partir de la hidrólisis del producto *in situ* en CL). ¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD): δ 8,16 (s, 1H), 1,34(s, 12H).

10

15

20 Método 8

Síntesis de 4-metoxipirimidin-2-ilamina



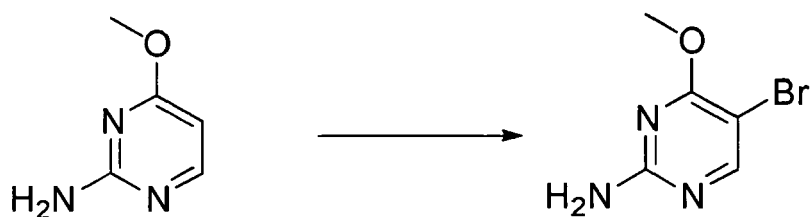
A una disolución de 4,6-dicloro-2-aminopirimidina (5,0 g, 30,5 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió metóxido de sodio al 25% (6,59 g, 30,5 mmol). Se sometió a reflujo la disolución durante 20 horas, momento en el cual se eliminó el metanol a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (350 ml), se lavó con H₂O (100 ml) y con NaCl_(sat.) (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró proporcionando 4,4 g (90%) de 4-cloro-6-metoxipirimidin-2-ilamina.

25

A una disolución de 4-cloro-6-metoxipirimidin-2-ilamina (4,4 g, 27,7 mmol) en EtOAc (200 ml) y etanol (150 ml), se le añadieron diisopropiletilamina (9,6 ml, 55,3 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (2,9 g, 2,77 mmol). Se agitó la disolución heterogénea bajo una atmósfera de globo de H₂ durante 14 horas, momento en el cual se filtró la disolución a través de un lecho de Celite y se eliminaron los productos volátiles a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (200 ml), se lavó con Na₂CO_{3(sat.)} (100 ml) y con NaCl_(sat.) (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró proporcionando 3,1 g (90%) de 4-metoxipirimidin-2-ilamina. CL-EM (m/z): 126 (MH⁺). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,00 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,98 (sa, 2H), 3,84 (s, 3H).

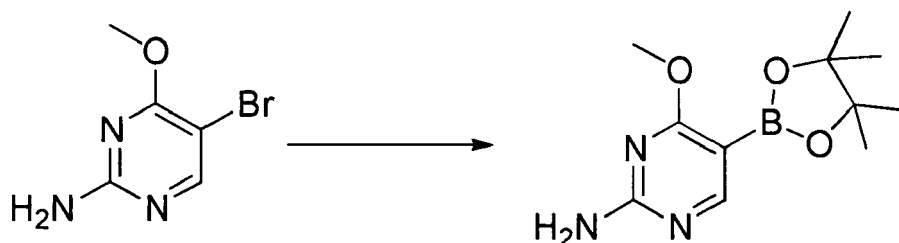
30

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



5 A una disolución de 4-metoxipirimidin-2-ilamina (1,84 g, 14,7 mmol) en cloroformo (600 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (2,62 g, 14,7 mmol). Tras agitar en la oscuridad durante 5 horas, se añadió la disolución a CH₂Cl₂ (200 ml) y NaOH 1 N (100 ml). Tras mezclar, se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con NaCl_(sat.) (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró proporcionando 2,88 g (96%) de 5-bromo-4-metoxipirimidin-2-ilamina. CL-EM (m/z): 204/206 (MH⁺). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,10 (s, 1H), 4,93 (sa, 2H), 3,96 (s, 3H).

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



10 A un matraz de 200 ml seco se le añadió 5-bromo-4-metoxipirimidin-2-ilamina (2,88 g, 14,1 mmol), acetato de potasio (4,16 g, 42,4 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3,76 g, 14,8 mmol) y dioxano (75 ml). Se burbujeó argón a través de la disolución durante 15 minutos, momento en el cual aducto de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (0,58 g, 0,71 mmol). Se sometió a reflujo la reacción en un baño de aceite a 115°C durante 21 horas bajo argón. Tras enfriar hasta
15 temperatura ambiente, se eliminó el dioxano a vacío. Se añadió EtOAc (500 ml) y se sonicó la suspensión espesa resultante y se filtró. Se usó EtOAc adicional (500 ml) para lavar el sólido. Se concentraron las fases orgánicas combinadas y se purificó el material en bruto mediante cromatografía de SiO₂ (EtOAc como eluyente) proporcionando 2,4 g de un sólido de color blanquecino. Mediante ¹H-RMN el material era una mezcla 1:1 de éster de boronato y 4-metoxipirimidin-2-ilamina. Se usó el material como tal en reacciones de Suzuki posteriores. CL-EM
20 (m/z): 170 (MH⁺ de ácido borónico, derivando a partir de la hidrólisis del producto *in situ* en CL). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,42 (s, 1H), 5,22 (sa, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

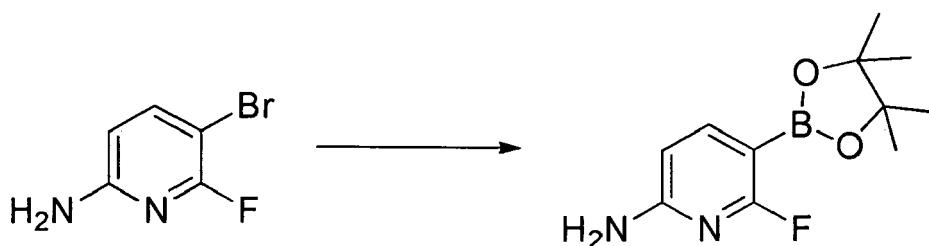
Método 9

Síntesis de 5-bromo-6-fluoro-2-piridilamina



25 A una disolución de 6-fluoro-2-piridilamina (1,0 g, 8,93 mmol) en cloroformo (55 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (1,59 g, 8,93 mmol). Se agitó la disolución en la oscuridad durante 15 horas, momento en el cual se añadió a CH₂Cl₂ (200 ml) y NaOH 1 N (50 ml). Tras mezclar, se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con NaCl_(sat.) (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía de SiO₂ (el 25% de EtOAc/hexanos) proporcionando 5-bromo-6-fluoro-2-piridilamina (386 mg, 22%). CL-EM (m/z): 190,9/192,9
30 (MH⁺); ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,59 (t, J= 8,7 Hz, 1H), 6,25 (dd, J= 8,1, 1,2 Hz, 1H), 4,58 (sa, 1H).

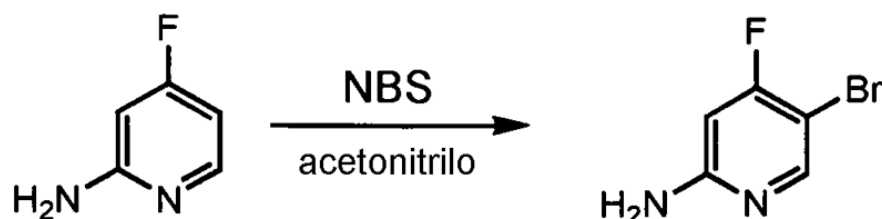
Síntesis de 6-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-2-piridilamina



5 A un matraz de 50 ml seco se le añadieron 5-bromo-6-fluoro-2-piridilamina (370 mg, 1,93 mmol), acetato de potasio (569 mg, 5,8 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (538 mg, 2,12 mmol) y dioxano (15 ml). Se burbujeó argón a través de la disolución durante 15 minutos, momento en el cual se añadió aducto de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (79 mg, 0,09 mmol). Se sometió a reflujo la reacción en un baño de aceite a 115°C durante 4 horas bajo argón. Tras la eliminación de los productos volátiles a vacío, se añadió EtOAc (150 ml) y se lavó la disolución con H₂O (3x40 ml), con NaCl_(sat.) (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de SiO₂ (el 30% de EtOAc/hexanos) proporcionó éster de boronato (161 mg, 35%). CL-EM (m/z): 157 (MH⁺ de ácido borónico, derivando a partir de la hidrólisis del producto *in situ* en CL) ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,86 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 8,1, 2,7 Hz, 1H), 4,70 (sa, 1H), 1,32 (s, 12H).

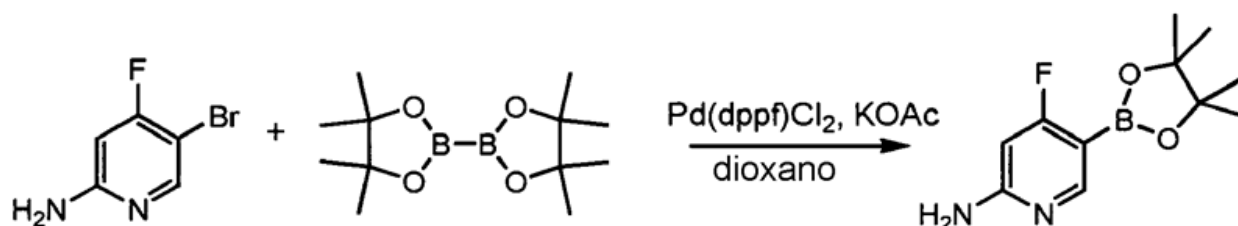
Método 10

Síntesis de 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina



15 Se añadió N-bromosuccinimida (126 mg, 0,71 mmol) a una disolución de sal de TFA de 4-fluoropiridin-2-amina (162 mg, 0,72 mmol) en acetonitrilo (4 ml) en un matraz forrado de lámina de aluminio en una campana a oscuras. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente en la oscuridad durante 2 horas. Tras la evaporación del disolvente, se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina como un sólido de color marfil (92 mg, 67%). CL/EM (m/z): 190,9/192,9 (MH⁺), R_t 1,02 minutos.

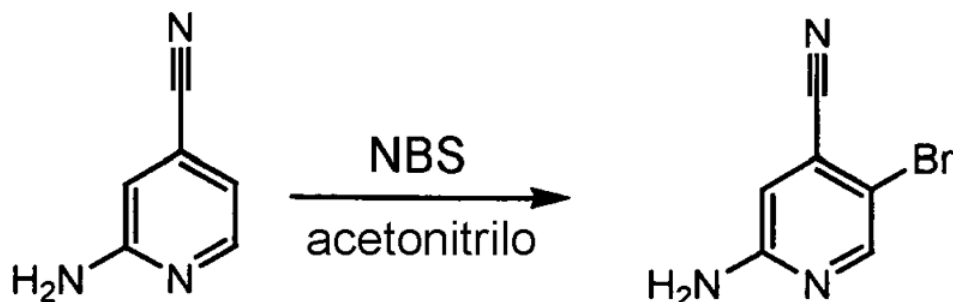
Síntesis de 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina



25 En un recipiente de presión Pyrex sellable, se suspendió una mezcla de 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina (25 mg, 0,13 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (40 mg, 0,16 mmol), acetato de potasio (51 mg, 0,52 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (16 mg, 0,019 mmol) en dioxano (1,7 ml) bajo argón. Se selló el recipiente de presión y se agitó la mezcla de reacción a 110°C durante 2 horas. Tras completarse la reacción tal como se juzgó mediante CL-EM, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se usó la 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina en reacciones posteriores sin purificación adicional, suponiendo un rendimiento cuantitativo (0,13 mmol). CL/EM (m/z): 157,0 (MH⁺ del ácido borónico formado mediante hidrólisis del producto en CL), R_t 0,34 minutos.

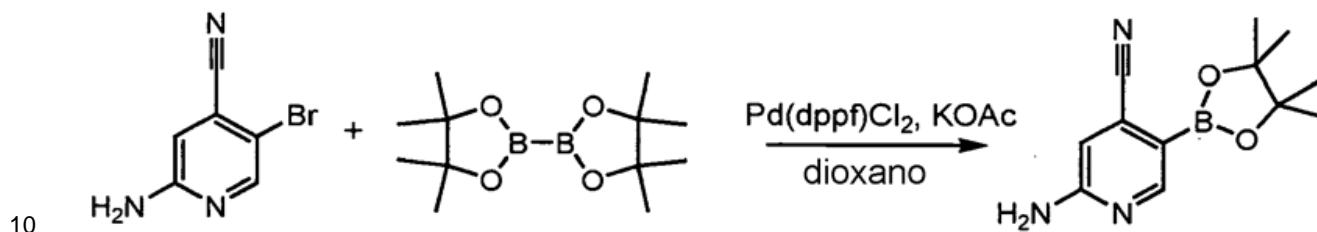
Método 11

Síntesis de 2-amino-5-bromo-isonicotinonitrilo



5 En un matraz cubierto con lámina de aluminio en una campana a oscuras, se disolvió sal de TFA de 2-amino-isonicotinonitrilo (125 mg, 0,54 mmol) en acetonitrilo (3,5 ml). Se añadió *N*-bromosuccinimida sólida (89,2 mg, 0,501 mmol) a la disolución con agitación en una porción a TA. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente en la oscuridad durante 90 minutos. Tras evaporación del disolvente, se purificó el material en bruto adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice para dar 2-amino-5-bromo-isonicotinonitrilo (53 mg, 49%). CL/EM (m/z): 197,9 (MH⁺), R_t 2,92 minutos.

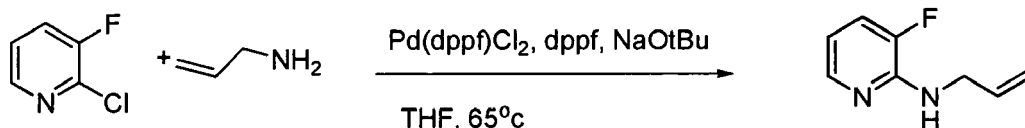
Síntesis de éster 2-amino-5-borónico de isonicotinonitrilo



10 En un recipiente de presión de vidrio, se suspendió una mezcla de 2-amino-5-bromo-isonicotinonitrilo (25 mg, 0,126 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (38 mg, 0,151 mmol) y acetato de potasio (49 mg, 0,504 mmol) en dioxano (1,8 ml). Tras purgar la mezcla con argón durante 1-2 min., se añadió aducto de dicloro [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (16 mg, 0,019 mmol) en una porción. Se selló el recipiente de reacción y se calentó a 120°C con agitación durante 2 horas. Se enfrió la disolución de reacción en bruto hasta temperatura ambiente y se usó sin purificación adicional suponiendo un rendimiento cuantitativo del éster borónico (0,126 mmol). CL/EM (m/z): 164,0 (MH⁺ del ácido borónico formado mediante hidrólisis del producto en CL), R_t 0,37 minutos.

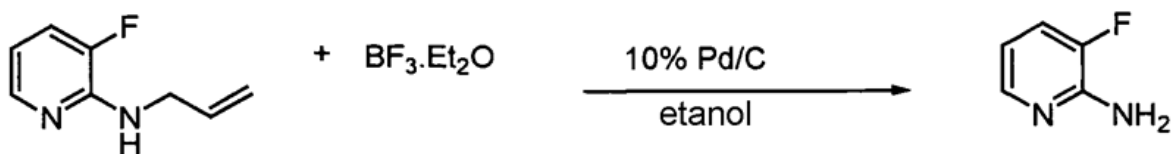
Método 12

20 Síntesis de 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

Síntesis de *N*-alil-3-fluoropiridin-2-amina

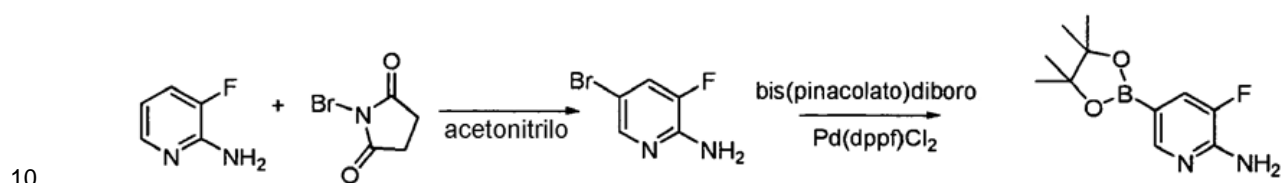
25 A un complejo de color amarillo brillante formado previamente de Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (41 mg, 0,05 mmol), dppf (83 mg, 0,15 mmol) y NaOt-Bu (1,4 g, 15 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron 2-cloro-3-fluoropiridina (1,32 g, 10 mmol) y alilamina (1,2 ml, 15 mmol). Se burbujó la mezcla con nitrógeno y se tapó el recipiente de presión y se selló. Se calentó la reacción a 65-70°C durante 16 horas. Se filtró la reacción enfriada a través de un tapón de Celite y se lavó el lecho con EtOAc (30 ml). Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar un aceite espeso de color marrón. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con el 5% de MeOH en EtOAc. Se diluyeron las fracciones que contenían producto con EtOAc (100 ml) y se extrajeron con HCl 1 M (2x50 ml). Se liofilizó el producto ácido acuoso para dar un sólido de color marrón claro dando *N*-alil-3-fluoropiridin-2-amina como una sal de HCl (1,6 g, 85%). CL/EM (m/z): 153,1 (MH⁺), R_t 0,5 minutos.

Síntesis de 3-fluoropiridin-2-amina



5 En una porción, se añadió Pd al 10%/C (1,23 g) a una disolución de *N*-alil-3-fluoropiridin-2-amina (1,62 g, 7,18 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (900 μl , 7,18 mmol) en EtOH (20 ml) a TA bajo nitrógeno. Tras agitar a 80°C durante 2 días, se filtró la mezcla de reacción a través de un tapón de Celite y se lavó el lecho con EtOH (20 ml). Se añadió HCl 6 N al filtrado de color amarillo claro hasta que la disolución fue ácida. La sal de HCl de 3-fluoropiridin-2-amina es mucho menos volátil que la base libre. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se secó el residuo de sal a vacío para dar 3-fluoropiridin-2-amina como un sólido cristalino de color amarillo claro (1,66 g, rendimiento cuant.). CL/EM (m/z): 113,0 (MH^+), R_t 0,41 minutos.

Síntesis de 5-bromo-3-fluoropiridin-2-amina y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina



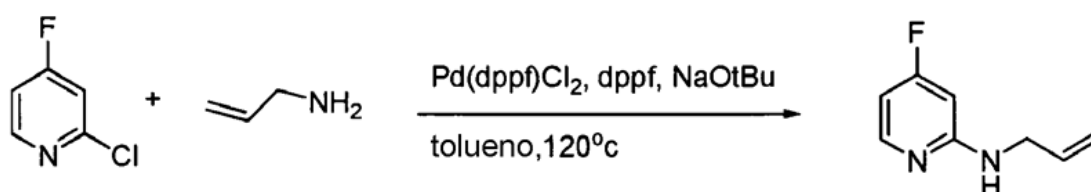
10 Se añadió NBS sólida (750 mg, 4,2 mmol) a una disolución de sal de HCl de 3-fluoropiridin-2-amina (1,66 g, 7,18 mmol) en ACN (30 ml) a TA con agitación. Se protegió la reacción de la luz y se agitó bajo nitrógeno. Tras 1 h, se añadió una cantidad adicional de NBS (250 mg, 1,4 mmol) a la reacción. Tras 1 h, se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con el 70% de EtOAc/hexano seguido por el 100% de EtOAc para proporcionar 5-bromo-3-fluoropiridin-2-amina como un sólido de color marrón amarillento (1,26 g, rendimiento del 92%). CL/EM (m/z): 191,0/193,0 (MH^+), R_t 1,18 minutos.

15 Se convirtió el bromuro en el éster de pinacolborano en condiciones descritas en el método 1. CL/EM (m/z): 157,0 (MH^+), R_t 0,36 minutos.

Método 13

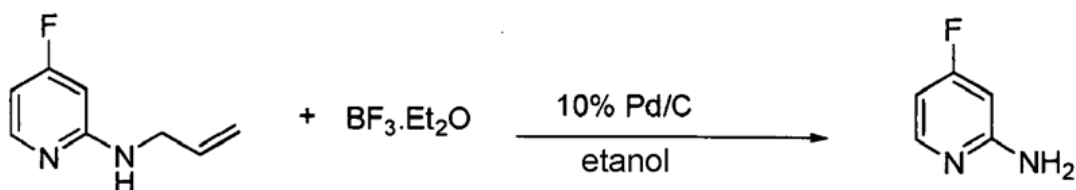
20 Síntesis de 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

Síntesis de *N*-alil-4-fluoropiridin-2-amina



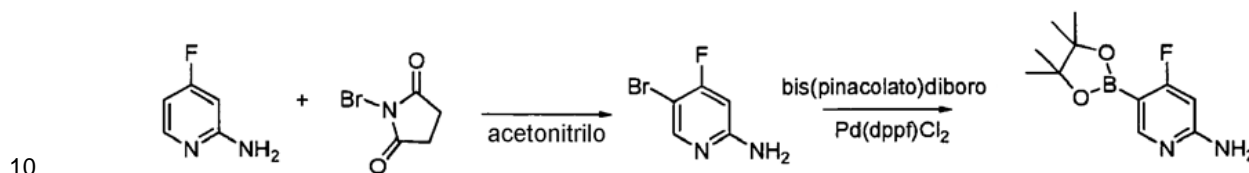
25 A un complejo de color marrón rojizo formado previamente de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (817 mg, 1,0 mmol), dppf (1,66 g, 3,0 mmol) y NaOtBu (2,9 g, 30 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadió 2-cloro-4-fluoropiridina (2,16 g, 20 mmol) y alilamina (1,2 ml, 15 mmol). Se burbujeó la mezcla con nitrógeno y se tapó el recipiente de presión y se selló. Se calentó la reacción a 120-125°C durante 18 horas. Se filtró la reacción de color marrón oscuro enfriada a través de un tapón de Celite y se lavó el lecho con EtOAc (60 ml). Se eliminó cuidadosamente el disolvente a presión reducida para dar un aceite espeso de color marrón que puede sublimar a vacío. Se acidificó la mezcla en bruto con HCl 6 N (10 ml) y se liofilizó hasta sequedad para dar un polvo de color marrón como la sal de HCl. Se repartió el producto en bruto entre EtOAc (100 ml) y NaHCO_3 sat. (80 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa de nuevo con EtOAc (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color marrón *N*-alil-4-fluoropiridin-2-amina (690 mg, 25%). CL/EM (m/z): 153,0 (MH^+), R_t 1,13 minutos.

Síntesis de *N*-alil-4-fluoropiridin-2-amina



5 En una porción, se añadió Pd al 10%/C (552 mg) a una disolución de *N*-alil-4-fluoropiridin-2-amina (690 mg, 3,07 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,386 ml, 3,07 mmol) en EtOH abs. (12 ml) a TA bajo nitrógeno. Tras agitar a 80°C durante 24 h, se filtró la mezcla de reacción a través de un tapón de Celite y se lavó el lecho con MeOH (100 ml). Se añadió HCl 6 N (2 ml) al filtrado oscuro hasta que la disolución era ácida. La sal de HCl de 4-fluoropiridin-2-amina es mucho menos volátil que la base libre. Se concentró el filtrado a presión reducida y se secó a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa para dar 4-fluoropiridin-2-amina como la sal de TFA de un polvo de color marrón (162 mg, 23%). CL/EM (m/z): 113,0 (MH^+), R_t 0,40 minutos.

Síntesis de 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina y 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

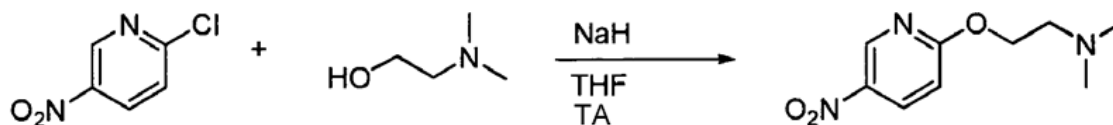


10 Se añadió NBS sólida (78 mg, 0,43 mmol) a una disolución de sal de HCl de 3-fluoropiridin-2-amina (162 mg, 0,72 mmol) en ACN (4 ml) a TA con agitación. Se protegió la reacción de la luz y se agitó bajo nitrógeno. Tras 1,5 h, se añadió una cantidad adicional de NBS (15 mg, 0,084 mmol) a la reacción. Comprobando la reacción de nuevo tras 1,5 h, se añadió una cantidad adicional de NBS (15 mg, 0,084 mmol) a la reacción hasta que se había consumido el material de partida mediante CL-EM. Tras 1 h, se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en sílice eluyendo con el 50% de acetato de etilo/hexano para proporcionar 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina como un sólido de color marfil (92 mg, 68%). CL/EM (m/z): 190,9/192,9 (MH^+), R_t 1,02 minutos.

15 Se convirtió el bromuro en el pinacolborano en condiciones descritas en el método 1. CL/EM (m/z): 157,0 (MH^+), R_t 0,34 minutos.

Método 14

Síntesis de 2-(5-nitropiridin-2-iloxi)-*N,N*-dimetiletanamina

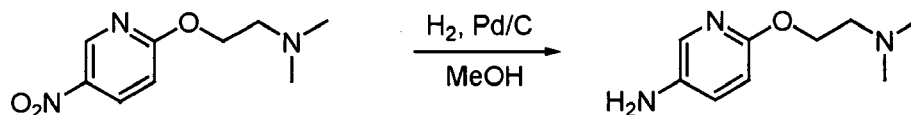


25 Calentamiento con microondas. A una disolución de 2-(dimetilamino)etanol (339 mg, 3,80 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (4,75 ml, disolución 1 M en THF, 4,75 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min. Entonces se añadió 2-cloro-5-nitropiridina (500 mg, 3,16 mmol). Se tapó el vial y se sometió a irradiación con microondas (150°C durante 10 minutos). Se diluyó la mezcla con agua (250 ml) y EtOAc (250 ml). Se separaron las dos fases, y se extrajo la fase acuosa dos veces más con EtOAc. Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar el material en bruto como un aceite de color marrón. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando el 5% de metanol/cloruro de metileno proporcionó 2-(5-nitropiridin-2-iloxi)-*N,N*-dimetiletanamina como un sólido de color amarillo claro (295 mg, 44%).

35 Calentamiento en baño de aceite e hidruro de sodio. A una mezcla de hidruro de sodio (189 mg, 4,73 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de 2-cloro-5-nitropiridina (500 mg, 3,16 mmol) y 2-(dimetilamino)etanol (353 mg, 3,96 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml). Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se evaporó el THF, y se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (200 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (200 ml), y se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un aceite de color marrón. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando el 5% de metanol/cloruro de metileno proporcionó 2-(5-nitropiridin-2-iloxi)-*N,N*-dimetiletanamina como un sólido de color amarillo claro (233 mg, 35%). CL/EM (m/z):

212,2 (MH⁺), R_t 1,28 minutos.

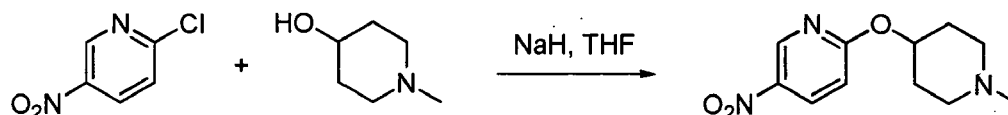
Síntesis de 6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-amina



5 Se disolvió 2-(5-nitropiridin-2-iloxi)-N,N-dimetiletanamina (295 mg, 1,40 mmol) en 5 ml de metanol y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono y se conectó un globo de hidrógeno al matraz de reacción. Se purgó el matraz cinco veces con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Se filtró el sólido y se lavó con metanol. Se evaporó el filtrado a presión reducida proporcionando 6-[2-(dimetilamino)etoxi]piridin-3-amina como un aceite de color marrón (250 mg, 99%). CL/EM (m/z): 182,1 (MH⁺), R_t 0,36 minutos.

10 Método 15

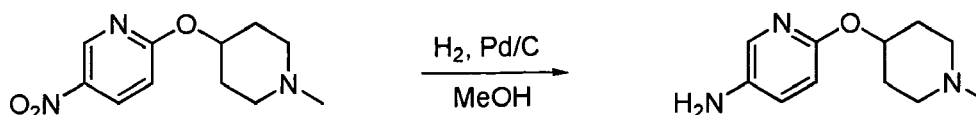
Síntesis de 2-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-5-nitropiridina



15 A una mezcla de hidruro de sodio (189 mg, 4,73 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) a 0°C, se le añadió gota a gota una disolución de 2-cloro-5-nitropiridina (500 mg, 3,16 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ol (455 mg, 3,96 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml). Se calentó la reacción a reflujo durante 16 h. Se evaporó el THF y se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (200 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (200 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un aceite de color marrón. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando el 3% de metanol/cloruro de metileno proporcionó 2-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-5-nitropiridina como un sólido de color amarillo, (367 mg, 49%). CL/EM (m/z): 238,0 (MH⁺), R_t 1,59 minutos.

20

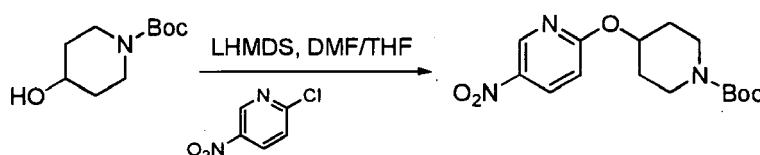
Síntesis de 6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-amina



25 Se disolvió 2-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-5-nitropiridina (100 mg, 0,42 mmol) en 5 ml de metanol y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono y se conectó un globo de hidrógeno al matraz de reacción. Se purgó el matraz cinco veces con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtró el sólido y se lavó con metanol. Se evaporó el filtrado a presión reducida para proporcionar 6-(1-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-amina como un sólido de color marrón (85 mg, 98%). CL/EM (m/z): 208,2 (MH⁺), R_t 0,34 minutos.

Método 16

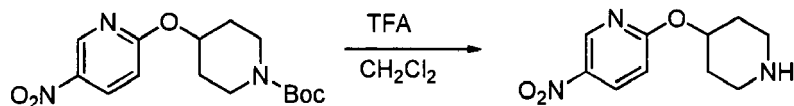
30 Síntesis de 4-(5-nitropiridin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



35 A una disolución de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 eq.) en DMF se le añadió bis-trimetilsilamida de potasio (1,5 eq, disolución 1 M en tetrahidrofurano). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadió 2-cloro-5-nitropiridina (1,2 eq.). Se sometió la mezcla de reacción a irradiación con microondas durante 600 segundos a 145°C. Se añadieron EtOAc y agua a la reacción y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar material en bruto de

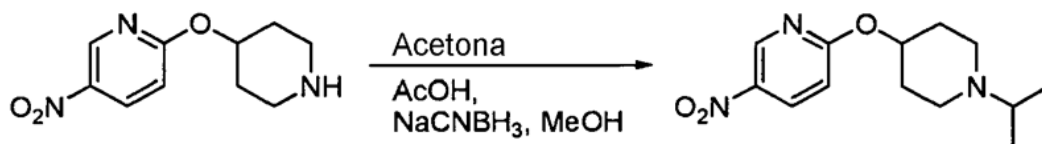
color marrón. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando el 10% de EtOAc/hexano proporcionó el producto como un sólido de color amarillo claro. CL/EM (m/z): 324,3 (MH⁺), R_t 3,33 minutos

Síntesis de 5-nitro-2-(piperidin-4-iloxi)piridina



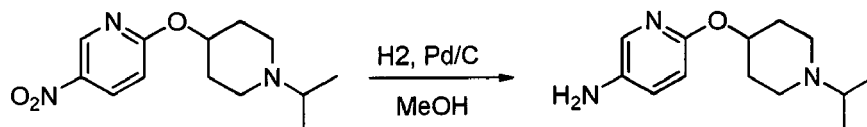
- 5 Se añadió ácido trifluoroacético (5 eq.) a una disolución de 4-(5-nitropiridin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 eq.) en diclorometano, agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se evaporó el disolvente, se llevó el residuo a pH = 10 con disolución de Na₂CO₃ sat. ac. y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar el producto como un sólido cristalino de color amarillo claro. CL/EM (m/z): 224,3 (MH⁺), R_t 1,64 minutos

10 Síntesis de 2-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-5-nitropiridina



- 15 A una disolución de ácido acético al 10% en metanol se le añadió 5-nitro-2-(piperidin-4-iloxi)piridina (1 eq.) y acetona anhidra (5 eq.). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C en un baño de hielo y se añadió cianoborohidruro de sodio (1,5 eq.). Entonces se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se evaporó el disolvente, se llevó el residuo a pH = 10 con carbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando el 2% de metanol/diclorometano proporcionó el producto como un sólido de color amarillo. CL/EM (m/z): 266,3 (MH⁺), R_t 1,85 minutos.

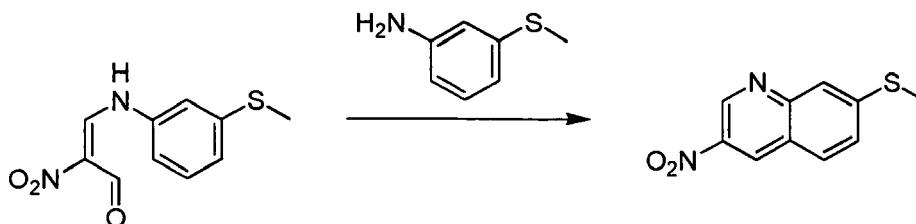
20 Síntesis de 6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-amina



- 25 Se disolvió 2-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-5-nitropiridina (1 eq.) en metanol y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono y se conectó un globo de hidrógeno al matraz de reacción. Se purgó el matraz cinco veces con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtró el sólido y se lavó con metanol. Se evaporó el filtrado a presión reducida proporcionando el producto como un aceite de color marrón. CL/EM (m/z): 236,3 (MH⁺), R_t 0,38 minutos.

Método 17

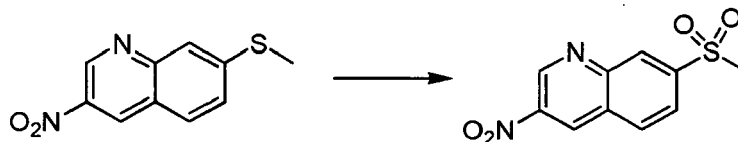
Síntesis de 7-metiltio-3-nitroquinolina



- 30 A una mezcla a reflujo de 3-[(3-metiltiofenil)amino]-2-nitroprop-2-enal (2,3 g, 9,6 mmol) y la sal de HCl de 3-metiltiofenilamina (2,7 g, 19,3 mmol) en ácido acético (25 ml) se le añadió tiofenol (0,2 g, 1,9 mmol). Tras someterse a reflujo durante 18 h, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se eliminó el ácido acético a presión reducida. Al sólido de color oscuro restante se le añadió EtOAc (50 ml) con agitación. La filtración dio un sólido de

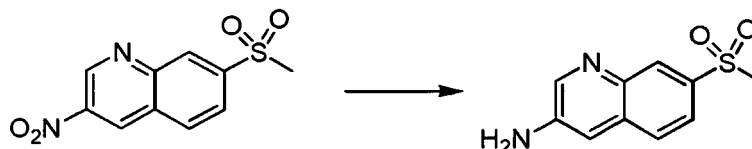
color amarillo/verde y un filtrado oscuro. El producto cristalizó en la disolución de EtOAc dejándolo reposar. La filtración y el aclarado con EtOAc frío dieron 330 mg de producto cristalino. Se lavó el sólido de color amarillo/verde con 3x porciones de 250 ml de diclorometano. Se concentraron los lavados de diclorometano para dar 150 mg adicionales de producto (23%). CL/EM (m/z): 221,1 (MH⁺), R_t 2,54 minutos.

5 Síntesis de 7-(metilsulfonyl)-3-nitroquinolina



A una disolución enfriada en un baño de hielo de 7-metiltio-3-nitroquinolina (141 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió MCPBA (221 mg, 1,3 mmol) en diclorometano (3 ml). Tras calentar hasta temperatura ambiente, se filtró el precipitado de color blanco formado y se aclaró con 10 ml adicionales de diclorometano para proporcionar el producto puro (85 mg, 53%). CL/EM (m/z): 252,9 (MH⁺), R_t 1,82 minutos.

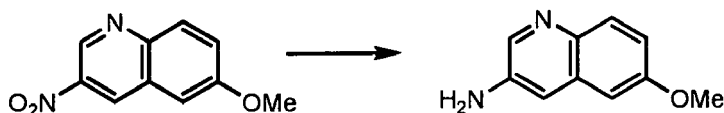
Síntesis de 7-(metilsulfonyl)-3-quinolilamina



A una suspensión de 7-(metilsulfonyl)-3-nitroquinolina (85 mg, 0,4 mmol) en EtOAc (6 ml) bajo argón, se le añadió Pd al 10%/C (22 mg, 0,04 mmol). Se conectó un globo de H₂ al matraz de reacción, se purgó el matraz con H₂ tres veces y se dejó agitar la mezcla de reacción bajo atmósfera de H₂ durante 18 h. Pudo observarse material de partida sin reaccionar sedimentando en el fondo del matraz junto con el catalizador. Se eliminaron los sólidos de la disolución de EtOAc mediante filtración. La evaporación de EtOAc a presión reducida proporcionó 7-(metilsulfonyl)-3-quinolilamina (22 mg, 30%). CL/EM (m/z): 223,0 (MH⁺), R_t 1,10 minutos.

Método 18

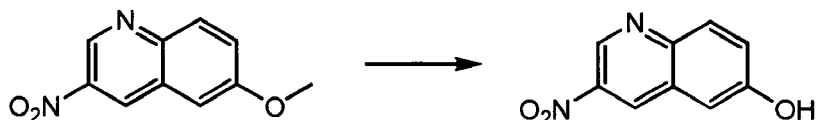
20 Síntesis de 6-metoxiquinolin-3-amina



Se hidrogenó una mezcla de 6-metoxi-3-nitroquinolina (Magnus, P. *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 119, 5591, 1997; 0,17 g, 0,83 mmol) y Pd/C (al 10%, 80 mg) en EtOAc (15 ml) con un globo hidrógeno para dar 6-metoxiquinolin-3-amina con rendimiento cuantitativo. CL/EM (m/z): 175,1 (MH⁺), R_t 1,54 minutos.

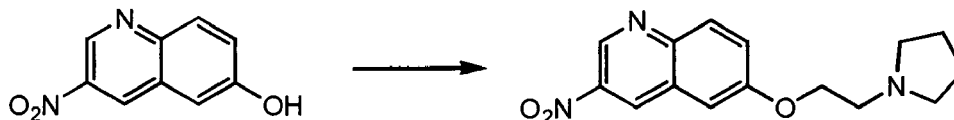
25 Método 19

Síntesis de 6-hidroxi-3-nitroquinolina



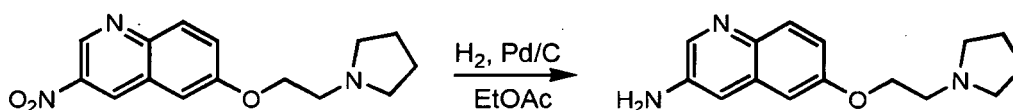
Se disolvió 6-metoxi-3-nitroquinolina (Magnus, P. *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 119, 5591, 1997; 100 mg, 0,49 mmol) en disolución de bromuro de hidrógeno (al 47% ac., 2,5 ml, 0,2 M), se calentó y se agitó a 120°C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se neutralizó con NaOH 6 N, entonces se extrajo con EtOAc (150 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, el 40-50% de EtOAc/hexanos), obteniendo 73 mg (78%) de 6-hidroxi-3-nitroquinolina. CL/EM (m/z): 190,9 (MH⁺), R_t 1,97 minutos.

Síntesis de 3-nitro-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina



- 5 Se disolvió 6-hidroxi-3-nitroquinolina (148 mg, 0,78 mmol) en THF (18 ml). Se añadieron 2-(pirrolidin-1-il)etanol (0,091 ml, 0,78 mmol) y trifetilfosfina (306 mg, 1,17 mmol). Finalmente, se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,184 ml, 1,17 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se concentró el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2) para proporcionar 134 mg (60%) de 3-nitro-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina. CL/EM (m/z): 288,1 (MH^+), R_t 1,80 minutos.

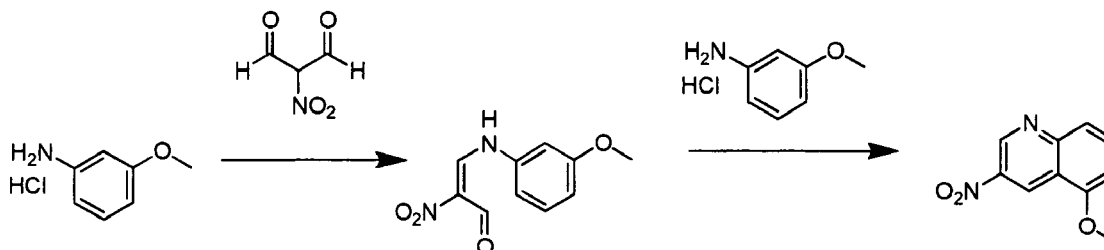
Síntesis de 3-amino-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina



- 10 Se disolvió 3-nitro-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina (134 mg, 0,46 mmol) en EtOAc (10 ml) y se burbujeó la disolución con N_2 durante varios minutos. Entonces se añadió trietilamina (0,065 ml, 0,46 mmol) seguido por una cantidad catalítica de Pd al 10%/C. Se repitió el burbujeo con N_2 tras cada adición. Se conectó un globo de H_2 al matraz de reacción y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2 durante 48 horas. Entonces se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se concentró para obtener 3-amino-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinolina en bruto, que se usó como tal en la siguiente reacción. CL/EM (m/z): 258,1 (MH^+), R_t 0,33 minutos.

Método 20

Síntesis de 5-metoxi-3-nitro-quinolina



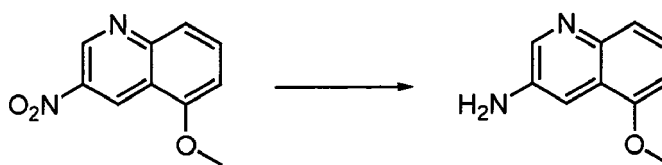
Síntesis de 3-(3-metoxi-fenilamino)-2-nitro-propenal

- 20 A la sal de HCl de 3-metoxi-fenilamina (4,6 g, 28,9 mmol) en HCl 1 N (300 ml) se le añadió una disolución de 2-nitro-malonaldehído (2,7 g, 19,3 mmol) en 150 ml de agua. Tras 30 min., se filtró el precipitado y se aclaró con HCl 0,1 N. El secado al aire en un embudo Büchner durante 18 h dio 3,36 g (78%) de un polvo de color amarillo/verde claro. CL/EM (m/z): 245,1 ($\text{MH}^+ + \text{Na}$), R_t 2,21 minutos.

Síntesis de 5-metoxi-3-nitroquinolina y 7-metoxi-3-nitroquinolina

- 25 A la sal de HCl de 3-metoxi-fenilamina (4,7 g, 29,7 mmol) en 30 ml de ácido acético se le añadió 3-(3-metoxifenilamino)-2-nitro-propenal (3,3 g, 14,9 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo, y se añadió tiofenol (0,3 ml, 2,98 mmol). Tras 22 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a vacío. La adición de 70 ml de EtOAc y la filtración dieron un subproducto sólido, 7-metoxi-3-nitro-quinolina, y un filtrado, que contenía 5-metoxi-3-nitro-quinolina impura. Se cargó el filtrado sobre columna de sílice y se eluyó desde el 5% hasta el 25% de EtOAc en hexanos a 85 ml/min. durante 30 minutos. Se concentraron las fracciones enriquecidas con producto y se llevaron a la siguiente etapa como una mezcla de 3-nitroquinolinas sustituidas con 5 y 7-metoxilo. CL/EM (m/z): 205,1 (MH^+), R_t 2,26 minutos.

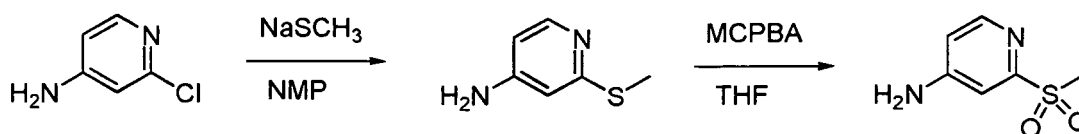
Síntesis de 5-metoxiquinolin-3-amina



Se disolvió una mezcla de 3-nitroquinolinas sustituidas con 5 y 7-metoxilo (780 mg, 3,82 mmol) en EtOAc (75 ml) y se burbujeó la mezcla de reacción con N₂ durante varios minutos. Entonces se añadió Pd al 10%/C (54 mg) y se conectó un globo de H₂ al matraz de reacción. Se burbujeó la mezcla de reacción con H₂ y se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ durante la noche. La eliminación de disolvente a vacío y purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (el 100% de EtOAc) proporcionó los dos isómeros separados 5-metoxiquinolin-3-amina y 7-metoxiquinolin-3-amina. Se obtuvo el producto deseado 5-metoxiquinolin-3-amina (80 mg, 12%) como un polvo de color amarillo. Se asignó la estructura mediante ¹H-RMN (CD₃OD): δ 8,40 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,85 (d, 1H). CL/EM (isómero deseado) (m/z): 175,0 (MH⁺), R_t 1,54 minutos; CL/EM (isómero no deseado) (m/z): 175,0 (MH⁺), R_t 1,53 minutos.

Método 21

Síntesis de 2-(metilsulfonyl)piridin-4-amina

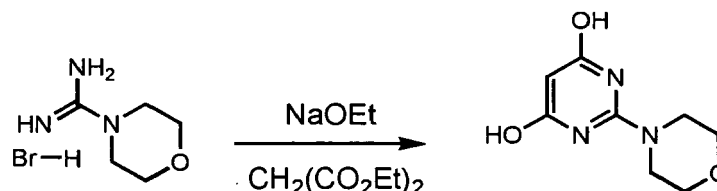


Se añadió tiometóxido de sodio (140 mg, 1,98 mmol) a una disolución de 2-cloropiridin-4-amina (150 mg, 1,17 mmol) en NMP (0,65 ml) en un recipiente de presión. Se selló el recipiente y se calentó en un microondas hasta 200°C durante 800 seg. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida de sílice eluyendo con el 8% de MeOH/DCM proporcionó 2-(metiltio)piridin-4-amina (435 mg, rendimiento del 50%). CL/EM (m/z): 140,9 (MH⁺), R_t 0,59 minutos.

Se añadió lentamente MCPBA sólido (780 mg, 2-3 mmol) en pequeñas porciones a una disolución de 2-(metiltio)piridin-4-amina (435 mg, 1,17 mmol) en THF (7 ml) a TA, con agitación. Se siguió la reacción mediante CL-EM a medida que se consumió el material de partida mediante valoración con MCPBA. Se añadió sílice a la mezcla de reacción, que entonces se concentró hasta sequedad a presión reducida. Se purificó el producto en bruto soportado en sílice mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, eluyendo con el 5% de MeOH/DCM, para proporcionar 2-(metilsulfonyl)piridin-4-amina (220 mg, rendimiento cuant.). CL/EM (m/z): 173,0 (MH⁺), R_t 0,34 minutos.

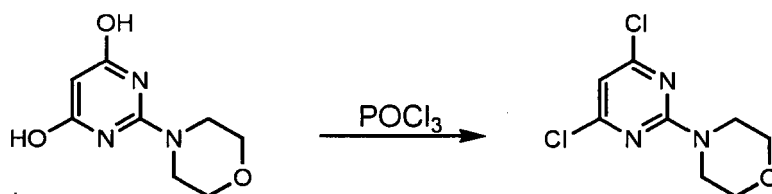
Método 22

Síntesis de 2-morfolinopirimidin-4,6-diol



Se cortó sodio (17,25 g, 150 mmol) en pequeñas partes y se añadió lentamente a EtOH (500 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l bajo N₂ y se enfrió con agua. Tras disolverse todo el sodio, se añadieron bromhidrato de morfolinoformamida (52,5 g, 50 mmol) y malonato de dietilo (40 g, 50 mmol). Se calentó la mezcla hasta reflujo durante tres horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el etanol a vacío. Se añadió HCl acuoso (1 N, 800 ml) al sólido de color blanco, a temperatura ambiente. Se disolvió inicialmente el sólido, dando una disolución transparente, entonces precipitó el producto como un sólido de color blanco. Tras 1 h a temperatura ambiente, se filtró el sólido, se lavó con agua (3x), se secó (al aire y después sobre P₂O₅) para dar 2-morfolinopirimidin-4,6-diol (42,5 g, 86%). CL/EM (m/z): 198,1 (MH⁺), R_t 0,51 minutos.

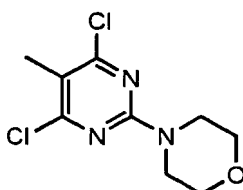
Síntesis de 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina



- 5 Se calentó una mezcla de 2-morfolinopirimidin-4,6-diol (30 g, 0,15 mol) y POCl_3 (150 ml, 1,61 mol) a 120°C durante 16 h, entonces se enfrió hasta TA. Se eliminó el POCl_3 en exceso para dar un semisólido. Se transfirió el sólido gradualmente a una disolución con agitación de agua (700 ml) y se enfrió EtOH (100 ml) ocasionalmente enfriada con agua. Se formó un sólido de color blanco y posteriormente se filtró, se lavó con agua, el 10% de EtOH en agua y se secó sobre P_2O_5 para dar 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (17,82 g, 50%). CL/EM (m/z): 233,9 (MH^+), R_t 2,95 minutos.

Método 23

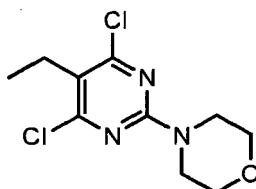
Síntesis de 4,6-dicloro-5-metil-2-morfolinopirimidina



- 10 Se preparó 4,6-dicloro-5-metil-2-morfolinopirimidina mediante un procedimiento similar a la 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (en el método 22) usando 2-metilmalonato de dimetilo en lugar de malonato de dietilo. CL/EM (m/z): 248,1 (MH^+).

Método 24

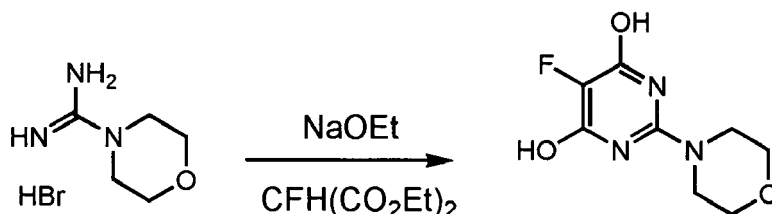
- 15 Síntesis de 4,6-dicloro-5-etil-2-morfolinopirimidina



Se preparó 4,6-dicloro-5-etil-2-morfolinopirimidina mediante un procedimiento similar a la 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (en el método 22) usando 2-etilmalonato de dimetilo en lugar de malonato de dietilo. CL/EM (m/z): 262,1 (MH^+), R_t 3,59 minutos.

- 20 Método 25

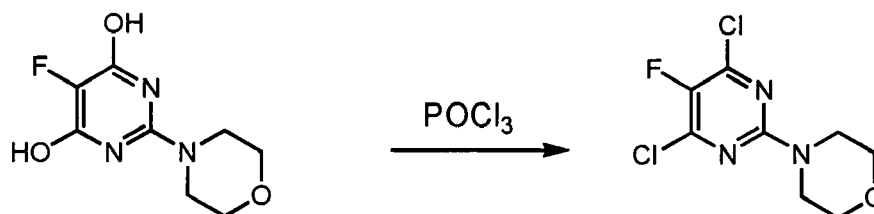
Síntesis de 5-fluoro-2-morfolinopirimidin-4,6-diol



- 25 Se lavó hidruro de sodio (al 60% en aceite, 3,9 g, 96,5 mmol) con hexanos en un matraz de fondo redondo bajo argón y se enfrió con un baño de agua helada. Se añadió lentamente EtOH (100 ml). Se calentó la mezcla resultante hasta TA y se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de base, se le añadió 2-fluoromalonato de dietilo (5,7 g, 32,2 mmol), seguido por bromhidrato de morfolinoformamida (6,8 g, 32,2 mmol). Se calentó la mezcla hasta $90-95^\circ\text{C}$ con agitación bajo argón. Tras 12 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el EtOH

a vacío. Se disolvió el sólido de color blanco resultante en agua (25 ml) y se acidificó con HCl conc. a pH = 3-4. Se formó un precipitado de color blanco que se recogió en un filtro Büchner, se lavó con agua (2x50 ml), se secó al aire sobre el filtro, y se secó a vacío para dar 5-fluoro-2-morfolinopirimidin-4,6-diol (0,87 g, 12%). CL/EM (m/z): 216,0 (MH⁺), R_t 0,63 minutos.

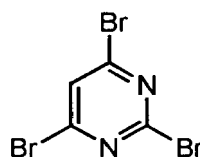
5 Síntesis de 4-(4,6-dicloro-5-fluoropirimidin-2-il)morfolina



Se calentó una mezcla de 5-fluoro-2-morfolinopirimidin-4,6-diol (0,87 g, 4,0 mmol) y POCl₃ (10 ml) a 120°C durante 16 horas, entonces se enfrió hasta TA. Se eliminó el exceso de POCl₃ a presión reducida para dar un semi-sólido que se secó adicionalmente a vacío. Tras 12 h de secado a vacío, se diluyó el sólido en EtOAc (150 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (60 ml). Se formó un sólido durante el salvado y se descartó con la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica de nuevo con NaHCO₃ sat. (2x30 ml), salmuera (30 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con el 25% de EtOAc/hexano para dar 4-(4,6-dicloro-5-fluoropirimidin-2-il)morfolina (418 mg, 42%). CL/EM (m/z): 251,9 (MH⁺), R_t 3,22 minutos.

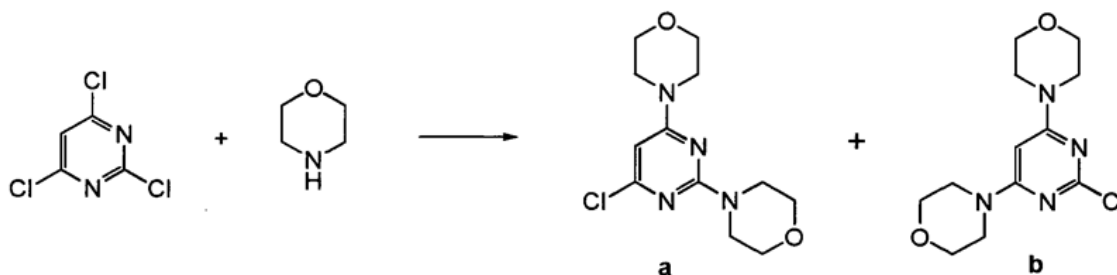
15 Método 26

Síntesis de 2,4,6-tribromopirimidina



A una mezcla de pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (2,66 g, 20,87 mmol) y POBr₃ (25 g, 87,2 mmol) en tolueno (35 ml) en un matraz de 200 ml, se le añadió *N,N*-dimetilanilina (4,52 ml, 35,7 mmol). Se calentó hasta reflujo la suspensión espesa de color rojo ladrillo durante 3 horas. Durante el procedimiento se formó una disolución bifásica con una goma de color rojo en el fondo del matraz y un líquido de color amarillo transparente encima. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se separó mediante decantación la fase orgánica de color amarillo. Se aclaró la goma de color rojo una vez con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaHCO₃ saturado (3x, o hasta que cesó el desprendimiento de CO₂), H₂O (3x), salmuera (2x) y se secaron sobre Na₂SO₄. Entonces se concentró la disolución y se secó a alto vacío para proporcionar 2,4,6-tribromopirimidina (5,40 g, 82%), que se usó sin purificación adicional. CL/EM (m/z): 316,8/318,7 (MH⁺), R_t 2,78 minutos.

Método 27



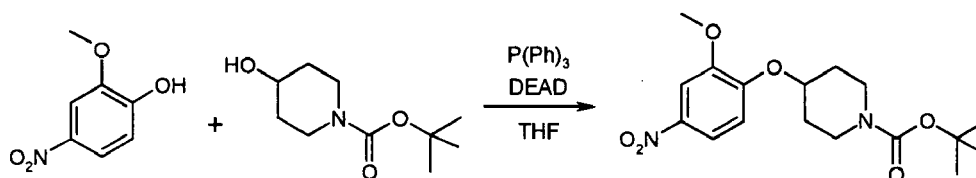
Se enfrió una disolución de morfolina (100 g; 1,15 moles; 5,3 equivalentes) en THF (450 ml) con un baño de hielo. Se añadió una disolución de 2,4,6-tricloropirimidina (39,9 g; 217 mmoles; 1,0 equivalentes) en THF (100 ml) a lo largo de un periodo de 30 minutos. Se formó un precipitado de color blanco abundante tras la adición de 2,4,6-tricloropirimidina y la mezcla de reacción se espesó rápidamente. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura

ambiental y se agitó mecánicamente durante 64 horas (el calentamiento de la mezcla de reacción a reflujo tras la adición de 2,4,6-tricloropirimidina conduce a la reacción completa en 60 min. La razón de a con respecto b no cambió). Entonces se filtró la mezcla y se lavó la torta de filtrado con THF adicional (2 x 100 ml). Se concentró el filtrado en el rotavapor. Se añadió agua (600 ml) y se agitó la suspensión espesa resultante durante 30 minutos. Se aislaron los sólidos mediante filtración, se lavaron con agua adicional (2 x 100 ml) y se secaron durante la noche a vacío. Rendimiento de a + b: 61,3 g (99%). El producto era el 87% de a mediante porcentaje de área de HPLC; el resto era b.

Se disolvieron 31 g del sólido en bruto en 200 ml de CH_2Cl_2 y se aplicaron a 600 g de sílice seca en un embudo de vidrio filtrante con placa porosa. Se eluyó la sílice con hexano:EtOAc 1:1 y se recogieron fracciones de 300 ml. El análisis de CCF muestra que a está presente en las fracciones 1-7 y 4,6-dimorfolino-2-cloropirimidina en las fracciones 6-10. Se combinaron las fracciones 1-5 y se concentraron para proporcionar un sólido de color blanco. Rendimiento: 28,2 g (El producto era el 98% de a mediante porcentaje de área de HPLC).

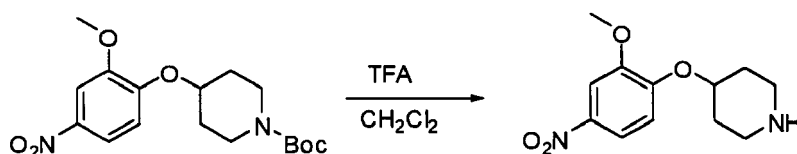
Método 28

SÍNTESIS DE 4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)ANILINA, SÍNTESIS DE 4-(2-METOXI-4-NITROFENOXI)PIPERIDIN-1-CARBOXILATO DE T-BUTILO



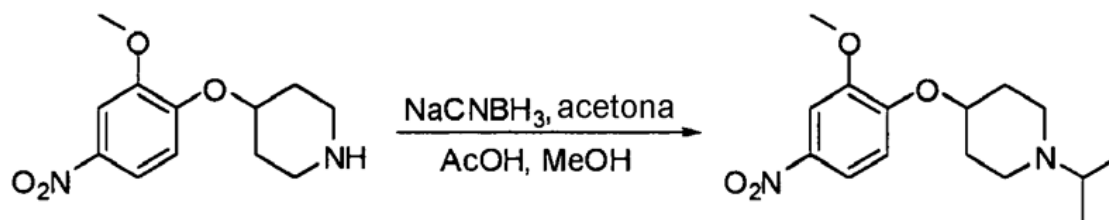
A una mezcla de trifetilfosfina (3,10 g, 11,8 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (2,06 g, 11,8 mmol) bajo N_2 en THF (40 ml) se le añadió 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de t-butilo (2,00 g, 9,94 mmol). Tras agitar durante 10 min., se añadió 2-metoxi-4-nitrofenol (1,00 g, 5,91 mmol). Se agitó la reacción durante 16 h y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar un aceite de color naranja. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando el 25% de EtOAc/hexano proporcionando 4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidin-1-carboxilato de t-butilo como un sólido de color beis (1,70 g, 82%). CL/EM (m/z): 353,2 (M⁺), R_t 3,23 minutos

SÍNTESIS DE 4-(2-METOXI-4-NITROFENOXI)PIPERIDINA



Se añadió ácido trifluoroacético (5 eq.) a una disolución de 4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidin-1-carboxilato de t-butilo (200 mg, 0,57 mmol, 1 eq.) en diclorometano, agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se evaporó el disolvente, se llevó el residuo a pH 10 con disolución de Na_2CO_3 sat. ac. y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar el producto 4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidina como un sólido de color amarillo claro (137,3 mg, 96%). CL/EM (m/z): 253,2 (M⁺), R_t 1,81 minutos.

SÍNTESIS DE 1-ISOPROPIL-4-(2-METOXI-4-NITROFENOXI)PIPERIDINA

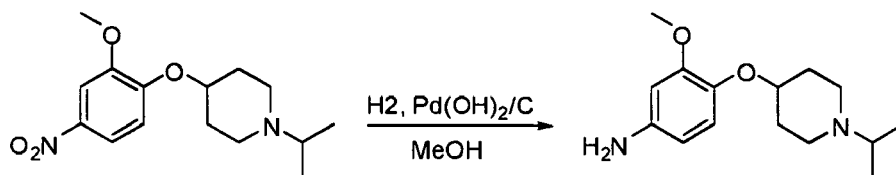


A una disolución de ácido acético al 10% en metanol se le añadieron 4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidina (148 mg, 0,59 mmol, 1 eq.), acetona anhidra (5 eq.) y cianoborohidruro de sodio (1,5 eq.). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadieron acetona anhidra (5 eq.) y cianoborohidruro de sodio (1,5 eq.) adicionales y se agitó la reacción durante 24 h. Se evaporó el disolvente, se llevó el residuo a pH 10 con carbonato de sodio acuoso

y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó con magnesio sulfato y se evaporó para proporcionar 1-isopropil-4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidina como un aceite de color amarillo (163 mg, 97%). CL/EM (m/z): 295,2 (MH⁺), R_t 1,96 minutos.

SÍNTESIS DE 4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)-3-METOXIANILINA

5

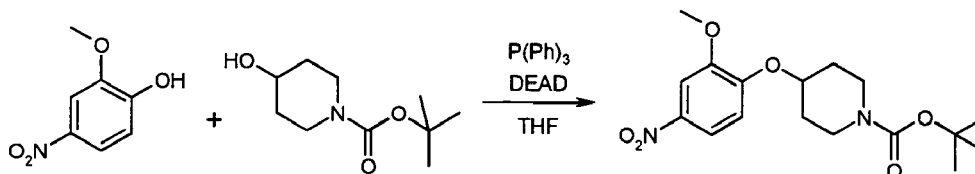


Se disolvió 1-isopropil-4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidina (167 mg, 0,57 mmol) en metanol (20 ml) y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una cantidad catalítica de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono y se conectó un globo de hidrógeno al matraz de reacción. Se purgó el matraz cinco veces con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó con metanol. Se evaporó el filtrado a presión reducida. Se añadió acetonitrilo (10 ml) al residuo, se agitó con movimientos circulares durante 10 min., y se separó mediante decantación de la película de color blanco. Se evaporó la fase de acetonitrilo a presión reducida proporcionando 4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)anilina como un aceite de color marrón (131 mg, 87%). CL/EM (m/z): 265,2 (MH⁺), R_t 0,33 minutos.

10

Método 29

15 SÍNTESIS DE 4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)-3-METOXIANILINA; SÍNTESIS DE 4-(2-METOXI-4-NITROFENOXI)PIPERIDIN-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILO

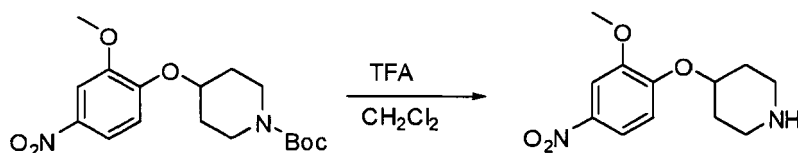


20

A una mezcla bajo N₂ de trifetilfosfina (3,10 g, 11,825 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (2,06 g, 11,825 mmol) en THF (40 ml) se le añadió 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 9,937 mmol). Tras agitar durante 10 min., se añadió 2-metoxi-4-nitrofenol (1,00 g, 5,912 mmol). Se agitó la reacción durante 16 h y se evaporó a presión reducida para dar un aceite de color naranja. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando el 25% de EtOAc/hexano proporcionando 4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color beis (1,70 g, 82%). CL/EM (m/z): 353,2 (MH⁺), R_t 3,23 minutos

SÍNTESIS DE 4-(2-METOXI-4-NITROFENOXI)PIPERIDINA

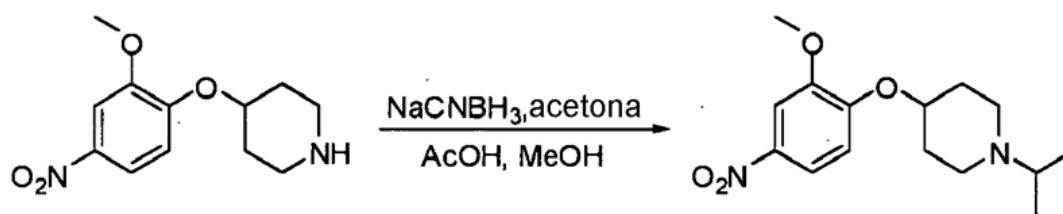
25



30

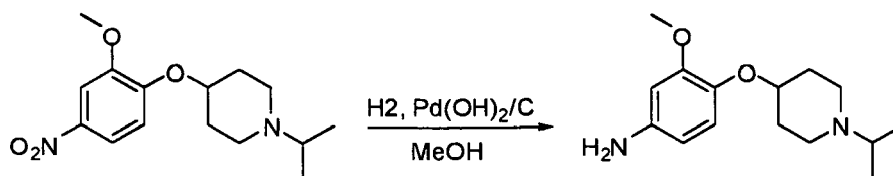
Se añadió ácido trifluoroacético (5 eq.) a una disolución de 4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,5676 mmol, 1 eq.) en diclorometano, agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se evaporó el disolvente, se llevó el residuo a pH = 10 con disolución de Na₂CO₃ sat. ac. y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar el producto 4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidina como un sólido de color amarillo claro (137,3 mg, 96%). CL/EM (m/z): 253,2 (N4H⁺), R_t 1,81 minutos.

SÍNTESIS DE 1-ISOPROPIL-4-(2-METOXI-4-NITROFENOXI)PIPERIDINA



5 A una disolución de ácido acético al 10% en metanol se le añadieron 4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidina (148 mg, 0,59 mmol, 1 eq.), acetona anhidra (5 eq.) y cianoborohidruro de sodio (1,5 eq.). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción era completa al 85%. Se cargaron acetona anhidra (5 eq.) y cianoborohidruro de sodio (1,5 eq.) adicionales y se agitó durante 24 h. Se evaporó el disolvente, se llevó el residuo a pH = 10 con carbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para proporcionar 1-isopropil-4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidina como un aceite de color amarillo (163 mg, 97%). CL/EM (m/z): 295,2 (MH⁺), R_t 1,96 minutos.

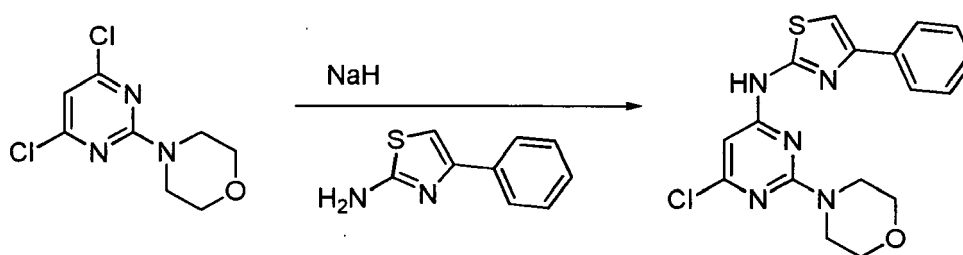
SÍNTESIS DE 4-(1-ISOPROPILPIPERIDIN-4-ILOXI)-3-METOXIANILINA



10 Se disolvió 1-isopropil-4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidina (167 mg, 0,57 mmol) en 20 ml de metanol y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una cantidad catalítica hidróxido de paladio al 20% sobre carbono y se conectó un globo de hidrógeno al matraz de reacción. Se purgó el matraz cinco veces con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó con metanol. Se evaporó el filtrado a presión reducida. Se añadió acetonitrilo (10 ml) al residuo, se agitó con movimientos circulares durante 10 min., y se separó mediante decantación de la película de color blanco. Se evaporó la fase de acetonitrilo a presión reducida proporcionando 4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)anilina como un aceite de color marrón (131 mg, 87%). CL/EM (m/z): 265,2 (MH⁺), R_t 0,33 minutos.

Método 30

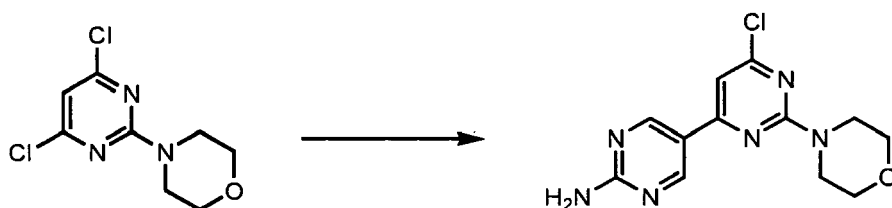
20 SÍNTESIS DE N-(6-CLORO-2-MORFOLINOPYRIMIDIN-4-IL)-4-FENILTIAZOL-2-AMINA



25 A una disolución de la 4-feniltiazol-2-amina (374 mg, 2,1 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilacetamida se le añadió hidruro de sodio (50 mg, 2,1 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla a esa temperatura durante 10 minutos, se añadió el dicloruro (470 mg, 2,0 mmol) a la mezcla de reacción. Tras agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió hidruro de sodio adicional (50 mg, 2,1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla durante 1 hora y se extinguió con 5 ml de cloruro de amonio ac. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 X 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (10 ml), salmuera (10 ml), después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar producto en bruto, que se purificó mediante columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo y hexano para dar N-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina. CL/EM (m/z): 374 y 376 (MH⁺), R_t 3,40 minutos.

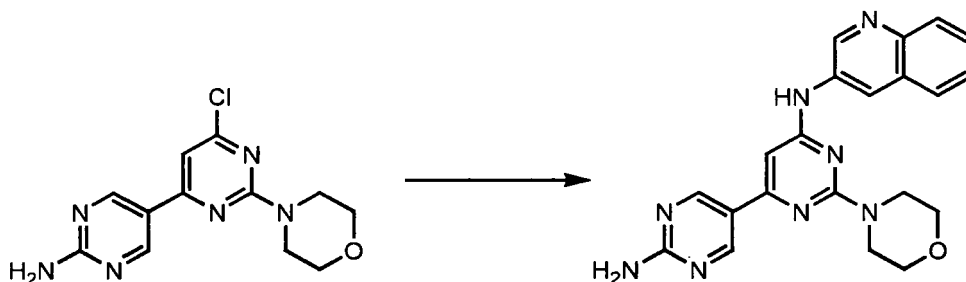
Ejemplo 1

Preparación de N-(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina



Se disolvieron 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (preparada como en el método 22; 3,0 g, 12,9 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (3,43 g, 15,5 mmol) en DME (130 ml). Entonces se añadió Na_2CO_3 acuoso (2 M, 32 ml, 64 mmol) y se burbujeó la mezcla de reacción con N_2 durante varios minutos. Entonces se añadieron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (145 mg, 0,65 mmol) y PPh_3 (339 mg, 1,29 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 95°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se separó mediante decantación la disolución del residuo sólido y se concentró. Se separó el sólido así formado de la fase de agua. Se extrajo el agua con EtOAc y se combinó esta fase orgánica con el precipitado. La eliminación del disolvente a vacío dio un residuo sólido que se trituró con aproximadamente 20 ml de EtOAc, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado. Se obtuvo producto adicional concentrando las aguas madres y purificando el sólido que precipitó mediante trituración con EtOAc. Se combinaron los dos lotes obteniendo 1,98 g (52%) del producto deseado. CL/EM (m/z): 293,1 (MH^+), R_t 1,92 minutos

N-(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina

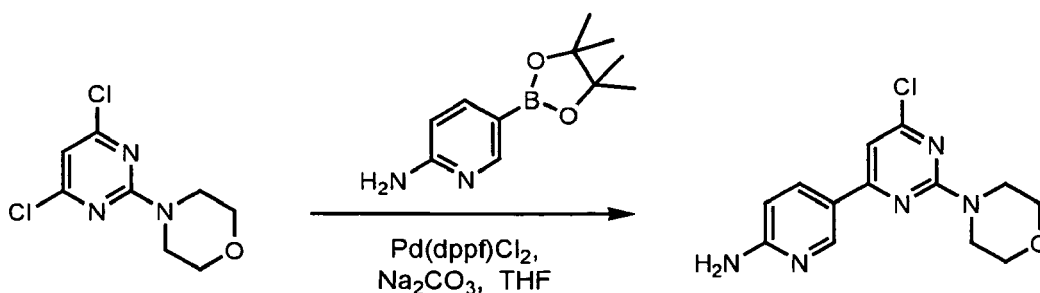


Se mezclaron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, BINAP, carbonato de cesio, THF (0,8 ml) con 5-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)pirimidin-2-amina (1 eq.) y quinolin-3-amina (2 eq.). Se calentó la mezcla a irradiación con microondas durante 10 minutos a 110°C . Se filtró la disolución y se concentró a presión reducida. CL/EM (m/z): 401,4 (MH^+).

Ejemplo 2

Preparación de N-(6-(6-aminopiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina

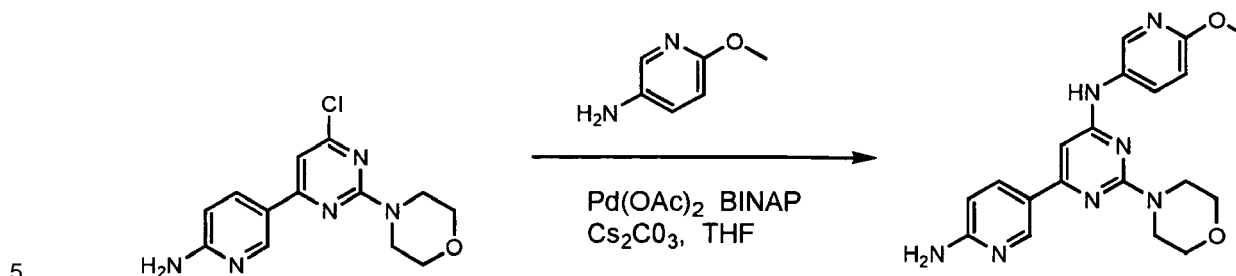
5-(6-Cloro-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)piridin-2-ilamina



Se añadieron THF (130 ml) y Na_2CO_3 ac. (2 M, 40 ml, 80 mmol) a un recipiente de presión de vidrio que contenía 4,6-dicloro-2-morfolinopirimidina (preparada como en el método 22; 4,5 g, 19,2 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (4,7 g, 21,2 mmol). Se agitó la mezcla resultante y se burbujeó con argón durante 1-2 minutos. Entonces se añadió el catalizador, aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (1,26 g, 1,54 mmol), en una porción. Tras sellar el recipiente de reacción, se calentó la reacción a 85°C durante 1 hora con agitación. Tras enfriar hasta TA, se eliminó el THF a presión reducida para dejar un residuo viscoso. Se añadieron EtOAc (450 ml) y agua (50 ml). Tras agitar vigorosamente durante 1-2 minutos, se separaron por filtración los sólidos y se lavaron con EtOAc (100 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de NaCl saturada (1 x 50 ml), se secaron

con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el material en bruto adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice para dar 5-(6-cloro-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina (2,48 g, 44%). CL/EM (m/z): 292,1 (MH^+), R_t 2,06 minutos.

[6-(6-Amino-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina



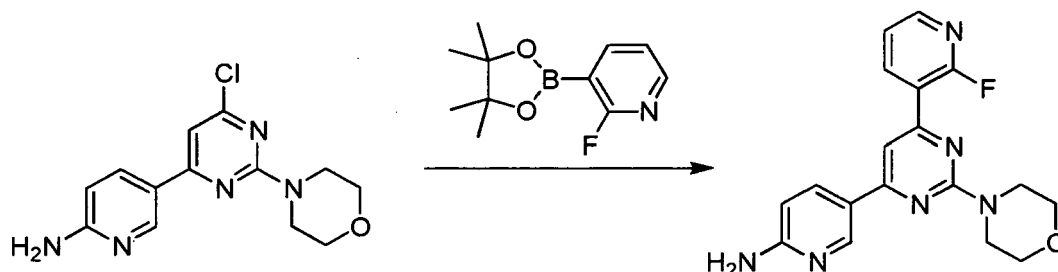
En un recipiente de presión de vidrio, se mezclaron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,0 mg, 0,0082 mmol), BINAP (6,4 mg, 0,0102 mmol), carbonato de cesio (20,0 mg, 0,0615 mmol) y THF (0,8 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1-3 minutos. A la mezcla resultante se le añadió 5-(6-cloro-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina (12,0 mg, 0,041 mmol) seguido por 6-metoxipiridin-3-ilamina (10,2 mg, 0,082 mmol). Se selló el recipiente de presión de vidrio y se agitó a 95°C durante 90 minutos. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto mediante HPLC de fase inversa preparativa para dar [6-(6-amino-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina (5,0 mg, 32%). CL/EM (m/z): 380,1 (MH^+), R_t 1,82 minutos.

10

Ejemplo 3

Preparación de 5-(6-[2-(metilsulfonamida)piridin]-3-il)-2-morfolino-pirimidin-4-il)piridin-2-ilamina

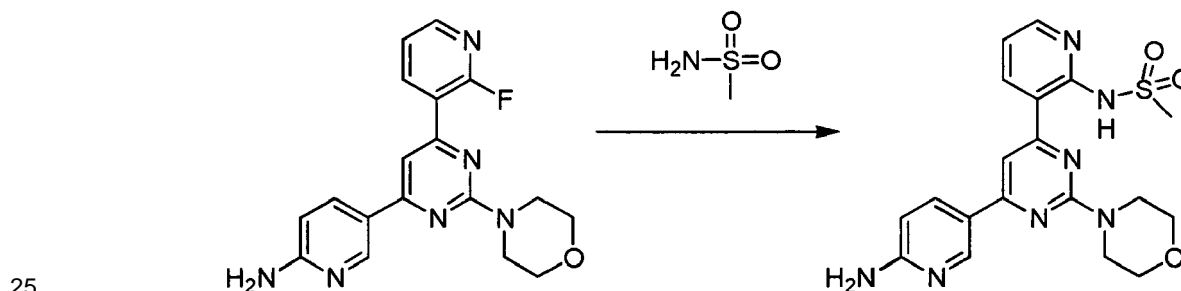
15 5-[6-(2-Fluoro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-piridin-2-ilamina



A una disolución de 5-(6-cloro-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)piridin-2-ilamina, preparada como en el ejemplo 2, (252 mg, 0,87 mmol) y 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (183 mg, 1,30 mmol) en DME (4 ml) se le añadió una disolución acuosa de Na_2CO_3 (2 M, 1 ml), seguida por dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (71 mg, 0,087 mmol). Se calentó la mezcla en un microondas durante 20 min. a 120°C . Se separó la fase acuosa a partir de DME, y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado en bruto que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM (m/z): 353,3 (MH^+), 1,84 minutos.

20

N-{3-[6-(6-Amino-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]piridin-2-il)-metanosulfonamida

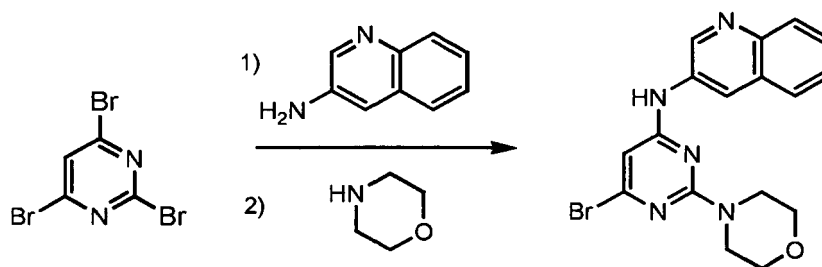


5 A una disolución de 5-[6-(2-fluoro-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-piridin-2-ilamina (200 mg, 0,57 mmol) y metanosulfonamida (216 mg, 2,3 mmol) en NMP (8 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (372 mg, 1,1 mmol). Se calentó la disolución a 125°C durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título. CL/EM (m/z): 428,3 (MH⁺), R_t 1,80 minutos.

Ejemplo 4

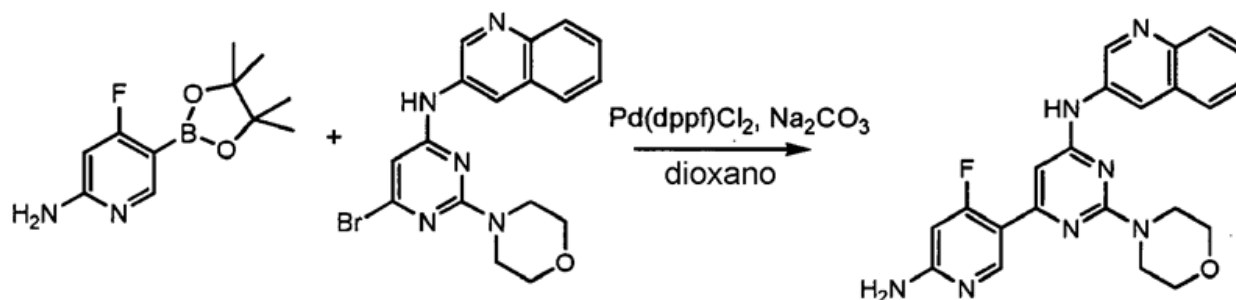
Preparación de N-(6-(6-amino-4-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina

N-(6-Bromo-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina



10 A una disolución de 2,4,6-tribromopirimidina (5,40 g, 17,2 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se le añadió quinolin-3-amina, seguido por DIEA (8,99 ml, 51,6 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 45°C durante la noche. Entonces se añadió morfolina (1,50 ml, 17,2 mmol), y se continuó calentando la mezcla de reacción durante 4 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se concentró y se disolvió en EtOAc (aproximadamente 500 ml), se lavó la disolución orgánica con NaHCO₃ saturado (3x), H₂O (2x), salmuera (1x) y se secó sobre Na₂SO₄.
 15 Entonces se evaporó la disolución en presencia de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, el 15-25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar N-(6-bromo-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina. CL/EM (m/z): 386,1 (MH⁺).

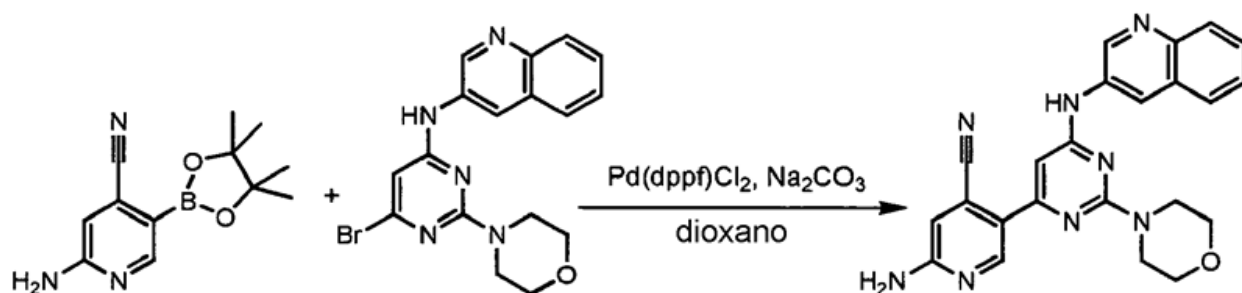
N-(6-(6-amino-4-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina



20 A una disolución de 4-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (preparada tal como se mostró en el método 10) en dioxano (1,7 ml, 0,13 mmol), se le añadieron N-(6-bromo-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina (20 mg, 0,052 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (11 mg, 0,013 mmol) y disolución de carbonato de sodio acuosa 2 M (0,6 ml, 1,2 mmol) bajo argón. Se selló el recipiente de presión y se calentó la mezcla de reacción en un reactor de microondas a 120°C durante 15 minutos.
 25 Se repartió el producto en bruto entre EtOAc (30 ml) y bicarbonato de sodio saturado (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar N-(6-(6-amino-4-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina como un polvo de color amarillo (14 mg, 26%). CL/EM (m/z): 418,0 (MH⁺), R_t 2,31 minutos.

Ejemplo 5

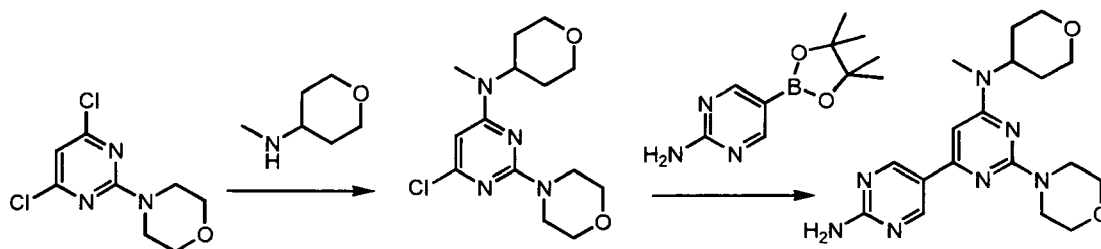
30 Preparación de 2-amino-5-[2-morfolin-4-il-6-quinolin-3-ilamino]-pirimidin-4-il]-isonicotinonitrilo



5 A la disolución de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-4-carbonitrilo en bruto (preparada como en el método 11) (25 mg, 0,13 mmol) en dioxano (1,8 ml) en un recipiente de presión, se le añadieron (6-bromo-2-morfolino-4-il-pirimidin-4-il)-quinolin-3-il-amina (19,4 mg, 0,05 mmol) y Na_2CO_3 ac. (2 M, 0,6 ml, 1,2 mmol). Tras purgar la mezcla de reacción con argón, se añadió aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (10,3 mg, 0,01 mmol) en una porción. Se selló el recipiente de presión y se calentó la mezcla en un microondas a 120°C durante 900 segundos. Se filtró la mezcla en bruto y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar 2-amino-5-[2-morfolino-4-il-6-(quinolin-3-il-amino)-pirimidin-4-il]-isonicotinonitrilo (4,4 mg, 20%). CL/EM (m/z): 425,0 (MH^+), R_t 2,03 minutos.

10 Ejemplo 6

Preparación de N^6 -metil-2-morfolino- N^6 -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5'-bipirimidin-2',6-diamina



N-Metiltetrahidro-2H-piran-4-amina

15 Se añadió tetrahidro-2H-piran-4-amina (90 mg, 0,9 mmol) a una disolución de formaldehído (disolución al 37% en agua, 0,091 ml, 1,13 mmol) y ácido acético (0,162 ml) en ACN (0,8 ml). Tras agitar durante 5 minutos, se añadió $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ (60 mg, 1,13 mmol) en una porción a TA. Tras 1 hora, se añadió Cs_2CO_3 en exceso a la reacción hasta hacerla alcalina. Tras agitar durante 15 minutos, se filtró la reacción para eliminar los sólidos y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se usó el producto en bruto, *N*-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina, para el siguiente desplazamiento sin purificación adicional. CL/EM (m/z): 116,1 (MH^+), R_t 0,34 minutos.

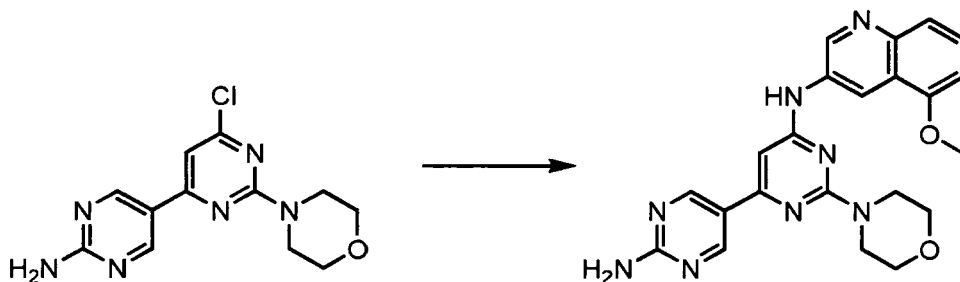
20 6-Cloro-*N*-metil-2-morfolino-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina

25 Se disolvió la *N*-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina en bruto (104 mg, 0,9 mmol) en NMP (0,8 ml). A la disolución, se le añadieron Cs_2CO_3 (366 mg, 1,13 mmol) y 4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina (preparada como en el método 22) (80 mg, 0,34 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción hasta 95°C. Tras 90 minutos, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa proporcionando 24 mg (23%) de 6-cloro-*N*-metil-2-morfolino-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina pura. CL/EM (m/z): 313,2 (MH^+), R_t 2,61 minutos.

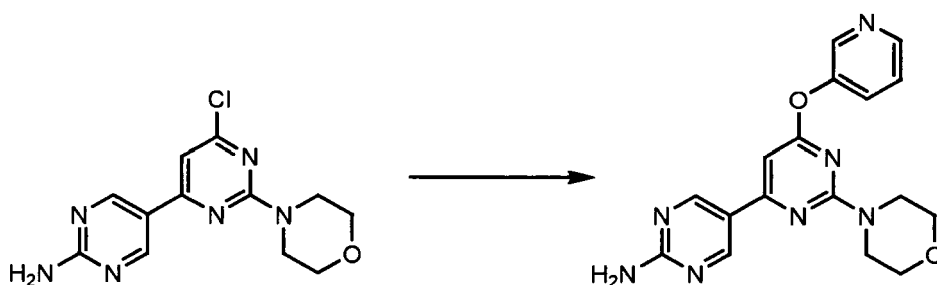
N^6 -Metil-2-morfolino- N^6 -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5'-bipirimidin-2',6-diamina

30 A una mezcla purgada con argón de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (42 mg, 0,19 mmol), 6-cloro-*N*-metil-2-morfolino-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-4-amina (12 mg, 0,038 mmol) en THF (0,8 ml) y Na_2CO_3 ac. (2 M, 0,27 ml) en un recipiente de presión, se le añadió aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (8 mg, 0,0095 mmol) en una porción. Se selló el recipiente de presión y se calentó la mezcla en un microondas a 120°C durante 600 segundos. Se filtró la mezcla en bruto, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar N^6 -metil-2-morfolino- N^6 -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5'-bipirimidin-2',6-diamina (4,6 mg, 32%). CL/EM (m/z): 372,2 (MH^+), R_t 1,76 minutos.

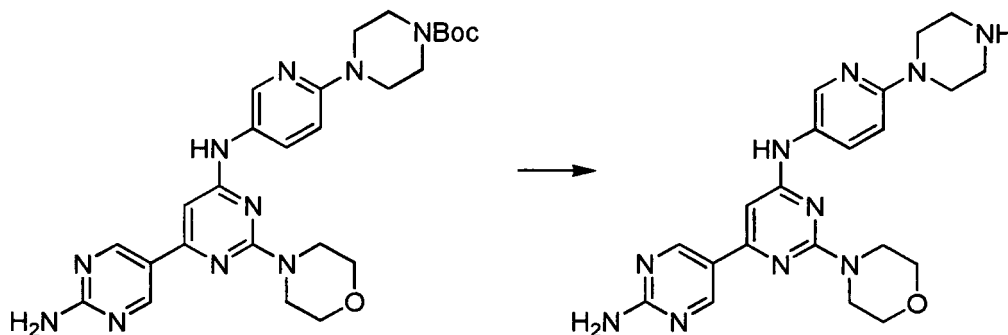
35 Ejemplo 7

Preparación de N-(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-5-metoxiquinolin-3-amina

5 Se preparó el compuesto deseado tal como se describió en el ejemplo 2: se mezclaron Pd(OAc)₂, BINAP, carbonato de cesio, THF (0,8 ml) con 5-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)pirimidin-2-amina (1 eq.) y 5-metoxiquinolin-3-amina (2 eq.), que se preparó tal como se mostró en el método 20. Se calentó la mezcla con irradiación con microondas durante 10 minutos a 110°C. Se filtró la disolución y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC de fase inversa preparativa. CL/EM (m/z): 431,2 (MH⁺), R_t 2,03 minutos.

Ejemplo 8Preparación de 5-(2-morfolino-6-(piridin-3-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina

10 Se combinaron 5-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)pirimidin-2-amina (10 mg, 0,034 mmol, preparada como en el ejemplo 1), terc-butóxido de potasio (6 mg, 0,051 mmol), piridin-3-ol (5 mg, 0,051 mmol) y DMSO (0,5 ml) todos juntos y se calentaron a 110°C durante 2 días. Se purificó el producto en bruto directamente mediante HPLC de fase inversa preparativa para dar 5-(2-morfolino-6-(piridin-3-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina (5,1 mg, 32%). CL/EM (m/z): 352,1 (MH⁺), R_t 1,83 minutos.

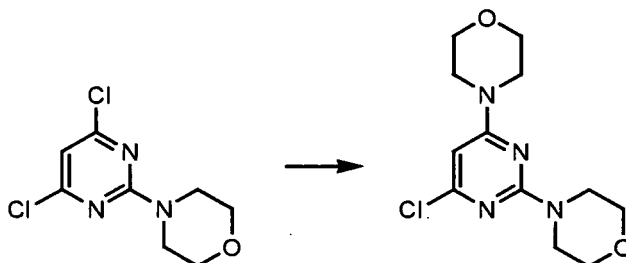
Ejemplo 9Preparación de 6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolino-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirimidin-4-amina

20 A 4-(5-(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-ilamino)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (preparado tal como se describió en el ejemplo 1 a partir de 5-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)pirimidin-2-amina y 4-(5-aminopirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo disponible comercialmente, 30 mg, 0,06 mmol) se le añadieron 5 ml de HCl 4 N en dioxano. Tras agitar durante una hora, se concentró la disolución a vacío. Se disolvió el residuo en acetonitrilo y agua 3:1 y se liofilizó para proporcionar el producto deseado CL/EM (m/z): 435,2 (MH⁺),

R_t 1,52 minutos.

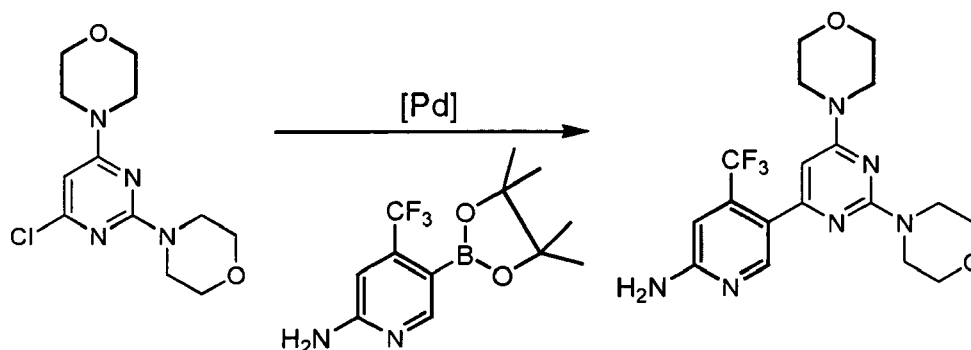
Ejemplo 10

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



- 5 A una suspensión espesa de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina (preparada como en el método 22, 2,0 g, 8,54 mmol) en NMP (14 ml), se le añadió trietilamina (1,43 ml, 10,25 mmol). Se agitó la mezcla heterogénea durante 15 minutos, entonces se trató con morfolina (0,75 ml, 8,54 mmol). Tras someterla a reflujo a 85°C bajo argón durante 2 horas, se enfrió la disolución, entonces se añadió a EtOAc (160 ml). Se lavó la disolución orgánica con 25 ml de NaHCO₃ (sat.) (2 x), agua (2 x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se disolvió el material en bruto en 200 ml de EtOAc y se filtró a través de un lecho de SiO₂, eluyendo adicionalmente con EtOAc, proporcionando 2,2 g (93%) de 2,4-dimorfolino-6-cloropirimidina como un sólido de color blanquecino. CL-EM (m/z): 285,0 (MH⁺), ¹H-RMN (CDCl₃): δ 5,86 (s, 1H), 3,71-3,76 (m, 12H), 3,52-3,56 (m, 4H).

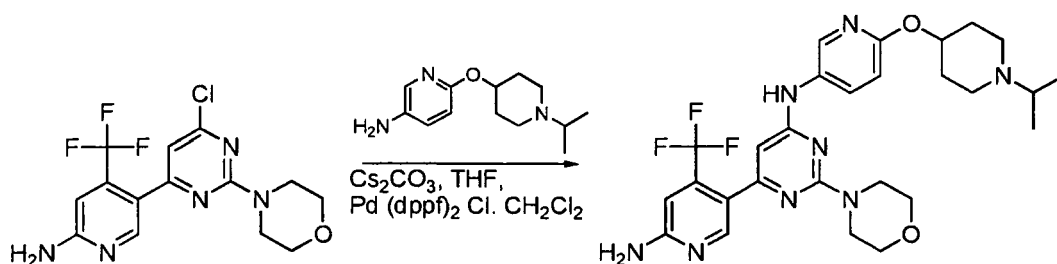
4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina



- 15 Se burbujé gas argón a través de una mezcla heterogénea de 2,4-dimorfolino-6-cloropirimidina (4,1 g, 14,3 mmol) y 4-(trifluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (16,5 g, 57,3 mmol) en 1,2-dimetoxietano y Na₂CO₃ 2 M (3:1) durante 20 minutos. Se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (292 mg, 0,36 mmol) y se selló el recipiente de vidrio de alta presión que contenía la mezcla. Entonces se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante 15 horas, se enfrió y se diluyó con EtOAc (300 ml). Se lavó la disolución orgánica con 300 ml de una mezcla de agua:Na₂CO₃(sat.):NH₄OH(conc.) = 5:4:1, después NH₄Cl(sat.), y salmuera (2x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía de SiO₂ (el 50-90% de EtOAc/hexanos con TEA al 0,1%) dando como resultado 5,62 g (95%) de 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina como un sólido de color blanquecino. CL-EM (m/z): 411,3 (MH⁺); ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,27 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,77 (sa, 2H), 3,59-3,80 (m, 12H), 3,58-3,61 (m, 4H).

25 Ejemplo 11

Preparación de N-(6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-il)-6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina

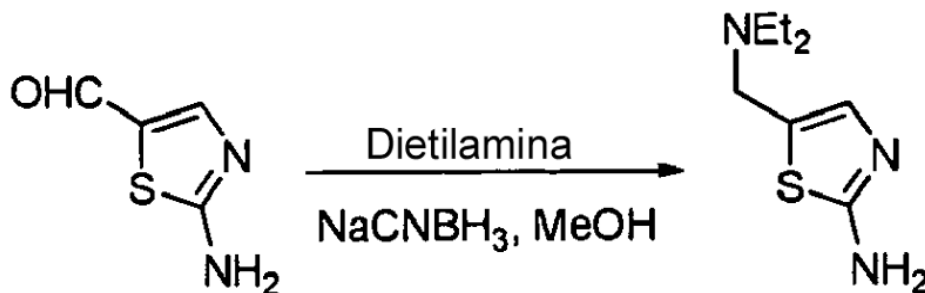


Se sintetizó N-(6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-il)-6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina según el procedimiento general para la reacción de Buchwald en el ejemplo 2 haciendo reaccionar 6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-amina (preparada como en el método 16) con 5-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina. CL/EM (m/z): 559,2 (MH⁺), R_t 1,92 minutos. ¹H-RMN (DMSO): δ 10,27 (1H, sa, NH); 8,41 (1H, sa); 8,17 (1H, s); 7,98 y 7,94 (1H, 2 dobletes a, J= 9,0 Hz, 2 confórmeros); 6,97 (1H, s); 6,90 y 6,84 (1H, 2 dobletes, J= 9,0 Hz, 2 confórmeros); 6,23 (1H, sa); 5,25 y 5,15 (1H, 2 multipletes, 2 confórmeros); 3,66 (8H, sa); 3,44 (1H, m); 3,35 (2H, m); 3,10 (2H, m); 2,22 (2H, m); 2,03 (2H, m); 1,27 (6H, dobletes solapados debido a que los confórmeros, triplete ap., J= 5,7 Hz).

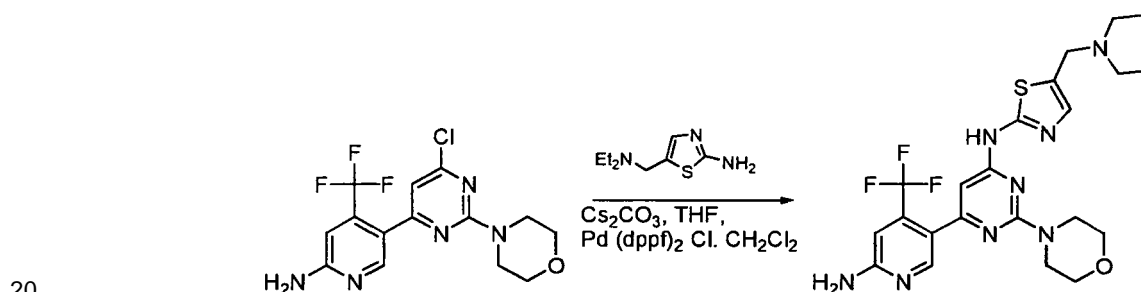
10 Ejemplo 12

Preparación de N-(5-((dietilamino)metil)tiazol-2-il)-6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina

5-((Dietilamino)metil)tiazol-2-amina



15 Se añadió 2-aminotiazol-5-carbaldehído (1 eq.) a una disolución con agitación de dietilamina (4 eq.) en MeOH anhidro a 0°C. Entonces se añadió cianoborohidruro de sodio (1,5 eq.) en porciones a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 70°C durante 10 horas. Después de este tiempo, se extinguió la disolución con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar un aceite de color marrón viscoso. CL/EM (m/z): 186,2 (MH⁺), R_t 0,33 minutos.

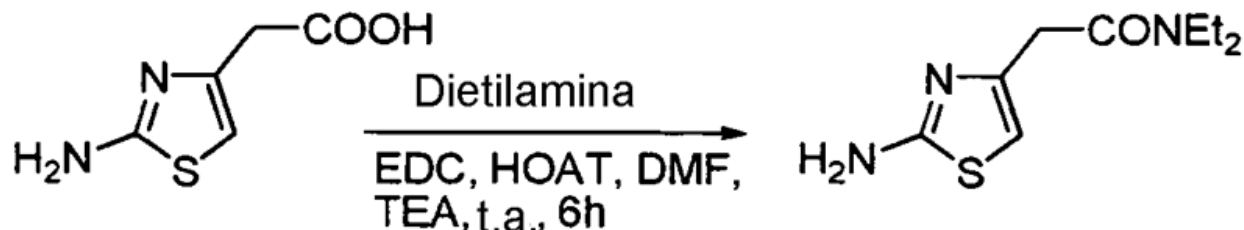


Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento general mostrado en el ejemplo 2. CL/EM (m/z): 509,2 (MH⁺), R_t 1,98 minutos. ¹H-RMN (DMSO): δ 11,0, (2H, sa, NH₂), 8,17 (1H, s); 7,63 (1H, s); 7,08 (1H, sa), 6,40 (1H, s); 4,48 (2H, da, J= 4,2 Hz); 3,80 (4H, m); 3,68 (4H, m); 3,03 (4H, qa, J= 6,9 Hz); 1,30 (6H, t, J= 6,9 Hz).

Ejemplo 13

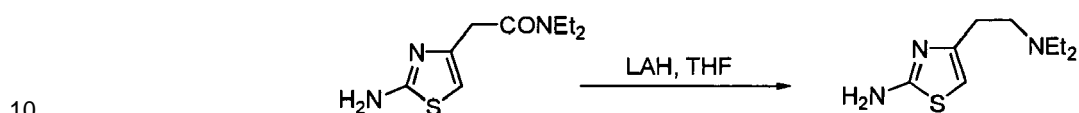
25 Síntesis de 6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(4-(2-(dietilamino)etil)tiazol-2-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina

2-(2-Aminotiazol-4-il)-N,N-dietilacetamida

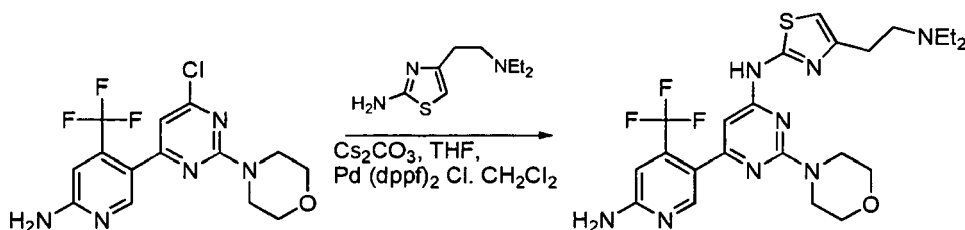


5 Se agitó una mezcla de ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)acético (1 eq.), HOAT (1 eq.), EDC (1,1 eq.), TEA (1 eq.) y HNEt₂ (1 eq.) en DMA a temperatura ambiente durante 6 horas. Entonces se extinguió la mezcla de reacción con H₂O y se concentró. Se disolvió el residuo en una mezcla 4:1 con agitación de EtOAc y NaHCO_{3(sat)}. Se separaron las dos fases y se lavó la disolución orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad. Se lavó dos veces el sólido resultante con Et₂O y se secó para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco. CL/EM (m/z): 214,0 (MH⁺), R_t 1,13 minutos.

4-(2-(Dietilamino)etil)tiazol-2-amina



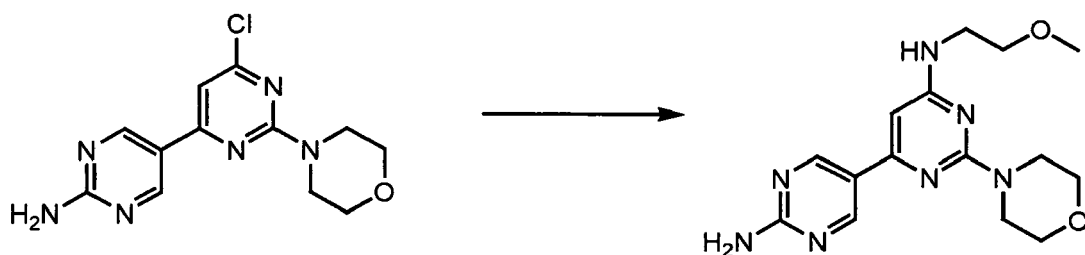
10 Se añadió gota a gota una suspensión de 2-(2-aminotiazol-4-il)-N,N-dietilacetamida (1 eq.) en THF a una suspensión con agitación vigorosa de LAH (1 eq.) en THF a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. En este momento, se enfrió la mezcla resultante hasta 0°C y se añadieron gota a gota 1 porción de H₂O seguida por 1 porción de NaOH al 10% y finalmente 3 porciones de H₂O. Se agitó la mezcla durante 10 minutos, se filtró y se lavó el residuo sólido con THF. Se recogió el filtrado y se concentró hasta sequedad. Se lavó el material en bruto resultante con Et₂O dos veces y se secó para proporcionar un aceite de color marrón viscoso. CL/EM (m/z): 200,1 (MH⁺), R_t 0,34 minutos.



20 Se sintetizó el compuesto del título según el procedimiento general mostrado en el ejemplo 2. CL/EM (m/z): 523,1 (MH⁺), R_t 2,11 minutos. ¹H-RMN (DMSO): δ 8,15 (1H, s); 7,08 (1H, s); 6,96 (1H, s); 6,38 (1H, s); 3,78 (4H, m); 3,65 (4H, m); 3,31 (2H, m); 3,13 (4H, q, J = 7,2 Hz); 3,02 (2H, m); 1,20 (6H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 14

Preparación de N^β-(2-metoxietil)-2-morfolino-4,5'-bipirimidin-2',6-diamina

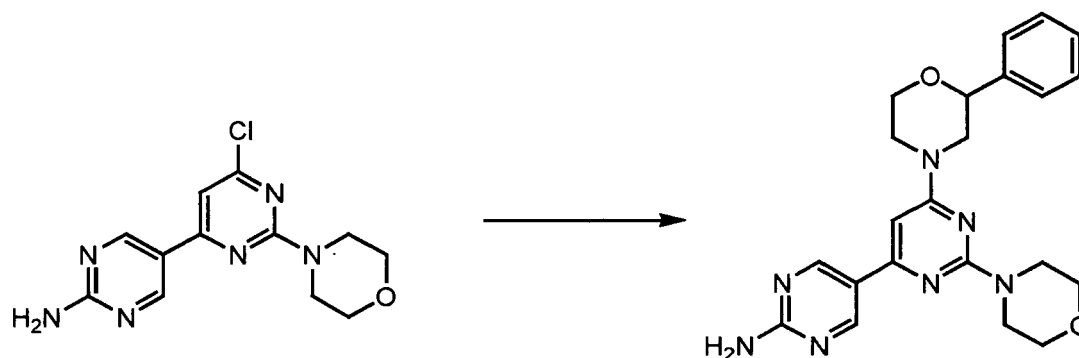


25 Se calentó una mezcla burbujeada con argón de 6-cloro-2-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina (10 mg, 0,03 mmol) y 2-metoxietanamina (0,018 ml, 0,20 mmol) en NMP (0,8 ml) contenida en un recipiente de presión sellado en un microondas a 155°C durante 1000 segundos. Se filtró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar N^β-(2-metoxietil)-2-morfolino-4,5'-bipirimidin-2',6-diamina como la sal de TFA (4,0 mg, 30%).

CL/EM (m/z): 332,2 (MH⁺), R_t 1,44 minutos.

Ejemplo 15

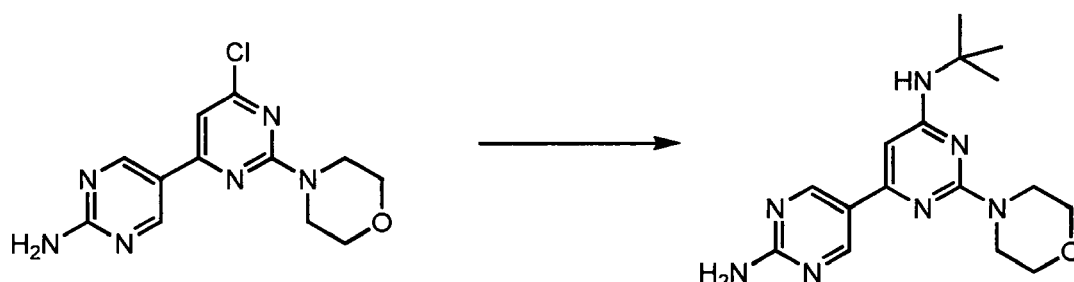
Preparación de 2-morfolino-6-(2-fenilmorfolino)-4,5'-bipirimidin-2'-amina



- 5 Se calentó una mezcla burbujeada con argón de 6-cloro-2-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina (10 mg, 0,03 mmol), Cs₂CO₃ (27 mg, 0,09 mmol) y 2-fenilmorfolina (11 mg, 0,068 mmol) en NMP (0,5 ml) contenida en un recipiente de presión, en un microondas a 170°C durante 600 segundos. Se filtró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar 2-morfolino-6-(2-fenilmorfolino)-4,5'-bipirimidin-2'-amina como la sal de TFA (7,2 mg, 45%). CL/EM (m/z): 420,1 (MH⁺), R_t 2,20 minutos.

10 Ejemplo 16

Preparación de N^β-terc-butil-2-morfolino-4,5'-bipirimidin-2',6-diamina

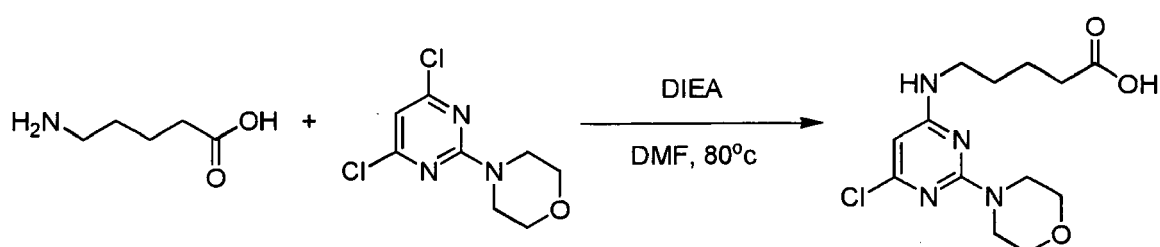


- 15 Se calentó una mezcla burbujeada con argón de 6-cloro-2-morfolino-4,5'-bipirimidin-2'-amina (10 mg, 0,03 mmol) y terc-butilamina (12,5 mg, 0,17 mmol) en NMP (0,5 ml) contenida en un recipiente de presión, en un microondas a 175°C durante 800 segundos. Se añadió una cantidad adicional de terc-butilamina (50 mg, 0,68 mmol) a la reacción. Se volvió a calentar la reacción en un microondas a 175°C durante 800 segundos y de nuevo a 175°C durante 800 segundos hasta la desaparición del material de partida. Se filtró la mezcla en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar N^β-terc-butil-2-morfolino-4,5'-bipirimidin-2',6-diamina como la sal de TFA (0,9 mg, 7%). CL/EM (m/z): 330,2 (MH⁺), R_t 1,96 minutos.

20 Ejemplo 17

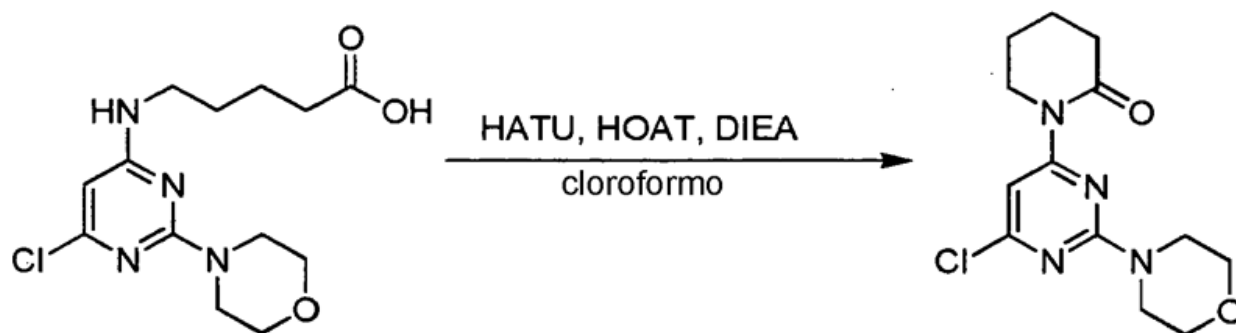
Preparación de 1-(2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-morfolino-pirimidin-4-il)piperidin-2-ona

Ácido 5-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-ilamino)pentanoico



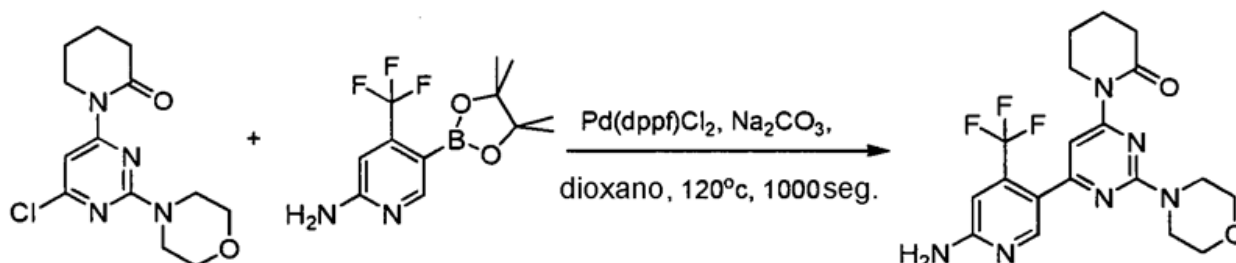
- 5 Se disolvieron ácido 5-aminopentanoico (140 mg, 1,19 mmol), 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolina (preparada como en el método 22; 234 mg, 1,0 mmol) y DIEA (0,530 ml, 3,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml). Se agitó la disolución de reacción a 40°C durante 40 horas. Se diluyó la reacción con EtOAc (100 ml) y se lavó con HCl 0,5 M (40 ml), agua (40 ml), salmuera (40 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar un sólido. Se sometió a cromatografía el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice eluyendo con el 80% de EtOAc en hexano para dar ácido 5-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-ilamino)pentanoico como un sólido de color blanco (190 mg, 60%). CL/EM (m/z): 315,0 (MH⁺), R_f 1,79 minutos.

1-(2-Cloro-6-morfolinopirimidin-4-il)piperidin-2-ona



- 10 A una disolución de HATU (304 mg, 0,8 mmol), HOAT (82 mg, 0,6 mmol) y DIEA (0,209 ml, 1,2 mmol) en cloroformo (20 ml) bajo argón, se le añadió lentamente una disolución de ácido 5-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-ilamino)pentanoico (190 mg, 0,6 mmol) en cloroformo (10 ml). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de completarse la reacción, se evaporó la disolución hasta sequedad para dar un sólido de color blanco que se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con el 40% de EtOAc/hexano para dar 1-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-il)piperidin-2-ona como un sólido de color blanco (62 mg, 35%). CL/EM (m/z): 297,0 (MH⁺), R_t 2,74 minutos.
- 15

1-(2-(6-Amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)piperidin-2-ona

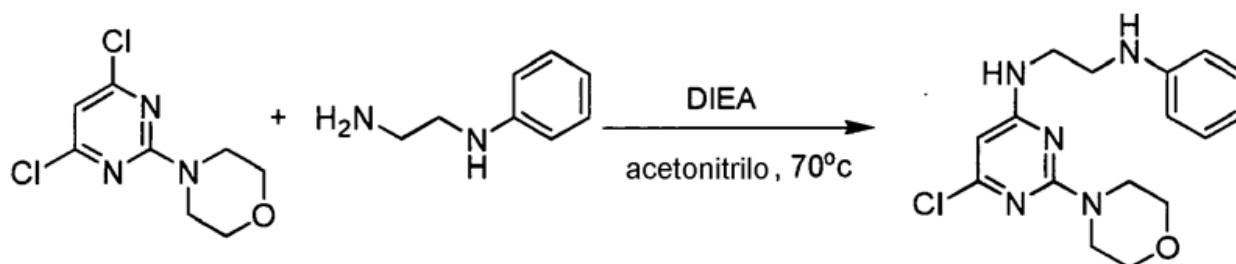


- 20 A una suspensión de 1-(2-cloro-6-morfolinopirimidin-4-il)piperidin-2-ona (16 mg, 0,05 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (preparada como en el método 4; 23 mg, 0,08 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (8 mg, 0,009 mmol) en dioxano (1,1 ml), se le añadió disolución de carbonato de sodio acuosa 2 M (0,4 ml, 0,8 mmol) bajo argón. Se calentó la mezcla de reacción en un microondas a 120°C durante 1000 segundos. Se repartió el producto en bruto entre EtOAc (30 ml) y bicarbonato de sodio saturado (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC de fase inversa preparativa para dar 1-(2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)piperidin-2-ona como un polvo de color amarillo (8,8 mg, 42%). CL/EM (m/z): 423,0 (MH⁺), R_t 2,25 minutos.
- 25

Ejemplo 18

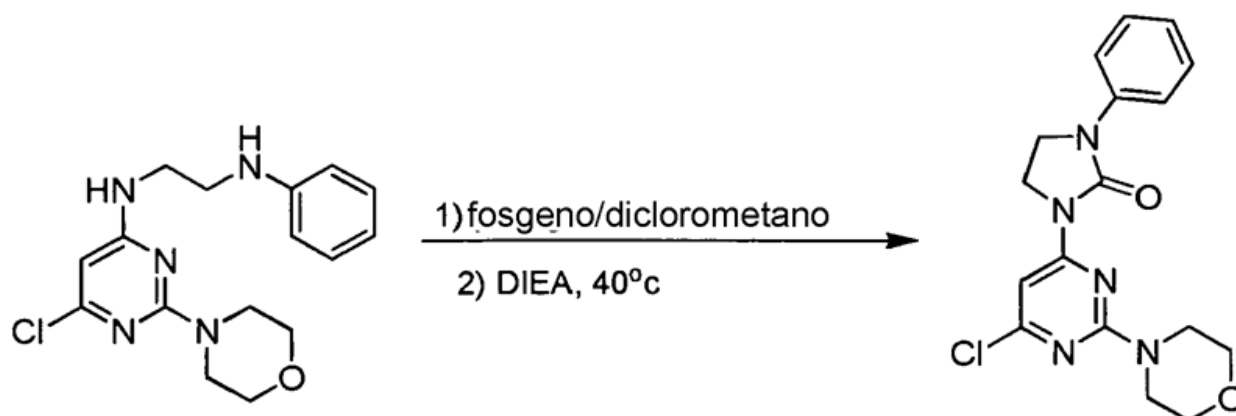
Preparación de 1-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-3-fenilimidazolidin-2-ona

- 30 N¹-(6-Cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-N²-feniletano-1,2-diamina



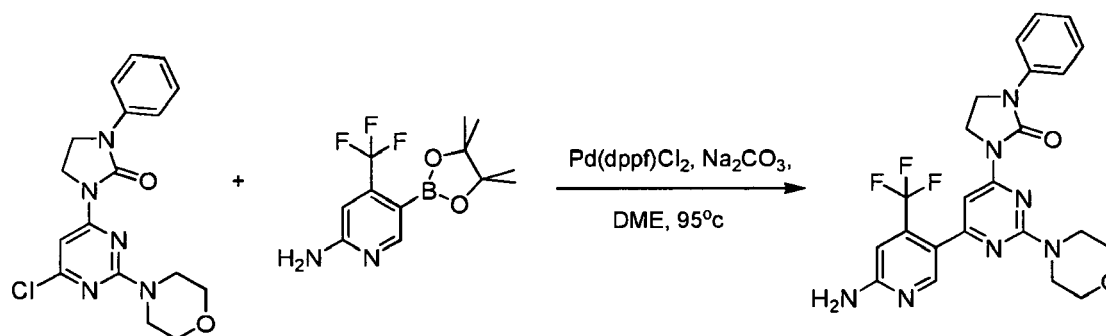
5 A una disolución de 4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina (preparada tal como se describió en el método 22; 932 mg, 4,0 mmol) y DIEA (0,7 ml, 4,0 mmol) en ACN (40 ml), se le añadió lentamente *N*¹-fenil-etano-1,2-diamina pura (0,523 ml, 4,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 70-80°C bajo nitrógeno. Tras 20 horas, se enfrió la mezcla de reacción, y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se repartió el producto en bruto entre EtOAc (120 ml) y NaHCO₃ 0,1 M (50 ml). Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ 0,1 M adicional (2x50 ml), salmuera (50 ml), se secó, se filtró y se concentró para dar *N*¹-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-*N*²-feniletano-1,2-diamina, como un sólido de color blanquecino (1,29 g, 96%). CL/EM (m/z): 334,0 (MH⁺), R_t 1,94 minutos.

1-(6-Cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-3-fenilimidazolidin-2-ona



10 A una disolución de *N*¹-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-*N*²-feniletano-1,2-diamina (100 mg, 0,3 mmol) en DCM (15 ml) a 0°C bajo nitrógeno, se le añadió lentamente una disolución de fosgeno en tolueno (1,89 M, 0,32 ml, 0,6 mmol). Tras 20 minutos, se dejó calentar la reacción hasta TA. Tras 18 horas, se añadió DIEA (0,42 ml, 2,4 mmol) y se calentó la disolución de reacción hasta 40-50°C durante 40 horas. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con el 70% de EtOAc/hexano para dar 1-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-3-fenilimidazolidin-2-ona como un sólido de color blanco (94 mg, 87%). CL/EM (m/z): 360,1 (MH⁺), R_t 3,41 minutos.

1-(6-(6-Amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-3-fenilimidazolidin-2-ona



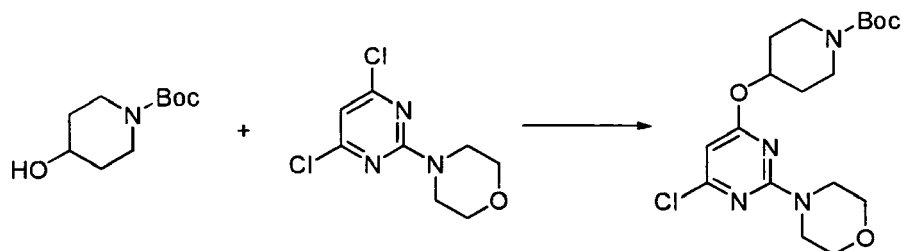
20 A una suspensión de 1-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-3-fenilimidazolidin-2-ona (18 mg, 0,05 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (preparada tal como se describió en el método 4; 18 mg, 0,06 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (3,2 mg, 0,004 mmol) en DME (1,2 ml), se le añadió disolución de carbonato de sodio acuosa 2 M (0,4 ml, 0,8 mmol) bajo argón. Se agitó la mezcla de reacción a 95°C durante 5 horas. Se repartió el producto en bruto entre EtOAc (30 ml) y

bicarbonato de sodio saturado (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa para dar 1-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-3-fenilimidazolidin-2-ona como un polvo de color amarillo pálido (8,4 mg, rendimiento global del 35%). CL/EM (m/z): 448,1 (MH⁺), R_t 3,29 minutos.

5 Ejemplo 19

Preparación de 1-(4-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-il)etanona

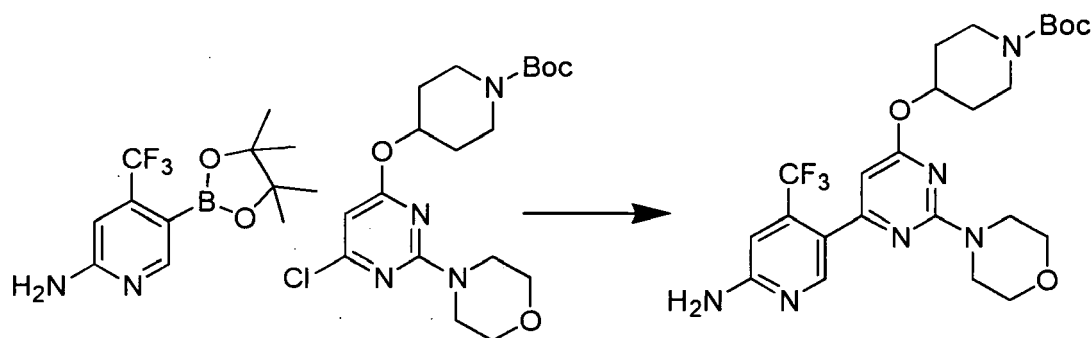
Etapa 1: Alcoxilación de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina



10 A una disolución de N-Boc-4-hidroxipiperidina (2,58 g, 12,81 mmol) en tetrahidrofurano a 0°C bajo argón, se le añadió hidruro de sodio (60%, 512 mg, 12,81 mmol). Tras agitar durante 20 minutos, se añadió una disolución de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina (2,0 g, 8,54 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a través de una jeringa. Se agitó la disolución durante 14 horas mientras se calentaba el baño de hielo hasta temperatura ambiente. En ese momento, se extinguió la mezcla de reacción con agua (2 ml), y se repartió entre EtOAc (350 ml) y Na₂CO_{3(sat.)} (75 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificaron los residuos mediante cromatografía de SiO₂ (el 15-20% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color blanco (2,64 g, 77%). CL-EM (m/z): 399,1 (MH⁺). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 6,00 (s, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,74 (s, 8H), 3,64-3,74 (m, 2H), 3,28-3,38 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

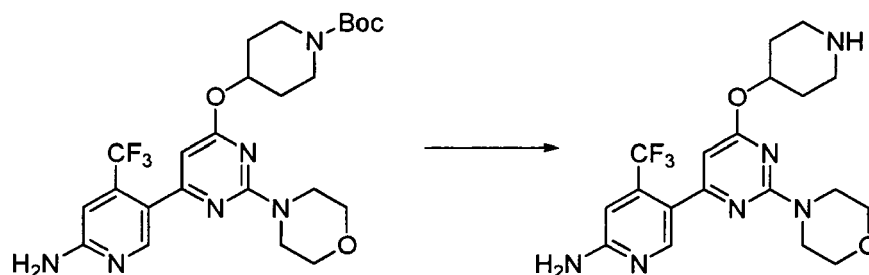
Etapa 2:

20 Reacción de Suzuki de 6-cloropirimidina sustituida con 2-morfolino-4-alcoxilo



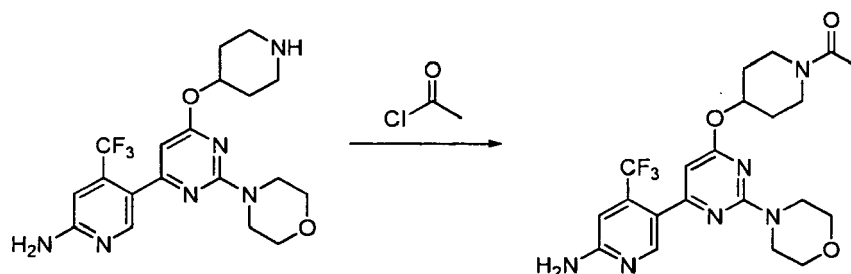
25 Se calentó una mezcla de 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,63 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (preparada como en el método 4, 325 mg, 1,13 mmol) y Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (25,6 mg, 0,031 mmol) en dimetoxietano/Na₂CO₃ 2 M (3:1, 8 ml) con irradiación con microondas durante 15 minutos a 120°C. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc (200 ml) y Na₂CO_{3(sat.)} (50 ml), se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía de SiO₂ (el 50-75% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto como un sólido de color blanco (207 mg, 63%). CL-EM (m/z): 525,2 (MH⁺).

Etapa 3: Hidrólisis del grupo protector N-Boc



5 Se dejó reposar una mezcla de 4-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (649 mg, 1,24 mmol) y HCl 4 M/dioxano (15 ml, 60 mmol) a temperatura ambiente durante 14 horas. Tras la eliminación de productos de volátiles a vacío, se añadió diel éter (50 ml), se sonicó el material y se concentró proporcionando la sal de bis HCl del producto deseado como un sólido de color blanquecino. CL-EM (m/z): 425,1 (MH⁺).

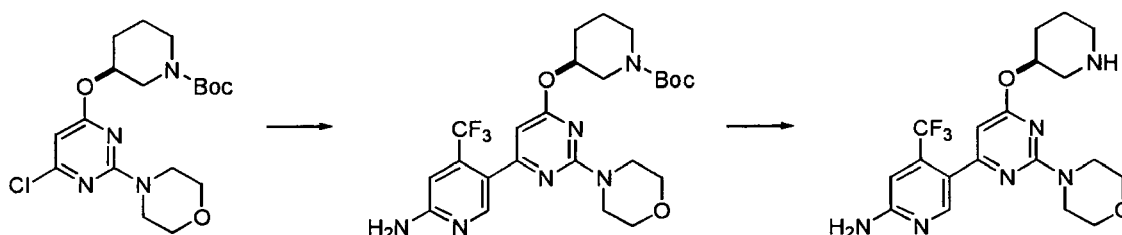
Etapa 4: Acilación



10 A una disolución de 4-(trifluorometil)-5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)piridin-2-amina en NMP, se le añadieron diisopropiletilamina (5 eq.) y cloruro de acetilo (1,5 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h y entonces se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa y se liofilizó proporcionando la sal de TFA del producto. Alternativamente, tras la HPLC de fase inversa pudo aislarse la base libre del producto tras la extracción en EtOAc tras basificar, seguido por secado sobre Na₂SO₄ y eliminación de los productos volátiles a vacío. CL-EM (m/z): 467,1 (MH⁺).

15 Ejemplo 20

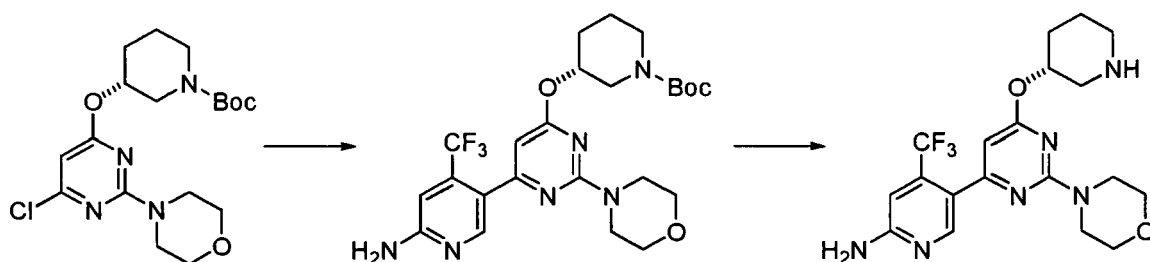
Preparación de 5-(6-((S)-piperidin-3-iloxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina



20 Se preparó (S)-3-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como en el ejemplo 19, etapa 1, para la alcoxilación de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina (87%). CL-EM (m/z): 399,1(MH⁺). Se preparó el producto intermedio protegido de Boc mediante reacción de Suzuki tal como se muestra en la etapa 2 del ejemplo 19 y se purificó mediante cromatografía de SiO₂ (el 30-60% de EtOAc/hexanos; 78%). CL-EM (m/z): 526,0 (MH⁺). Se preparó el compuesto del título escindiendo el grupo protector N-Boc tal como se muestra en la etapa 3 del ejemplo 19. CL-EM (m/z): 425,1 (MH⁺).

Ejemplo 21

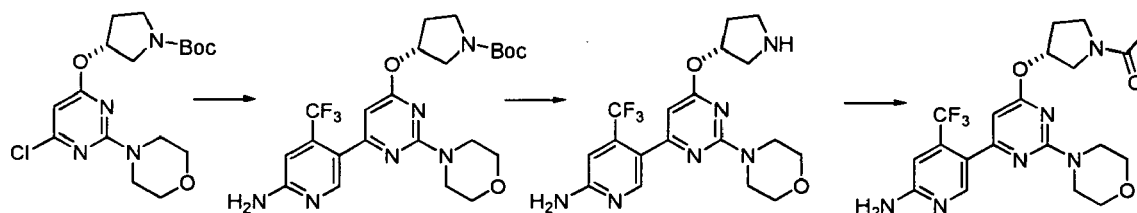
25 Preparación de 5-(6-((R)-piperidin-3-iloxi)-2-morfolino pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se preparó (R)-3-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-iloxy)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como en el ejemplo 19, Etapa 1, para la alcoxilación de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina (82%). CL-EM (m/z): 399,1 (MH⁺). Se preparó el producto intermedio protegido de Boc mediante reacción de Suzuki tal como se muestra en la etapa 2 del ejemplo 19 y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (el 30-60% de EtOAc/hexanos, 54%). CL-EM (m/z): 526,0 (MH⁺). Se preparó el compuesto del título escindiendo el grupo protector N-Boc tal como se muestra en la etapa 3 del ejemplo 19. CL-EM (m/z): 425,1 (MH⁺).

Ejemplo 22

Preparación de 1-((R)-3-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxy)pirrolidin-1-il)etanona

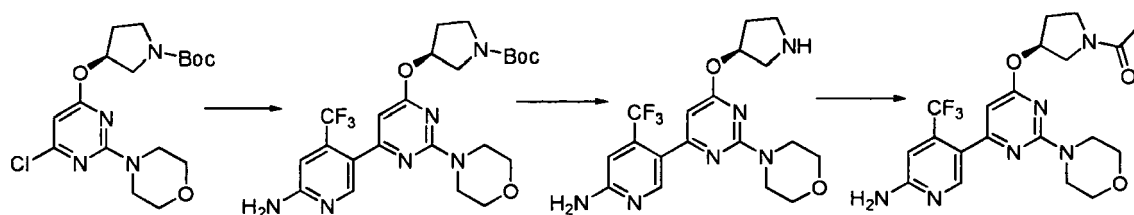


Se preparó (R)-3-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-iloxy)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como en el ejemplo 19, etapa 1, para la alcoxilación de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina (41%). CL-EM (m/z): 385,0 (MH⁺).

Se preparó el producto intermedio protegido de Boc mediante reacción de Suzuki tal como se muestra en la etapa 2 del ejemplo 19 y se purificó mediante HPLC de fase inversa y se aisló como base libre tras la extracción en EtOAc tras basificar (71%). CL-EM (m/z): 511,0 (MH⁺). Se realizó la escisión del grupo protector N-Boc tal como se muestra en la etapa 3 del ejemplo 19. CL-EM (m/z): 411,0 (MH⁺). Se preparó el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 19. CL-EM (m/z): 453,1 (MH⁺), R_t 2,18.

Ejemplo 23

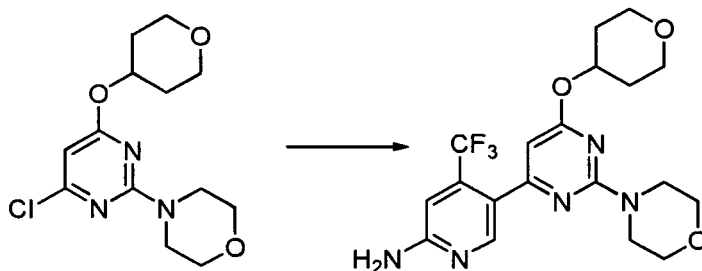
Preparación de 1-((S)-3-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxy)pirrolidin-1-il)etanona



Se preparó (S)-3-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-iloxy)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo según el ejemplo 19, etapa 1, para la alcoxilación de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina (99%). CL-EM (m/z): 385,0 (MH⁺). Se preparó el producto intermedio protegido de Boc mediante reacción de Suzuki tal como se muestra en la etapa 2 del ejemplo 19, se purificó mediante HPLC de fase inversa y se aisló como base libre tras la extracción en EtOAc tras basificar (72%). CL-EM (m/z): 511,0 (MH⁺). Se escindió el grupo protector N-Boc tal como se muestra en la etapa 3 del ejemplo 19. CL-EM (m/z): 411,0 (MH⁺). Se preparó el compuesto del título como en la etapa 4 del ejemplo 19. CL-EM (m/z): 453,1 (MH⁺), R_t 2,18.

Ejemplo 24

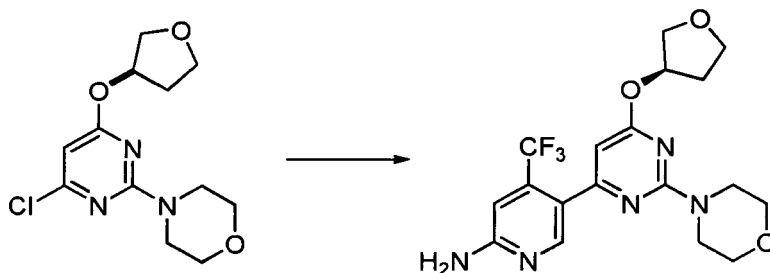
Preparación de 4-(trifluorometil)-5-(2-morfolino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxy)pirimidin-4-il)piridin-2-amina



- 5 Se preparó 4-(4-cloro-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxy)pirimidin-2-il)morfolina según el ejemplo 19, etapa 1, para la alcoxilación de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina con 4-hidroxitetrahidropirano (80%). CL-EM (m/z): 300,1 (MH⁺). Se preparó el compuesto del título mediante reacción de Suzuki tal como se muestra en la etapa 2 del ejemplo 19. CL/EM (m/z): 426,1 (MH⁺), R_t 2,26 minutos.

Ejemplo 25

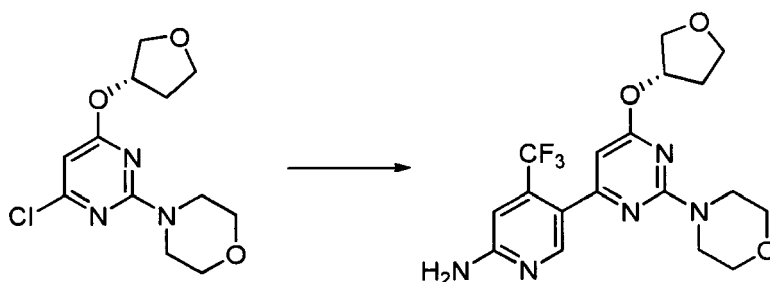
Preparación 5-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxy)-2-morfolino pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina



- 10 Se preparó (R)-4-(4-cloro-6-(tetrahidrofuran-3-iloxy)pirimidin-2-il)morfolina según el ejemplo 19, etapa 1, para la alcoxilación de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina con (R)-3-hidroxitetrahidrofurano (81%). CL-EM (m/z): 286,1 (MH⁺). Se preparó el compuesto del título mediante reacción de Suzuki tal como se muestra en la etapa 2 del ejemplo 19. CL/EM (m/z): 412,1 (MH⁺).

Ejemplo 26

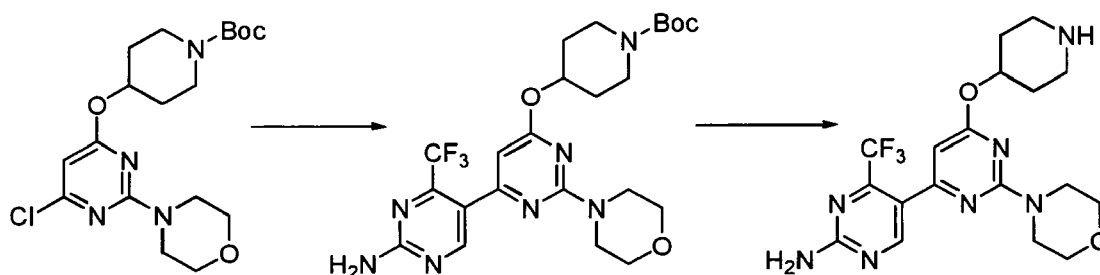
- 15 Preparación de 5-(6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxy)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina



- 20 Se preparó (S)-4-(4-cloro-6-(tetrahidrofuran-3-iloxy)pirimidin-2-il)morfolina según el ejemplo 19, etapa 1, para la alcoxilación de 2-morfolino-4,6-dicloropirimidina con (S)-3-hidroxitetrahidrofurano (85%). CL-EM (m/z): 286,1 (MH⁺). Se preparó el compuesto del título mediante reacción de Suzuki tal como se muestra en la etapa 2 del ejemplo 19. CL/EM (m/z): 412,1 (MH⁺).

Ejemplo 27

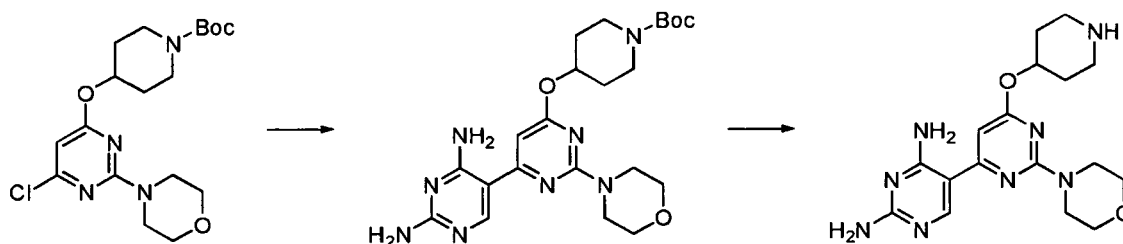
Preparación de 4-(trifluorometil)-5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-iloxy)pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina



- 5 Se preparó 4-(6-(2-amino-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante reacción de Suzuki de 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, tal como se muestra en la etapa 2 del ejemplo 19, con 5-(4,4,5,5-tetrametil(1,3,2-dioxaborolan-2-il))-4-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamina (preparada como en el método 5). Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en gel de sílice (el 30-50% de EtOAc/hexanos) (63%). CL-EM (m/z): 526,0 (MH⁺). Se preparó el compuesto del título escindiendo el grupo protector N-Boc tal como se muestra en la etapa 3 del ejemplo 19. CL-EM (m/z): 426,0 (MH⁺).

Ejemplo 28

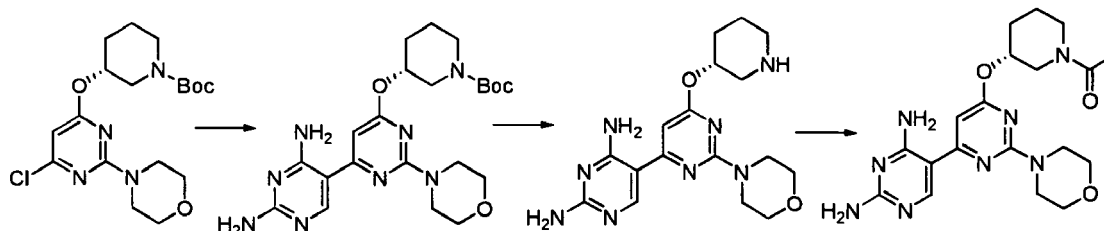
- 10 Preparación de 5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina



- 15 Se preparó 4-(6-(2,4-diaminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante reacción de Suzuki de 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, tal como se muestra en la etapa 2 del ejemplo 19, con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2,4-diamina (preparada como en el método 7). Se purificó el producto en bruto mediante HPLC de fase inversa y se aisló como la base libre tras la extracción en EtOAc tras basificar (70%). CL-EM (m/z): 473,1 (MH⁺). Se preparó el compuesto del título escindiendo el grupo protector N-Boc tal como se muestra en la etapa 3 del ejemplo 19. CL-EM (m/z): 373,0 (MH⁺).

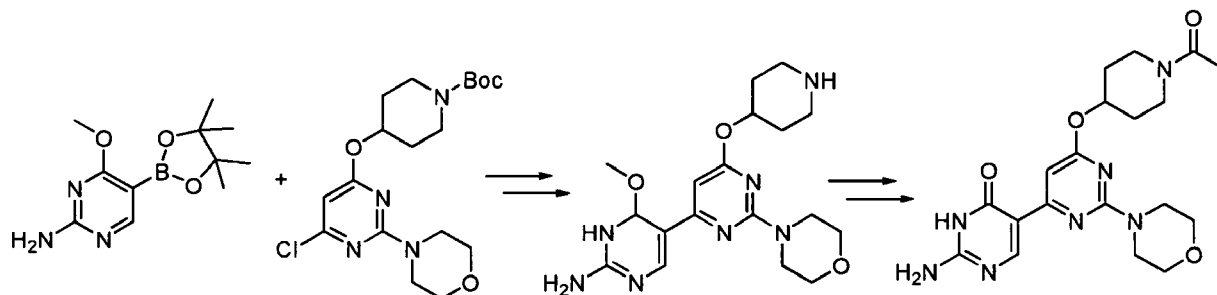
Ejemplo 29

- 20 Preparación de 1-((R)-3-(6-(2,4-diaminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-il)etanona

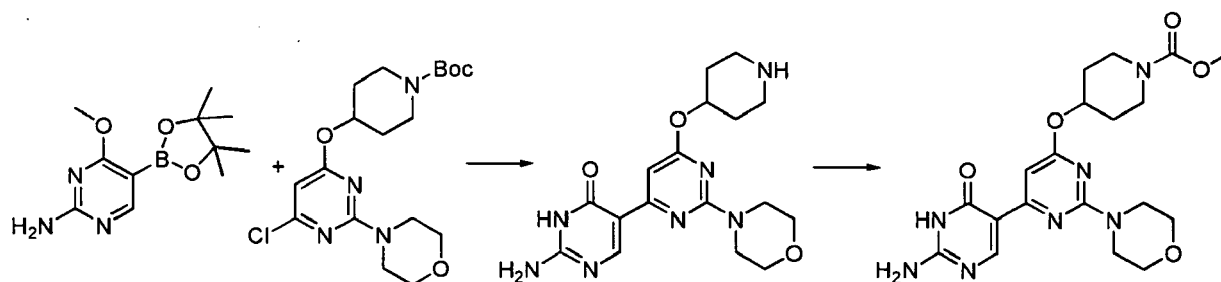


- 25 Se preparó (R)-3-(6-(2,4-diaminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo mediante reacción de Suzuki de 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato, tal como se muestra en la etapa 2 del ejemplo 19, con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2,4-diamina. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC de fase inversa y se aisló como la base libre tras la extracción en EtOAc tras basificar (77%). CL-EM (m/z): 473,1 (MH⁺). Se sintetizó el compuesto del título tal como se muestra en la etapa 4 del ejemplo 19. CL-EM (m/z): 373,0 (MH⁺). Se sintetizó el compuesto del título tal como se muestra en la etapa 4 del ejemplo 19. CL-EM (m/z): 460,1 (MH⁺), R_t 2,51.

Ejemplo 30

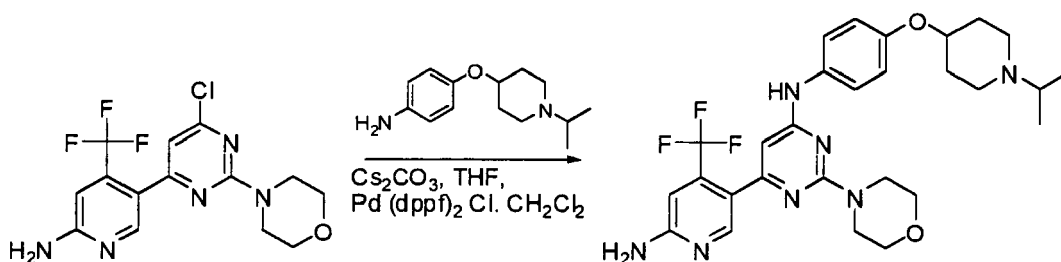
Preparación de 2-amino-5-(2-morfolino-6-(N-acil-piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

Se calentó una mezcla de 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,26 mmol), éster de boronato de 4-metoxi-2-aminopirimidilo (preparado como en el método 8, 630 mg, 2,51 mmol) y Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (51 mg, 0,063 mmol) en dimetoxietano y Na₂CO₃ 2 M (3:1, 12 ml) con irradiación con microondas durante 15 minutos a 120°C. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc (200 ml) y Na₂CO_{3(sat.)} (50 ml), se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera (50 ml). Se extrajeron las fases acuosas combinadas adicionalmente con EtOAc (2x100 ml), y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. A este material se le añadió HCl 4 M/dioxano (20 ml) para eliminar el grupo Boc. Tras reposar durante 12 horas, se eliminaron los productos volátiles a vacío y se repartió el residuo entre CH₂Cl₂ (200 ml) y NaOH 1 N (50 ml). Tras separar, se extrajo la fase acuosa adicionalmente con CH₂Cl₂ (200 ml) y después CHCl₃ (2x150 ml). Se concentraron las fases orgánicas combinadas proporcionando 1,6-dihidro-6-metoxi-5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina (464 mg). Se calentaron el compuesto en bruto y morfolina (0,9 ml, 10,45 mmol) en NMP (10 ml) con irradiación con microondas durante 15 minutos a 200°C para convertir la metoxipirimidina en la pirimidona. Se añadió morfolina adicional (0,9 ml, 10,45 mmol) y se calentó la disolución con irradiación con microondas durante 15 minutos y después 10 minutos a 200°C. Tras enfriar se purificó el material directamente mediante HPLC de fase inversa. Tras liofilización, se aisló la sal de bis TFA de la 2-amino-5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona como un sólido de color blanquecino (325 mg, 45%). CL-EM (m/z): 374,1 (MH⁺). Se preparó el compuesto del título mediante acilación del grupo amino secundario tal como se mostró en el ejemplo 19, etapa 4. CL-EM (m/z): 416,0 (MH⁺), R_t 1,67.

Ejemplo 31Preparación de 2-amino-5-(2-morfolino-6-(N-metoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título como en el ejemplo 30, excepto porque se utilizó cloroformiato de metilo en lugar de cloruro de acetilo en la última etapa. CL-EM (m/z): 432,0 (MH⁺), R_t 2,05.

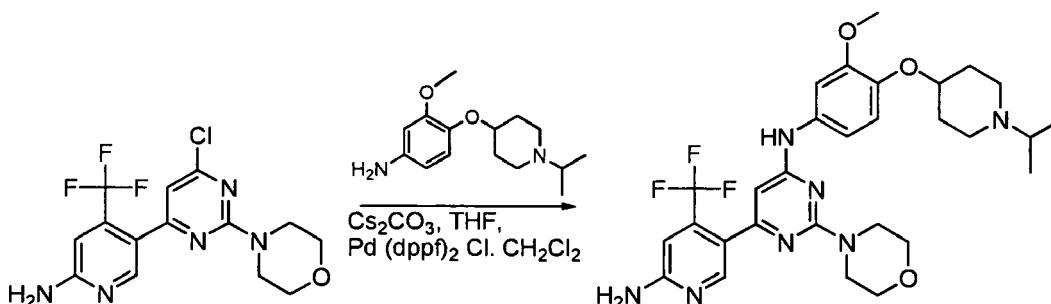
Ejemplo 32Preparación de 6-[6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-[4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-morfolinopirimidin-4-amina



5 En un recipiente de presión de vidrio, se mezclaron Pd(OAc)₂ (5,0 mg, 0,022 mmol), BINAP (17,0 mg, 0,028 mmol), carbonato de cesio (72,0 mg, 0,22 mmol) y THF (2,0 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1-3 minutos. A la mezcla resultante se le añadió 5-(6-cloro-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina (40,0 mg, 0,11 mmol) seguido por 4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)anilina (37,0 mg, 0,16 mmol). Se selló recipiente de presión de vidrio, se agitó, y se calentó en microondas con irradiación a 110°C durante 10 minutos. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto mediante HPLC de fase inversa preparativa para dar 6-[6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-[4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-morfolinopirimidin-4-amina (3,0 mg, 5%). CL/EM (m/z): 558,3(MH⁺), R_t 1,90 minutos.

10 Ejemplo 33

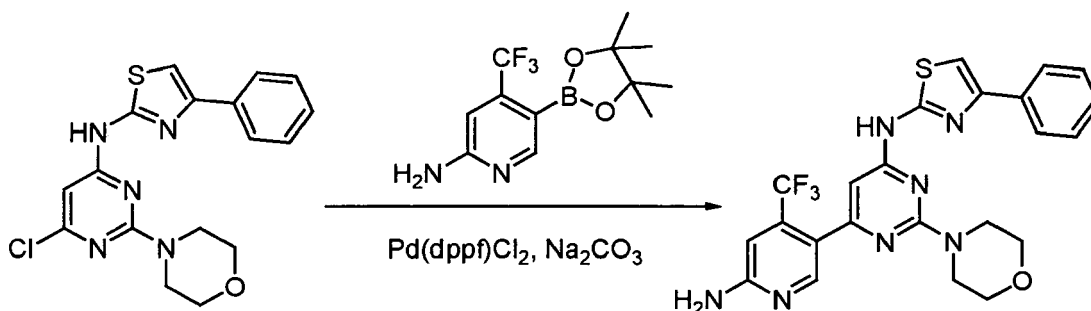
Preparación de 6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-metoxifenil)-2-morfolinopirimidin-4-amina



15 En un recipiente de presión de vidrio, se mezclaron Pd(OAc)₂ (5,0 mg, 0,02 mmol), BINAP (17,0 mg, 0,028 mmol), carbonato de cesio (72,0 mg, 0,22 mmol) y THF (2,0 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1-3 minutos. A la mezcla resultante se le añadió 5-(6-cloro-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-piridin-2-ilamina (40,0 mg, 0,11 mmol) seguido por 4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-metoxianilina (46,6 mg, 0,16 mmol). Se selló recipiente de presión de vidrio, se agitó y se calentó en microondas con irradiación a 120°C durante 10 minutos. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa preparativa para dar 6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-metoxifenil)-2-morfolinopirimidin-4-amina (6,6 mg, 10%). CL/EM (m/z): 588,3(MH⁺), R_t 1,92 minutos.

20 Ejemplo 34

Síntesis de N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina

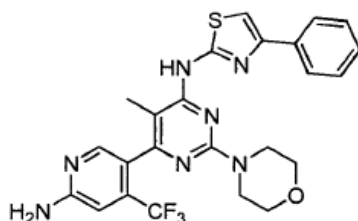


25 Se calentó una disolución de N-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina (15 mg, 0,040 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (23 mg, 0,080 mmol) y cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (6,6 mg, 0,0080 mmol) en 0,5 ml de 1,4-dioxano y 0,05 ml de carbonato de

sodio ac. 2 M en el microondas a 120°C durante 600 segundos. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC prep. de fase inversa para dar N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina. CL/EM (m/z): 500 (MH⁺), R_t 2,46 minutos.

Ejemplo 35

5 Preparación de N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-metil-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina



Se preparó N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-metil-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina según el ejemplo 35. CL/EM (m/z): 514 (MH⁺), R_t 2,62 minutos.

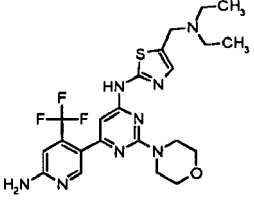
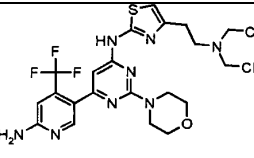
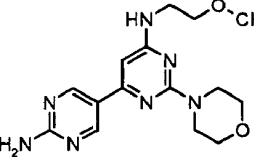
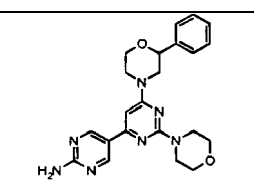
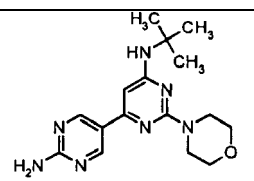
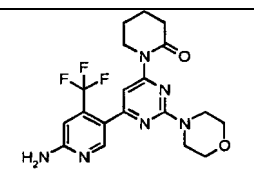
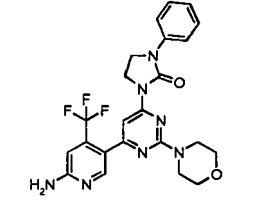
TABLA 1

Compuesto	Estructura	CL/EM (M+H, Rt min.)	HPLC 10 min. (L = 45 min.)	PI3 cinasa alfa, CI ₅₀	PSer473 AKT, CE ₅₀	Proliferación celular, CE ₅₀
1		401,4, 2,00		++++	++++	++++
2		380,1, 1,82	9,67 L	++++	N/D	N/D
3		428,2, 2,09	11,50 L	++++	++++	++++
4		418,0	1,99	++++	++++	++++

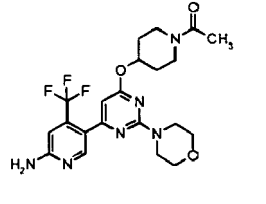
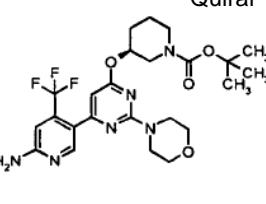
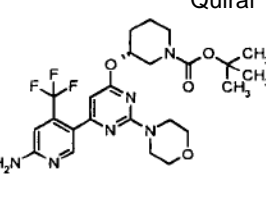
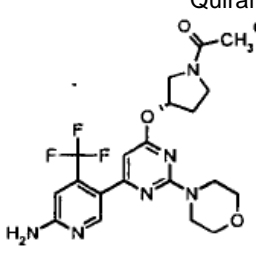
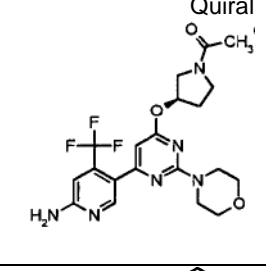
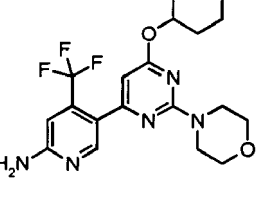
(continuación)

5		425,0	11,16 L	++++	+++	++++
6		372,2	8,74 L	++++	N/D	+++
7		431,2, 2,03	11,11 L	++++	++++	++++
8		352,1, 1,83	7,96 L	++++	++++	++++
9		435,2, 1,52	6,45 L	++++	++++	++++
10		411,3, 1,88		++++	++++	++++
11		559,2, 1,92		++++	++++	++++

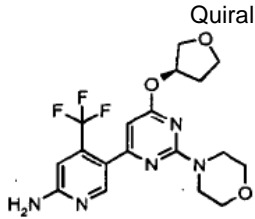
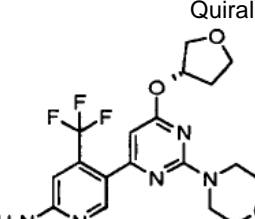
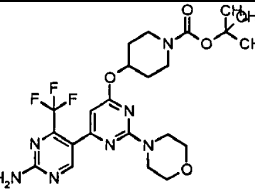
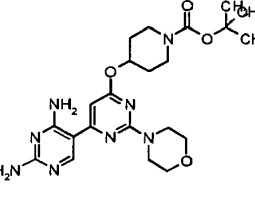
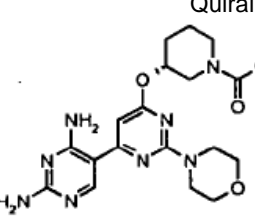
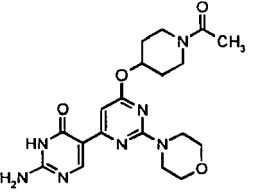
(continuación)

12		509,0, 1,72	1,98	++++	++++	+++
13		523,1, 2,02	2,11	++++	++++	+++
14		332,2	7,50 L	++++	N/D	+++
15		420,1	13,14 L	++++	++++	++++
16		330,2	10,83 L	++++	N/D	+++
17		423,1	2,57	++++	N/D	+++
18		486	3,23	++++	N/D	+++

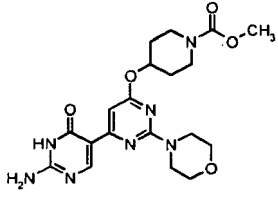
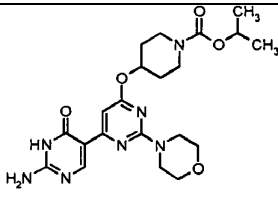
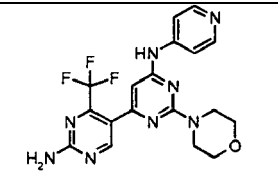
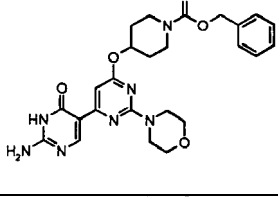
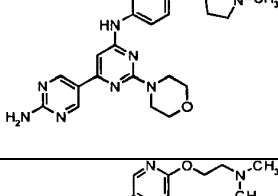
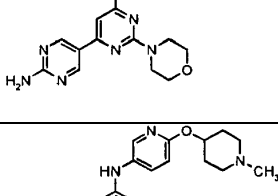
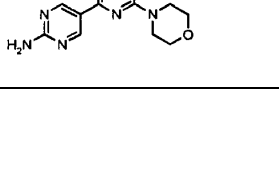
(continuación)

19		467,1, 2,36			++++	N/D	+++
20	Quiral 	525,0, 3,42			++++	N/D	+++
21	Quiral 	525,0, 3,42			++++	N/D	N/D
22	Quiral 	453,1, 2,18			++++	N/D	+++
23	Quiral 	453,1, 2,18			++++	N/D	N/D
24		426,1, 2,26	2,54		++++	++++	++++

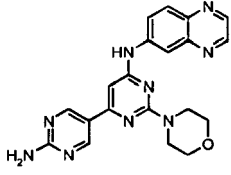
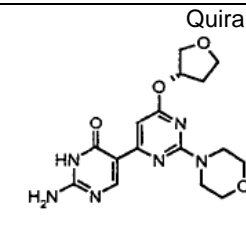
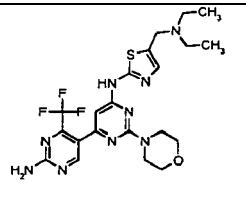
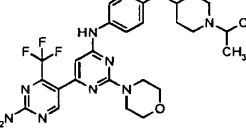
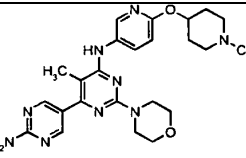
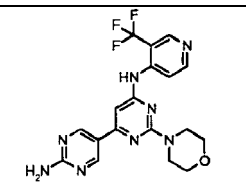
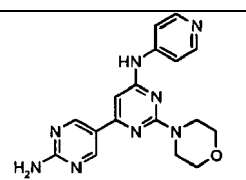
(continuación)

25	 <p>Quiral</p>	412,1, 2,47		++++	++++	+++
26	 <p>Quiral</p>	412,1, 2,19	2,47, (12,34)	++++	N/D	+++
27		526,0, 4,30		++++	++++	++++
28		473,1, 3,02		++++	++++	++++
29	 <p>Quiral</p>	415,1, 2,06		++++	++++	+++
30		416,0, 1,67		++++	++++	++++

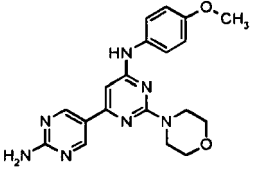
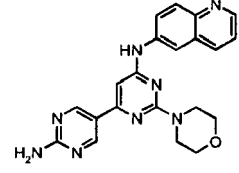
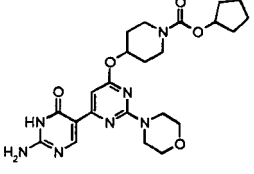
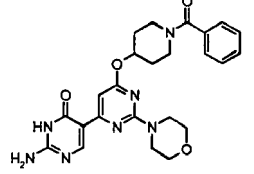
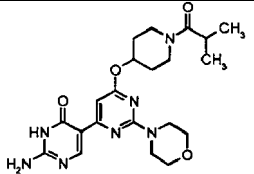
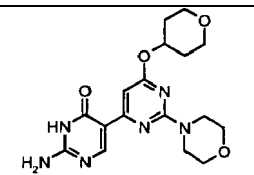
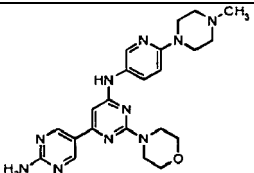
(continuación)

31		432,0, 2,05			++++	++++	++++
32		460,1, 2,51			++++	++++	++++
33		419,0, 2,17			++++	++++	++++
34		508,0, 2,17	2,96, (14,82)		++++	++++	++++
35		450,2, 1,61			++++	++++	++++
36		438,1, 1,61			++++	++++	++++
37		464,4, 1,53			++++	++++	++++

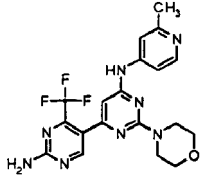
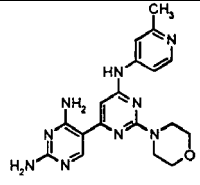
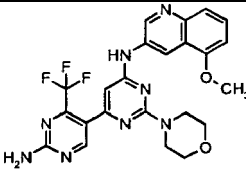
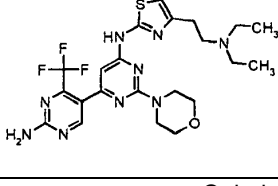
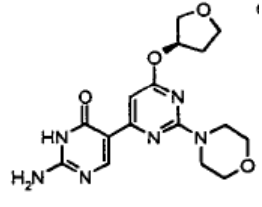
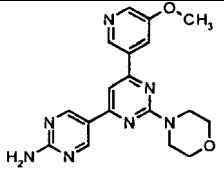
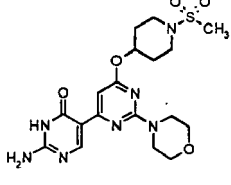
(continuación)

38		402,2, 1,88 min			++++	++++	++++
39		361,0, 1,44	1,73, (8,13)		++++	++++	++++
40		510,1, 1,98	2,18		++++	++++	++++
41		560,2, 1,93	1,98		++++	++++	++++
42		478,4, 1,59			++++	++++	++++
43		419,1	9,23 L		++++	++++	++++
44		351,1	8,23 L		++++	++++	++++

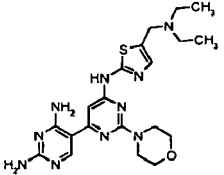
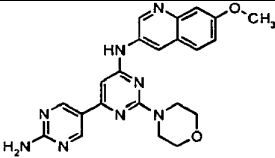
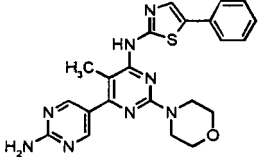
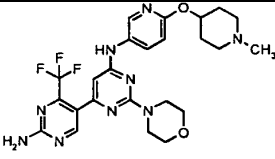
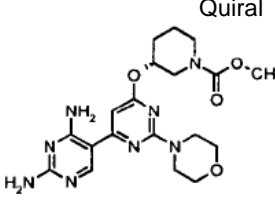
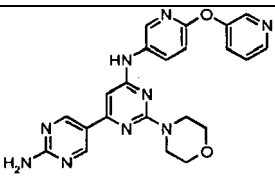
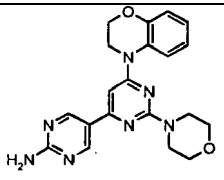
(continuación)

45		375,0, 2,11	2,41	++++	++++	+++
46		401,1, 1,70	1,70	++++	++++	++++
47		486,1, 2,11	2,76, (14,49)	++++	++++	++++
48		478,0, 1,79	2,23, (11,48)	++++	++++	++++
49		444,1, 1,70	2,06, (10,23)	++++	++++	++++
50		375,1, 1,80	1,82, (8,95)	++++	++++	++++
51		449,1, 1,51	6,56 L	++++	++++	++++

(continuación)

52		433,0, 2,30		++++	++++	++++
53		380,1, 1,65		++++	++++	++++
54		498,9, 2,55		++++	++++	++++
55		524,1, 2,10	2,37	++++	++++	++++
56		361,0, 1,45	1,64, (8,18)	++++	++++	++++
57		366,1, 1,85	1,95	++++	++++	++++
58		452,0, 1,65		++++	++++	++++

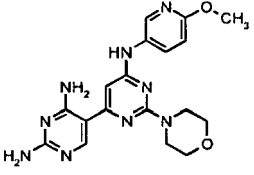
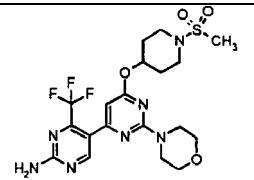
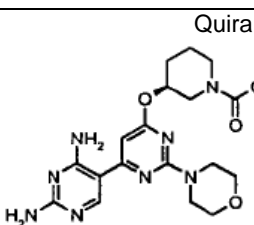
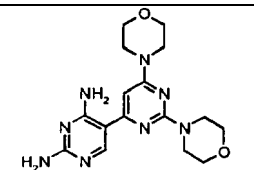
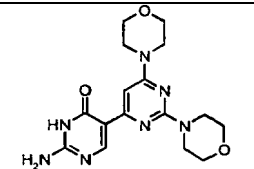
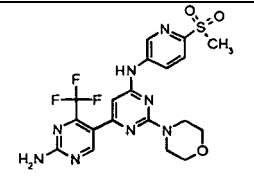
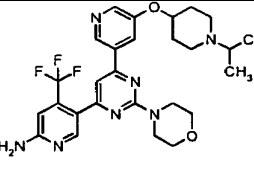
(continuación)

59		457,2, 1,72	1,71	++++	++++	++++
60		431,2, 1,95	10,48 L	++++	++++	++++
61		447,4, 2,85		++++	++++	++++
62		532,0, 1,85		++++	++++	++++
63	Quiral 	431,2, 2,43		++++	++++	++++
64		444,4, 1,66		++++	++++	++++
65		392,3, 2,55		++++	++++	++++

(continuación)

66		427,1, 3,21			++++	++++	+++
67		408,1, 1,98	2,16		++++	++++	++++
68		507,2, 1,79	1,78		++++	++++	++++
69		496,9, 2,40	3,39, (16,57)		++++	++++	++++
70		484,0, 3,36			++++	++++	++++
71		396,3, 2,32			++++	++++	++++
72		443,2, 2,45			++++	++++	+++

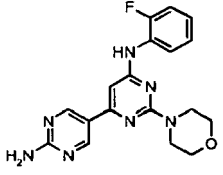
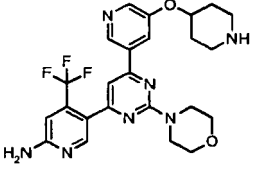
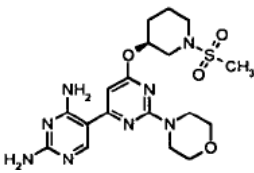
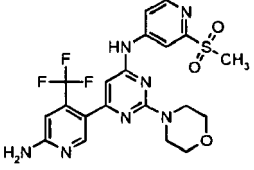
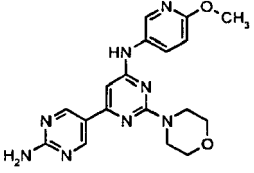
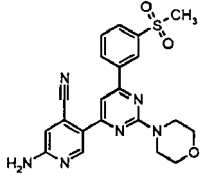
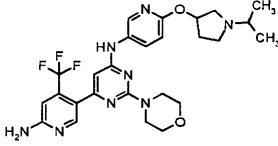
(continuación)

73		396,1, 1,58	1,89, (9,53)	++++	++++	+++
74		504,0, 3,19		++++	++++	++++
75	Quiral 	431,2, 2,38		++++	++++	+++
76		359,1, 1,42		++++	++++	+++
77		360,0, 1,47	1,79, (8,61)	++++	++++	++++
78		496,9, 2,42		++++	++++	++++
79		544,2, 1,97	2,04	++++	++++	+++

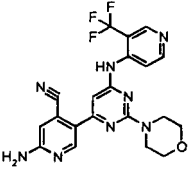
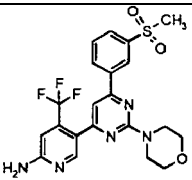
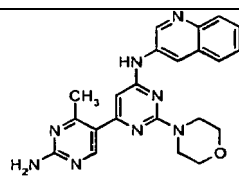
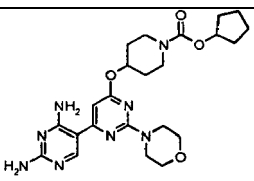
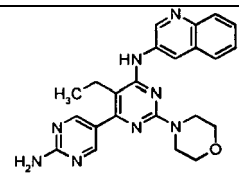
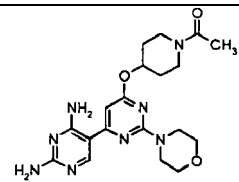
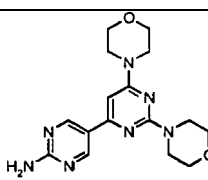
(continuación)

80		410,1, 1,91	10,36 L	++++	++++	++++
81		431,0, 2,45		++++	++++	++++
82		400,0, 1,74	1,76	++++	++++	++++
83		529,2, 2,98		++++	++++	+++
84		374,1, 2,13		++++	++++	++++
85		412,0, 2,03		++++	++++	++++
86		545,6, 1,78		++++	++++	++++

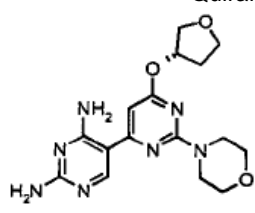
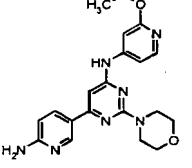
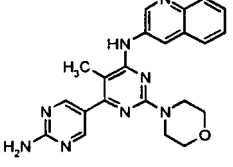
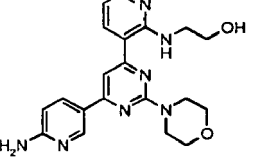
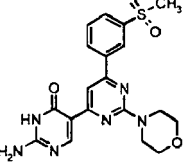
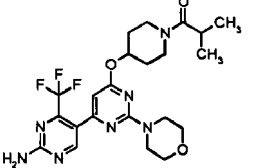
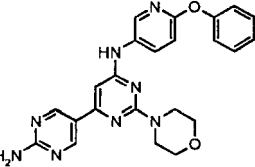
(continuación)

87		368,1, 2,05	2,26	++++	++++	+++
88		502,1, 1,89	1,95	++++	++++	+++
89	Quiral 	451,1, 2,30		++++	++++	++++
90		496	2,29	++++	++++	++++
91		381,4, 1,95		++++	++++	++++
92		437,1, 2,33	2,8	++++	++++	+++
93		545,6, 1,78		++++	++++	+++

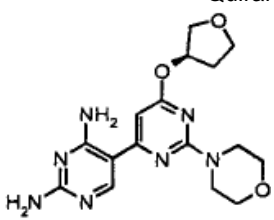
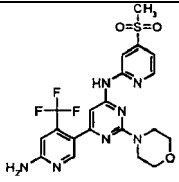
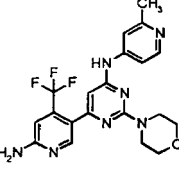
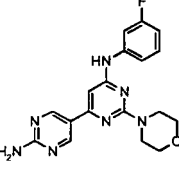
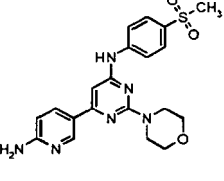
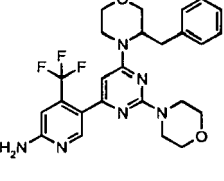
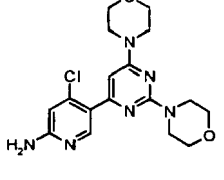
(continuación)

94		443,1	2,07	++++	++++	++++
95		480,4, 2,13	2,85, (14,41)	++++	++++	+++
96		415,3, 1,90		++++	++++	++++
97		485,1, 3,04		++++	++++	+++
98		429,2	8,99 L	++++	++++	++++
99		415,1, 1,97		++++	++++	+++
100		344,1	7,58 L	++++	++++	++++

(continuación)

101	<p>Quiral</p> 	360,1, 2,05			++++	++++	+++
102		394,2, 1,85	1,92		++++	++++	++++
103		415,3, 1,68			++++	++++	++++
104		394,4, 1,62			++++	++++	+++
105		428,9, 1,72	2,25, (10,78)		++++	++++	++++
106		496,0, 3,28			++++	++++	++++
107		443,4, 2,70			++++	++++	+++

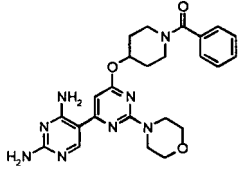
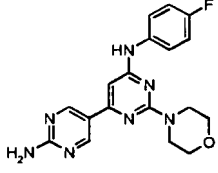
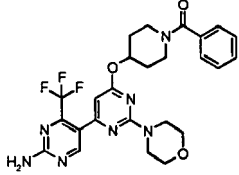
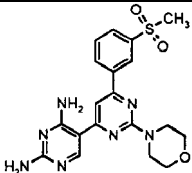
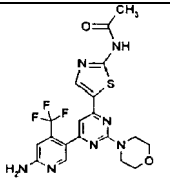
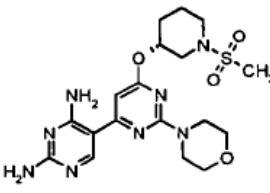
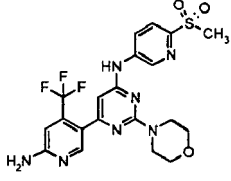
(continuación)

108	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	360,1, 2,05			++++	++++	++++
109		496,0, 2,07	2,39		++++	++++	+++
110		432,1	1,97		++++	++++	++++
111		368,0; 2,15	2,48		++++	++++	+++
112		427,1	2,08		++++	++++	+++
113		501,1, 2,34	14,12 L		++++	++++	+++
114		377,0, 1,54			++++	++++	+++

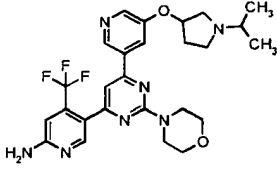
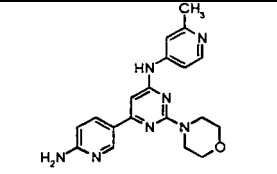
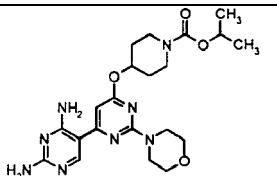
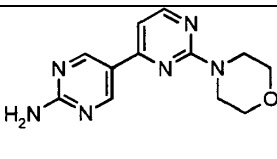
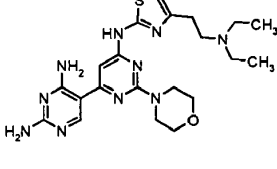
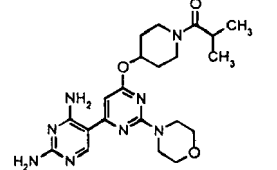
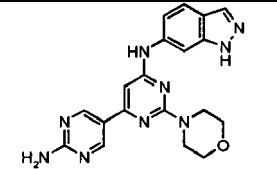
(continuación)

115		512,0, 3,96			++++	++++	+++
116		531,5, 1,77			++++	++++	+++
117		483,1, 2,37	2,82, (14,09)		++++	++++	+++
118		383,0, 2,76	2,53		++++	++++	++++
119		468,0, 2,70			++++	++++	++++
120		451,0, 2,28			++++	++++	+++
121		487,9	3,45		++++	++++	++++

(continuación)

122		477,1, 2,60			++++	++++	++++
123		368,1, 2,09	2,34		++++	++++	+++
124		530,0, 3,53			++++	++++	++++
125		428,0, 2,38			++++	++++	++++
126		466,1, 2,25	2,62		++++	++++	+++
127	Quiral 	451,1, 2,25			++++	++++	+++
128		496,1	2,26		++++	++++	+++

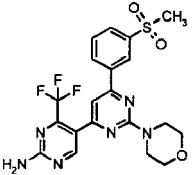
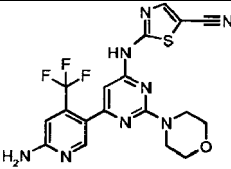
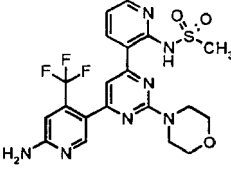
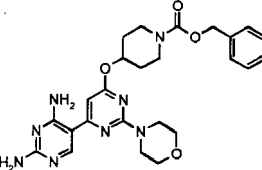
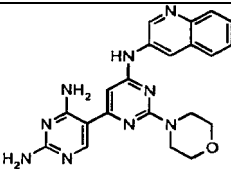
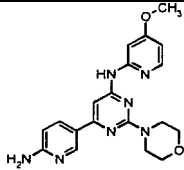
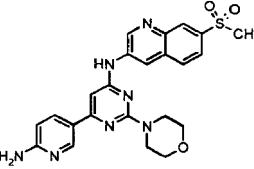
(continuación)

129		530,1, 1,93	1,99	++++	++++	+++
130		364,1, 1,69	1,76	++++	++++	++++
131		459,1, 2,82		++++	++++	++++
132		259,2, 1,27	1,34, (6,23)	++++	++++	+++
133		471,2, 1,79	1,88	++++	++++	++++
134		443,2, 2,37		++++	++++	++++
135		390,1, 1,85	9,52 L	++++	++++	++++

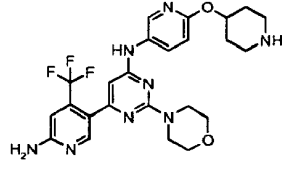
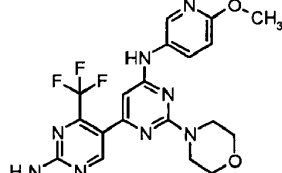
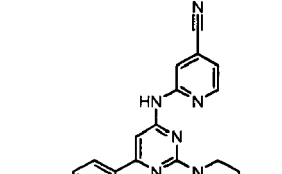
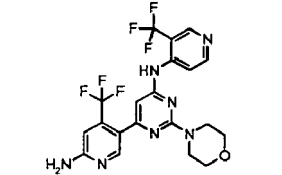
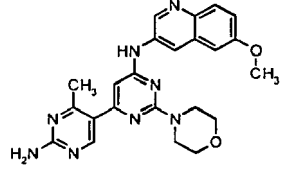
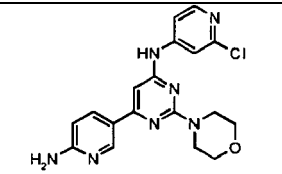
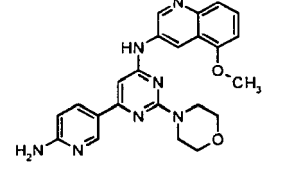
(continuación)

136		453,0, 2,29	2,76	++++	++++	++++
137	Quiral 	443,2, 2,38		++++	++++	+++
138		409,0, 2,95		++++	++++	+++
139		427,1	2,03	++++	++++	+++
140		498,5, 2,36		++++	++++	+++
141		427	2,38	++++	++++	+++
142		418,1, 1,78	8,81 L	++++	++++	++++

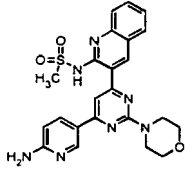
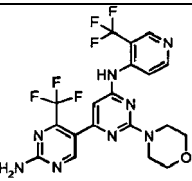
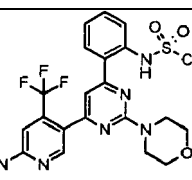
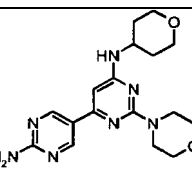
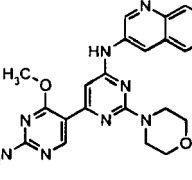
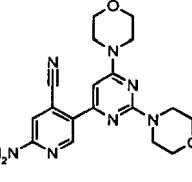
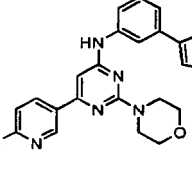
(continuación)

143		480,9, 2,46	3,50, (17,16)	++++	++++	++++
144		448,9, 2,76		++++	++++	+++
145		496,0, 2,35	2,75	++++	++++	+++
146		507,2, 3,12		++++	++++	++++
147		416,0, 1,98		++++	++++	++++
148		380,1	1,78	++++	++++	++
149		478,9, 1,75		++++	++++	+++

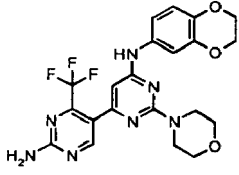
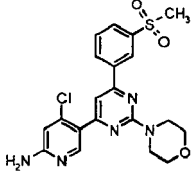
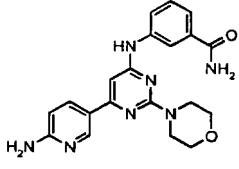
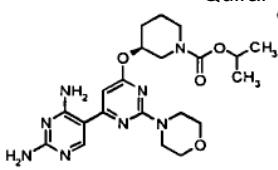
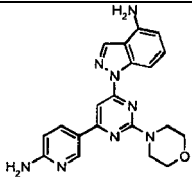
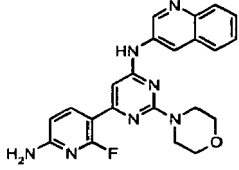
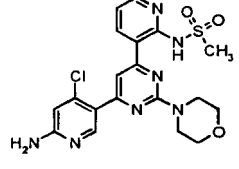
(continuación)

150		517,5, 1,78			++++	++++	++++
151		449,0, 2,42			++++	++++	+++
152		375,0	2,22		++++	++++	+++
153		486,4, 2,12			++++	++++	++++
154		445,3, 2,02			++++	++++	++++
155		384,0, 2,04	2,28		++++	++++	+++
156		430,2, 2,05	11,18 L		++++	++++	++++

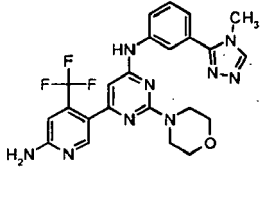
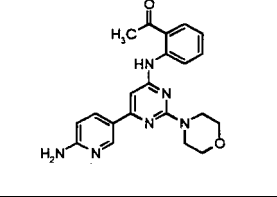
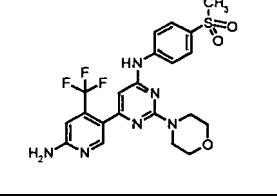
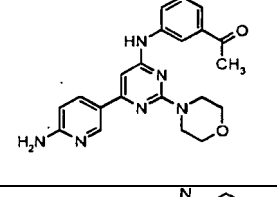
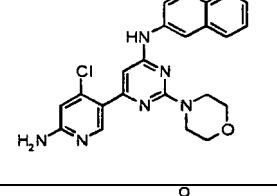
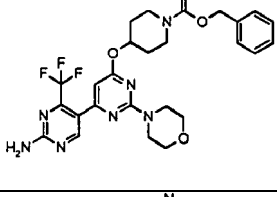
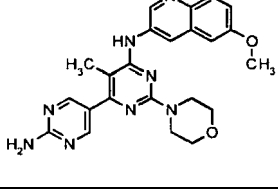
(continuación)

157		478,1, 2,40	14,67 L	++++	++++	++
158		486,9, 2,48		++++	++++	++++
159		495,0, 2,57	3,13	++++	++++	+++
160		358,1	8,00 L	++++	++++	+++
161		431,4, 1,96		++++	++++	++++
162		368,2	1,84	++++	++++	++++
163		416,1	2,23	++++	++++	+++

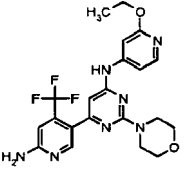
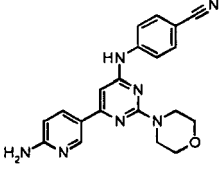
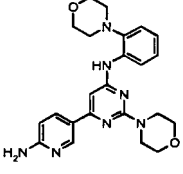
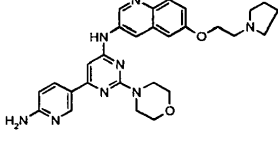
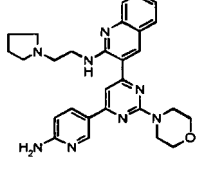
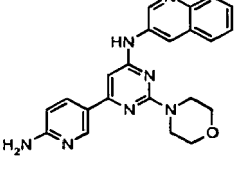
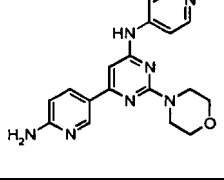
(continuación)

164		475,9, 2,69			++++	++++	++++
165		445,9, 1,95	2,57, (12,84)		++++	++++	++++
166		392,1	1,62		++++	++++	+++
167	Quiral 	459,2, 2,71			++++	++++	+++
168		389,1	2,38		++++	++++	++++
169		418,3, 1,70	2,16, (10,66)		++++	++++	++++
170		462,9, 2,41			++++	++++	++++

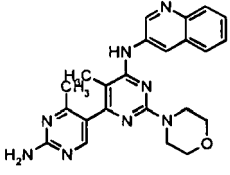
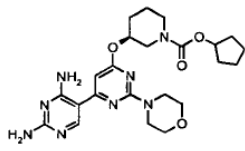
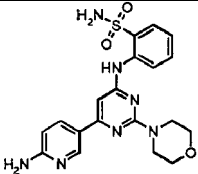
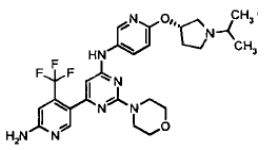
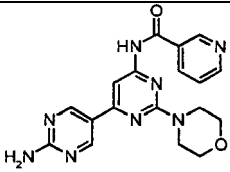
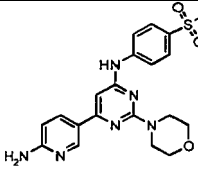
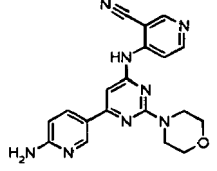
(continuación)

171		498,1	1,92	++++	++++	++++
172		391,2	2,62	++++	++++	+++
173		495,0	2,32	++++	++++	+++
174		391,1	2,14	++++	++++	+++
175		434,3, 1,95		++++	++++	++++
176		560,0, 4,28		++++	++++	+++
177		445,3, 1,79		++++	++++	++++

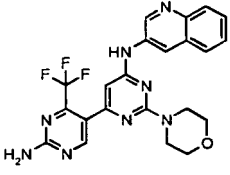
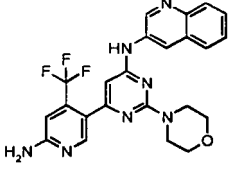
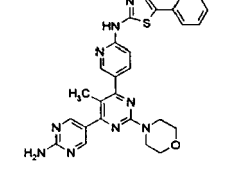
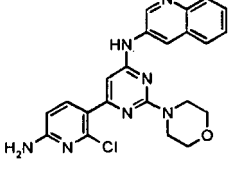
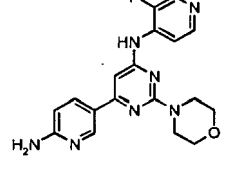
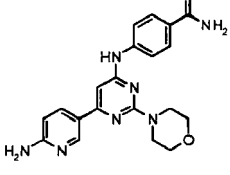
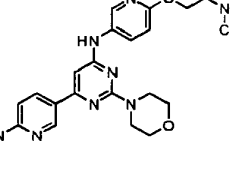
(continuación)

178		462,0, 1,98	2,19	++++	++++	+++
179		374,0, 2,16	2,48	++++	++++	+++
180		434,1	2,4	++++	++++	+++
181		513,1, 1,76	1,72	++++	++++	++++
182		497,2, 1,90	9,89 L	++++	++++	++++
183		400,4, 2,03		++++	++++	++++
184		350,1	7,65 L	++++	++++	++++

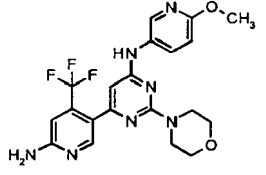
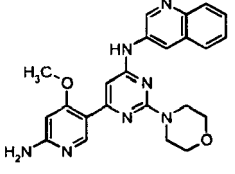
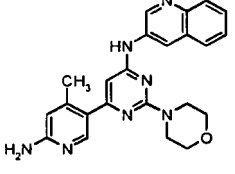
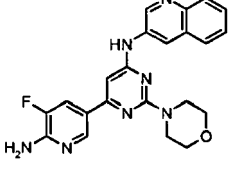
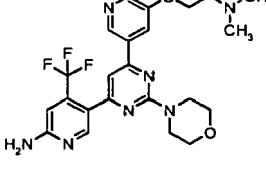
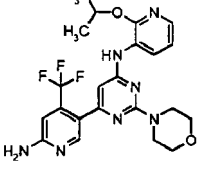
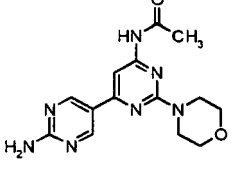
(continuación)

185		429,4, 1,67		++++	++++	++++
186	Quiral 	485,1, 2,91		++++	++++	+++
187		428,1	2,17	++++	++++	+++
188	Quiral 	545,2, 1,84	1,89	++++	++++	+++
189		379,4, 1,42		++++	++++	+++
190		428,1	1,85	++++	++++	+++
191		375,1, 1,75	1,74	++++	++++	+++

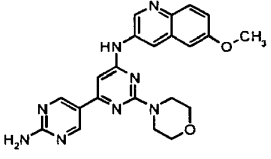
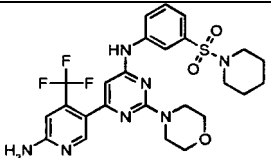
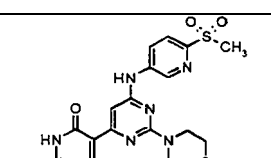
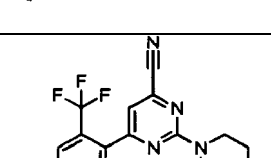
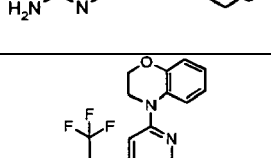
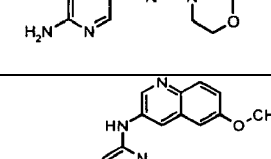
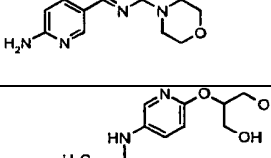
(continuación)

192		469,4, 2,44		++++	++++	++++
193		468,4, 2,26		++++	++++	++++
194		524,5, 2,44	3,44	++++	++++	+++
195		434,3, 2,06		++++	++++	++++
196		368,1, 1,69	1,63	++++	++++	++++
197		392,1	1,68	++++	++++	+++
198		437,2, 1,60	1,45	++++	++++	N/D

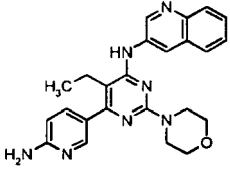
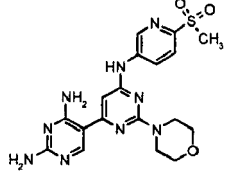
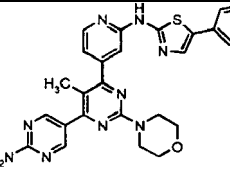
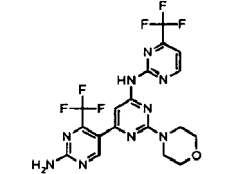
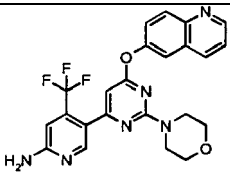
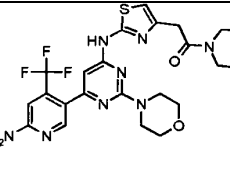
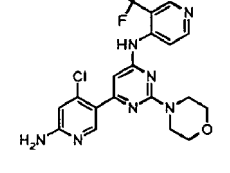
(continuación)

199		448,4, 2,24		++++	++++	+++
200		430,1, 1,84	9,55 L	++++	++++	++++
201		414,1, 1,85	9,53 L	++++	++++	++++
202		418,3	2,16	++++	++++	++++
203		490,1, 1,85	1,83	++++	++++	+++
204		476,1, 2,42	2,86	++++	++++	++
205		316,2, 1,45		++++	++++	+++

(continuación)

206		431,0, 1,91	2,16	++++	++++	++++
207		564,1	3,08	++++	+++	++++
208		445,0, 1,50	1,78, (8,91)	++++	+++	++
209		351,0, 2,12	2,88, (14,36)	++++	+++	+++
210		459,4, 2,80		++++	+++	+++
211		430,2, 2,02	2,14	++++	+++	++++
212		455,5, 1,53		++++	+++	++

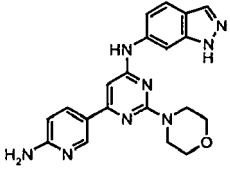
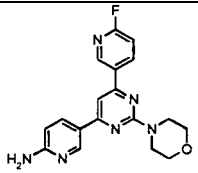
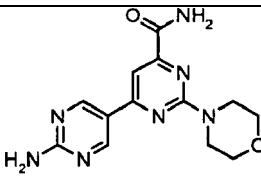
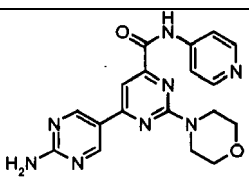
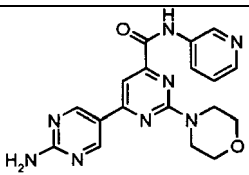
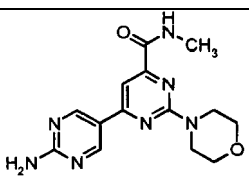
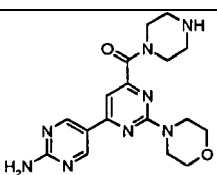
(continuación)

213		428,2, 1,74	8,55 L	++++	+++	++++
214		444,0, 2,06		++++	+++	++
215		524,5, 2,44	3,36	++++	+++	+++
216		487,9, 3,60		++++	N/D	+++
217		469,1, 2,01	2,13	++++	N/D	+++
218		537,1, 2,27	2,53	++++	N/D	+++
219		452,0, 1,85	1,89	++++	N/D	+++

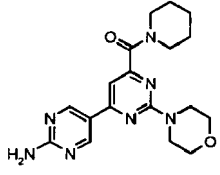
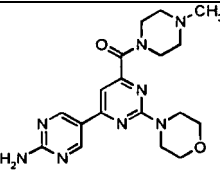
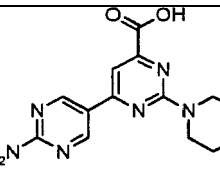
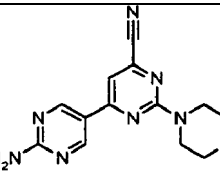
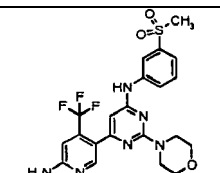
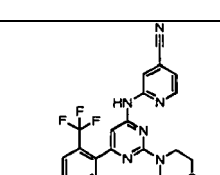
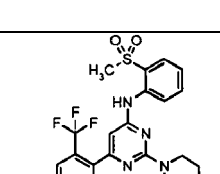
(continuación)

220		494,1, 1,67	1,59	+++	N/D	++
221		425,0, 1,66	1,98	++++	N/D	+++
222		479,1, 1,98	2,20	+++	N/D	N/D
223		423,2, 1,83	1,99	++++	N/D	+++
224		370,3, 1,25	1,39	+++	N/D	N/D
225		422,2, 1,84	1,86	++++	N/D	N/D
226		448,3, 1,93	1,94	++++	N/D	N/D

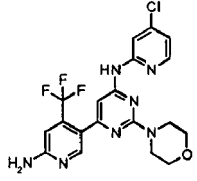
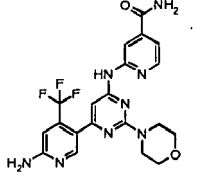
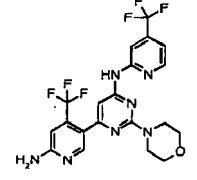
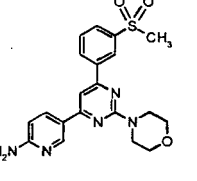
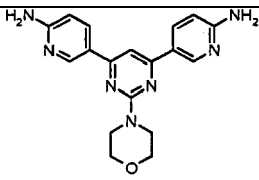
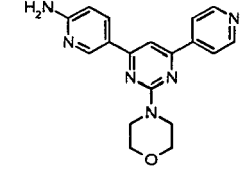
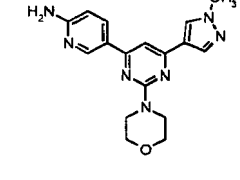
(continuación)

227		389,2, 1,93	1,93	++++	N/D	+++
228		353,1, 2,25	2,55	++++	N/D	N/D
229		302,1, 1,68	1,74	++++	N/D	N/D
230		379,1, 1,73	1,74	++++	N/D	+++
231		379,1, 1,75	1,78	++++	N/D	+++
232		316,1, 1,84	2,24	++++	N/D	++
233		371,2, 1,49	1,39	++++	N/D	+++

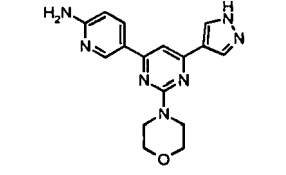
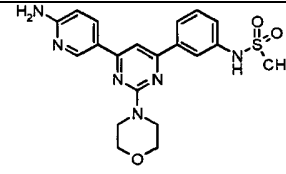
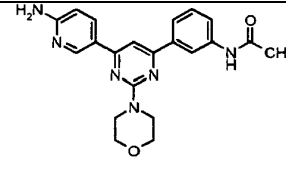
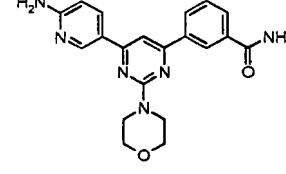
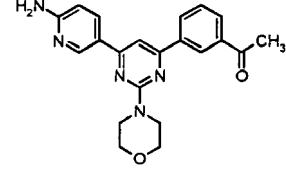
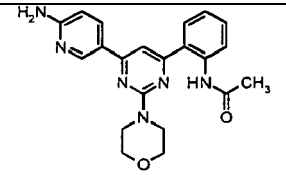
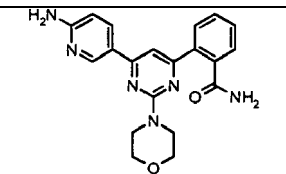
(continuación)

234		370,0, 2,12	2,37	++++	N/D	++
235		385,2, 1,50	1,40	++++	N/D	+++
236		303,1, 1,65	1,70	++++	N/D	N/D
237		284,1, 2,12	2,56	++++	N/D	+++
238		495,0	2,3	++++	N/D	+++
239		443,1	2,63	++++	N/D	+++
240		495, 2,20	3,29	++++	N/D	N/D

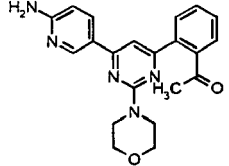
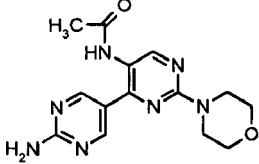
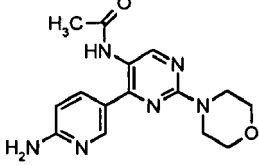
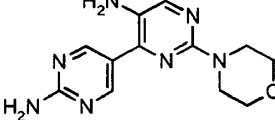
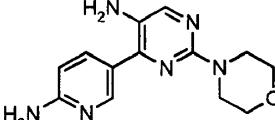
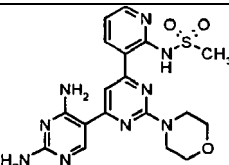
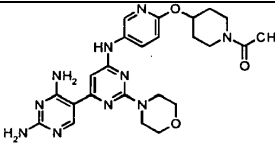
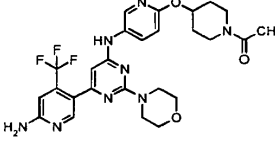
(continuación)

241		452,0	2,57	++++	N/D	+++
242		461,1	1,85	++++	N/D	+++
243		486, 2,01	2,26	++++	N/D	N/D
244		413, 2,13	2,41	++++	N/D	+++
245		350, 1,72	1,66	++++	N/D	+++
246		335, 1,66	1,57	++++	N/D	+++
247		338, 1,92	2,02	++++	N/D	+++

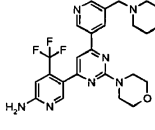
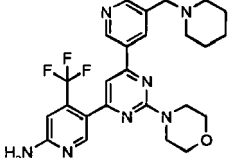
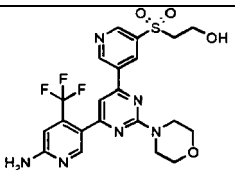
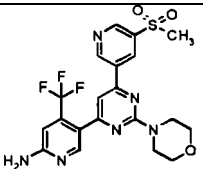
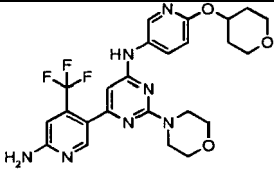
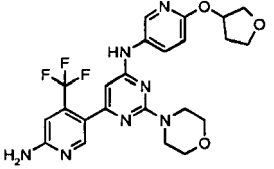
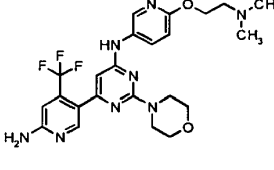
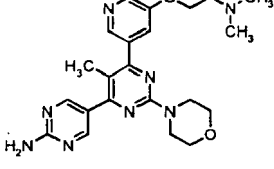
(continuación)

248		324, 1,79	1,82	++++	N/D	+++
249		427, 2,15	2,40	++++	N/D	+++
250		391, 2,07	2,30	++++	N/D	+++
251		377, 1,98	2,14	++++	N/D	+++
252		376, 2,31	2,66	++++	N/D	+++
253		391, 2,13	2,56	++++	N/D	+++
254		377, 1,76	1,81	++++	N/D	++

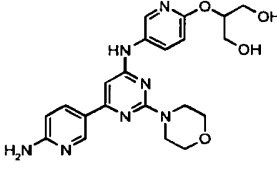
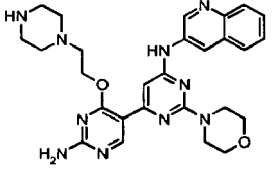
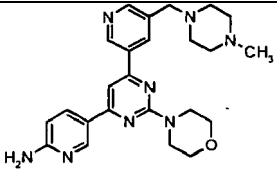
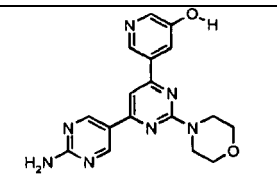
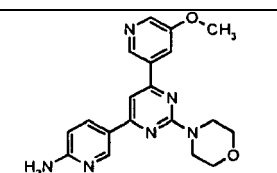
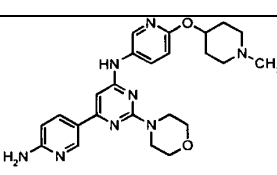
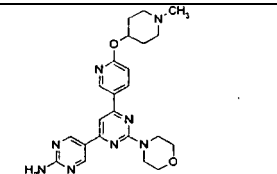
(continuación)

255		376, 2,14	2,39	++++	N/D	++
256		316, 1,44	1,32	++++	N/D	N/D
257		315, 1,46	1,30	+++	N/D	N/D
258		274, 1,40	1,22	++++	N/D	++
259		273, 1,40	1,23	+++	N/D	++
260		444,1, 2,02	2,24	++++	N/D	+++
261		507,2, 1,92	1,98	++++	N/D	+++
262		559,2, 2,07	2,25	++++	N/D	+++

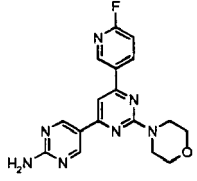
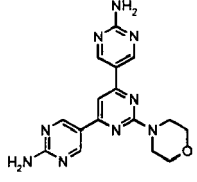
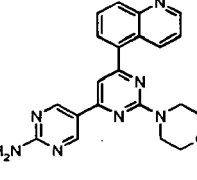
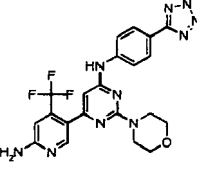
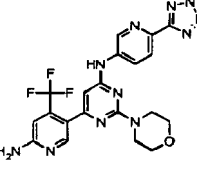
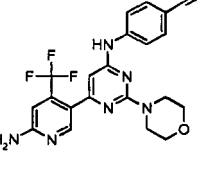
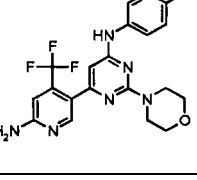
(continuación)

263		500,2, 1,66	2,03	++++	N/D	+++
264		486,1, 1,61	1,94	++++	N/D	+++
265		511,1, 2,09	2,44	++++	N/D	+++
266		481,1, 2,23	2,59	++++	N/D	+++
267		518,2, 2,18		++++	N/D	+++
268		504,1, 2,13		++++	N/D	+++
269		505,2, 1,76		++++	N/D	+++
270		437,1, 1,56	1,44	++++	N/D	++

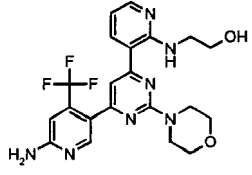
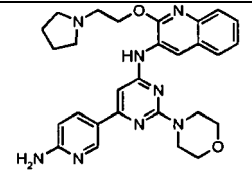
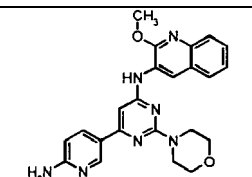
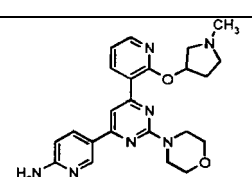
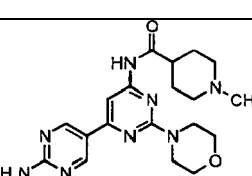
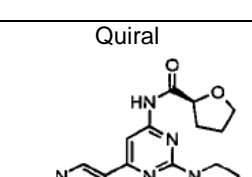
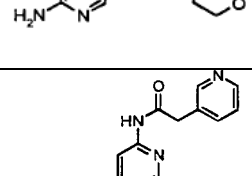
(continuación)

271		440,1, 1,59	1,45	++++	N/D	++
272		529,1, 1,64	1,72	++++	N/D	N/D
273		447,2, 1,61	1,54	++++	N/D	+++
274		352,2, 1,81	1,77	++++	N/D	+++
275		365,2, 1,88	1,90	++++	N/D	+++
276		463,3, 1,72		++++	N/D	+++
277		449,2, 2,00	2,11	++++	N/D	+++

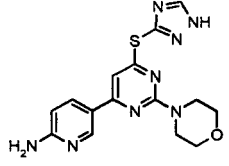
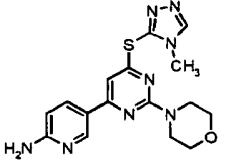
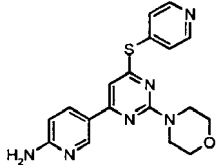
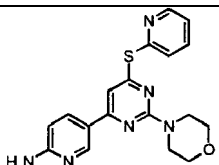
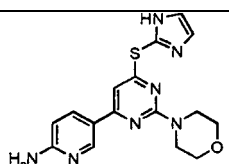
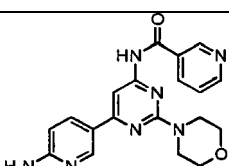
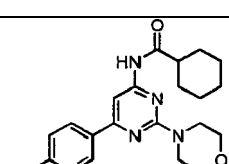
(continuación)

278		354,2, 2,32	2,12	++++	N/D	++++
279		352,1, 1,81	1,48	++++	N/D	++++
280		386,1, 1,83	1,91	++++	N/D	+++
281		485,1, 2,17		++++	N/D	++
282		486,0, 1,69		++++	N/D	++
283		442,0, 2,02		++++	N/D	+++
284		443,1, 2,22		++++	N/D	+++

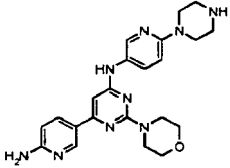
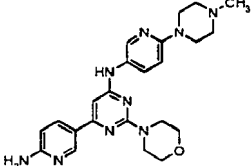
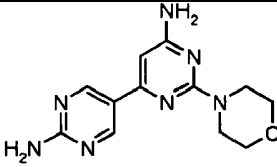
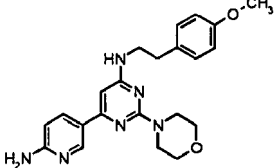
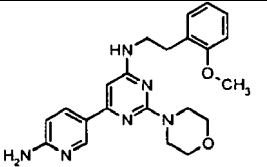
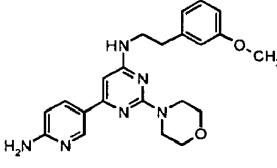
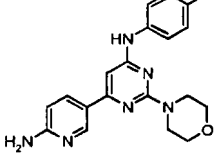
(continuación)

285		462,1, 1,95		++++	N/D	+++
286		513,1, 2,46		+++	N/D	N/D
287		430,1, 2,98		++++	N/D	+++
288		434,4, 1,97		+++	N/D	N/D
289		399,4, 1,50		++++	N/D	+++
290	Quiral 	372,3, 1,74		++++	N/D	+++
291		393,4, 1,32		++++	N/D	++

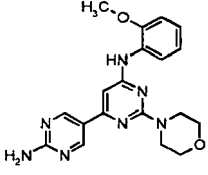
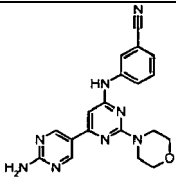
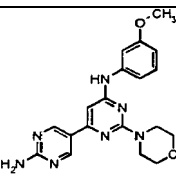
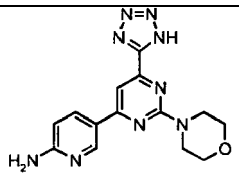
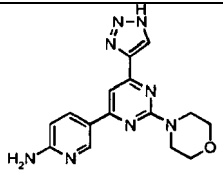
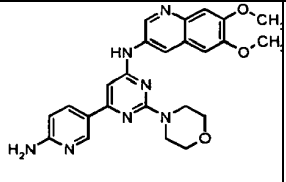
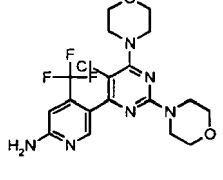
(continuación)

292		357,2, 1,78		+++	N/D	N/D
293		371,4, 1,68		+++	N/D	N/D
294		367,3, 1,65		++++	N/D	+++
295		367,2, 2,17		++++	N/D	+++
296		356,3, 1,22		+++	N/D	N/D
297		378,4, 1,72		++++	N/D	N/D
298		383,4, 2,69		++++	N/D	N/D

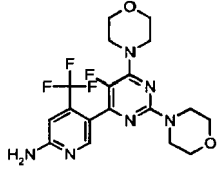
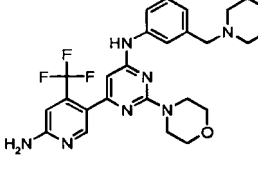
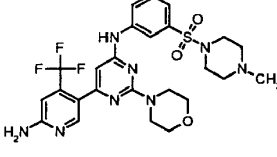
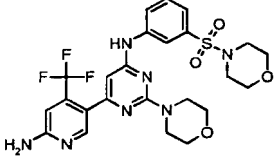
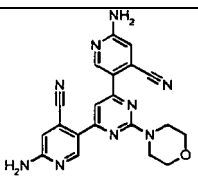
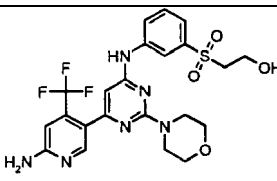
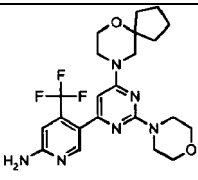
(continuación)

299		434,5, 1,41		++++	N/D	+++
300		448,4, 1,44		++++	N/D	+++
301		274,2, 0,46		++++	N/D	++
302		407,2, 2,04	3,73	+++	N/D	++
303		407,2, 2,02	3,77	++++	N/D	+++
304		407,1; 2,10	2,25	++++	N/D	++
305		367,0; 2,07	2,28	++++	N/D	+++

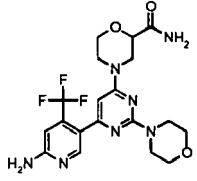
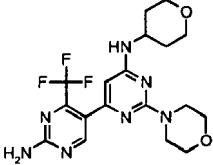
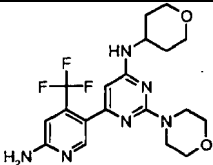
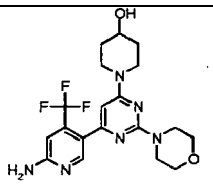
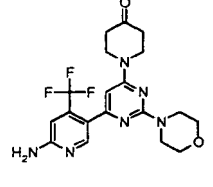
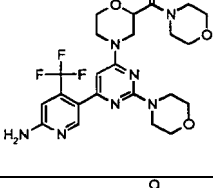
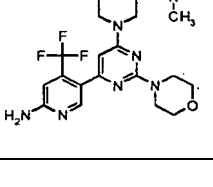
(continuación)

306		380,1; 2,07	2,29	++++	N/D	+++
307		375,0; 2,09	2,39	++++	N/D	+++
308		380,1; 2,07	2,32	++++	N/D	+++
309		326,1, 1,79	2,99	++++	N/D	N/D
310		325,0, 1,51	1,88	++++	N/D	N/D
311		460,1, 1,96	2,09	++++	N/D	++++
312		445,1, 2,30	2,7	++++	N/D	N/D

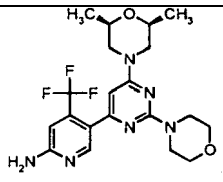
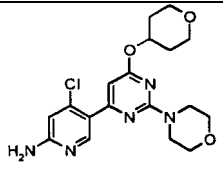
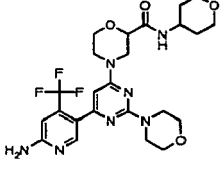
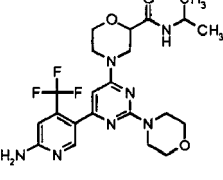
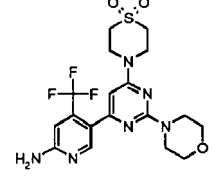
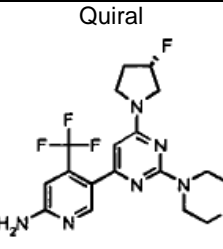
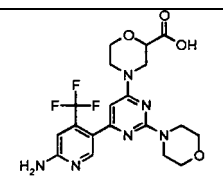
(continuación)

313		429,1	2,32	++++	N/D	++
314		516,1	1,78	++++	N/D	++
315		579,1	2,09	++++	N/D	+++
316		566	2,64	++++	N/D	+++
317		400,1, 2,02	2,27	++++	N/D	+++
318		525,1	2,15	++++	N/D	+++
319		465,1, 2,28	2,5	++++	N/D	N/D

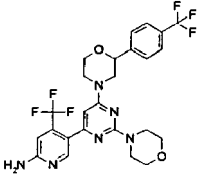
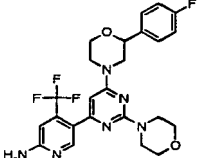
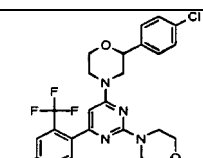
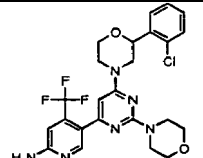
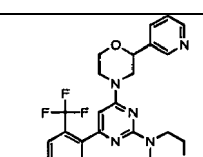
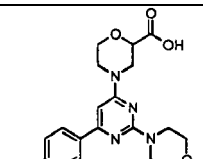
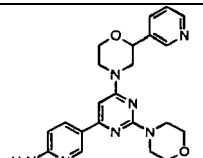
(continuación)

320		454,1, 1,74	1,74	++++	N/D	+++
321		426,1	2,08	++++	N/D	+++
322		425,1, 1,92	1,97	++++	N/D	++
323		425,0, 1,78	1,83	++++	N/D	++
324		423,0, 1,82	1,79	++++	N/D	+++
325		524,1, 1,88	1,96	++++	N/D	++
326		482,1, 1,88	1,93	++++	N/D	++

(continuación)

327		439,2, 2,15	2,38	++++	N/D	+++
328		392,0, 2,08	2,26	++++	N/D	+++
329		538,2, 1,90	1,98	++++	N/D	++
330		496,2, 2,04	2,2	++++	N/D	++
331		459,1, 1,83	1,89	++++	N/D	++
332	Quiral 	413,1, 2,04	2,21	++++	N/D	++++
333		455,1, 1,77	1,79	++++	N/D	++

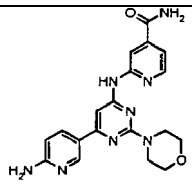
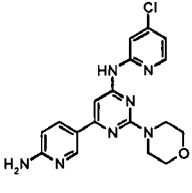
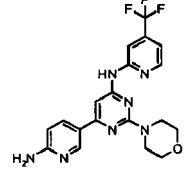
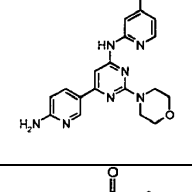
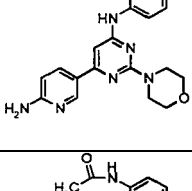
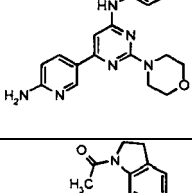
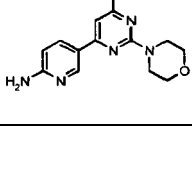
(continuación)

334		555,1, 2,76	3,36	++++	N/D	+++
335		505,1	2,94	++++	N/D	+++
336		521,1, 2,66	3,18	++++	N/D	+++
337		521,1	3,1	++++	N/D	++
338		488,1, 1,73	1,67	++++	N/D	+++
339		387,1, 1,55	1,44	+++	N/D	N/D
340		420,1, 1,57	1,44	++++	N/D	N/D

(continuación)

341		444,1	2,84	++++	N/D	+++
342		453,1	2,51	++++	N/D	+++
343		488,1	3,02	++++	N/D	++
344		487,2	2,86	++++	N/D	+++
345		389,1, 2,06	2,28	++++	N/D	+++
346		389,1, 1,92	1,94	++++	N/D	N/D
347		389,1	1,83	++++	N/D	+++

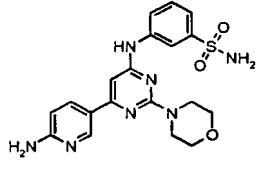
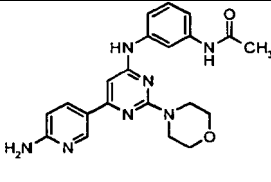
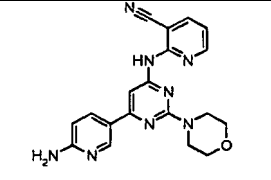
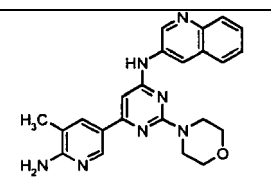
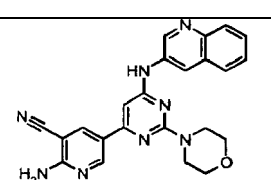
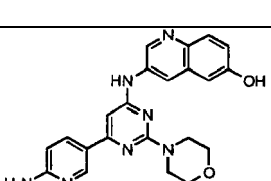
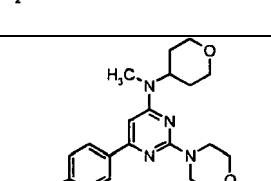
(continuación)

348		393,1	1,57	++++	N/D	++
349		384,1	2,13	++++	N/D	++
350		418,1	2,77	++++	N/D	++
351		368,2	1,77	++++	N/D	++
352		392,1, 1,89	1,94	++++	N/D	+++
353		406,1, 1,78	1,77	+++	N/D	N/D
354		432,2, 2,05	2,25	++++	N/D	N/D

(continuación)

355		415,0, 1,73	1,61	++++	N/D	N/D
356		432,0	2,0	++++	N/D	+++
357		416,0, 2,05	2,21	++++	N/D	++
358		481,1, 2,64	3,27	++++	N/D	+++
359		391,1, 2,06	2,28	++++	N/D	++++
360		406,1, 1,71	1,71	++++	N/D	+++
361		442,1	1,89	++++	N/D	+++

(continuación)

362		428,1	1,77	++++	N/D	+++
363		406,1	1,77	++++	N/D	+++
364		375,1, 1,93	2,04	+++	N/D	++
365		414,1, 1,94	10,78 L	+++	N/D	N/D
366		425,1, 2,14	12,06 L	+++	N/D	N/D
367		416,1	9,23 L	++++	N/D	+++
368		371,2, 1,69	7,86 L	++++	N/D	+++

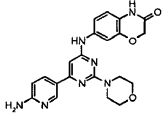
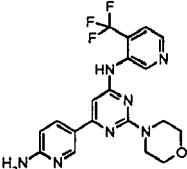
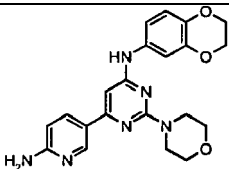
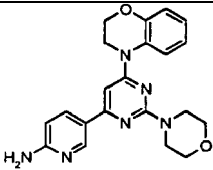
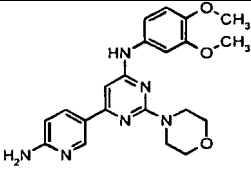
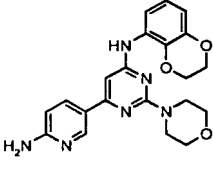
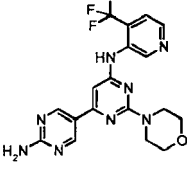
(continuación)

369		292,1, 2,07	11,31 L	++++	N/D	++
370		301,2, 1,57	6,77 L	+++	N/D	N/D
371		419,2	12,26 L	++++	N/D	+++
372		369,2, 2,15	11,91 L	+++	N/D	N/D
373		355,2, 2,07	11,27 L	+++	N/D	N/D
374		357,2, 1,62	7,19 L	+++	N/D	N/D
375		389,2, 2,13	12,07 L	++++	N/D	N/D

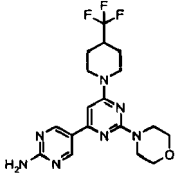
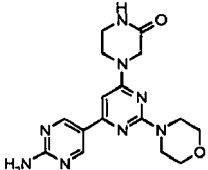
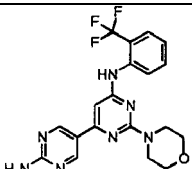
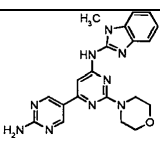
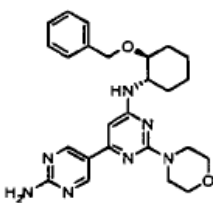
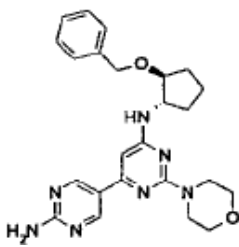
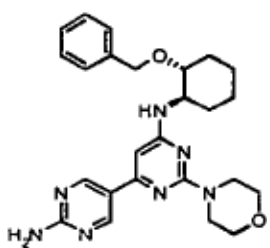
(continuación)

376		356,2, 1,40	5,75 L	+++	N/D	N/D
377		401,1	10,23 L	++++	N/D	+++
378		350,2, 1,66	7,63 L	++++	N/D	+++
379		417,1, 2,28	13,32 L	++++	N/D	N/D
380		468,1, 2,16	11,42 L	++++	N/D	+++
381		420,1, 1,81	9,41 L	++++	N/D	N/D
382		389,2, 2,28	13,47 L:	++++	N/D	N/D
383		468,2, 2,13	11,64 L	++++	N/D	+++

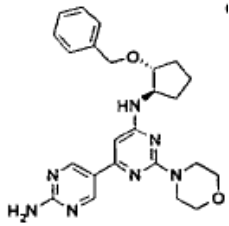
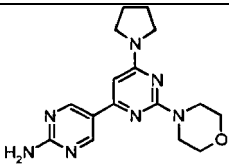
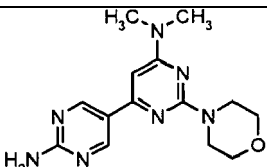
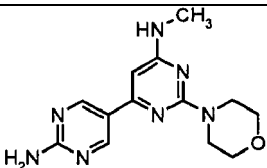
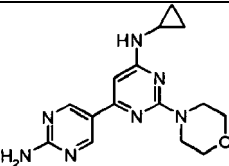
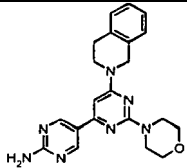
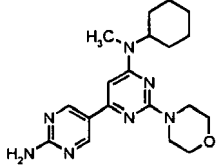
(continuación)

384		420,1, 1,68	8,71 L	++++	N/D	+++
385		418,1, 1,98	11,04 L	++++	N/D	N/D
386		407,1, 1,95	10,57 L	++++	N/D	+++
387		391,1, 2,25	13,62 L	++++	N/D	+++
388		409,1, 1,87	9,91 L	++++	N/D	N/D
389		407,1, 2,08	11,36 L	++++	N/D	N/D
390		419,1	10,41 L	++++	N/D	+++

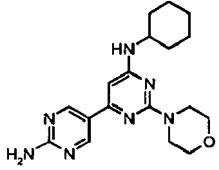
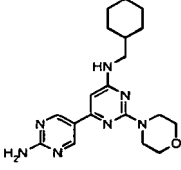
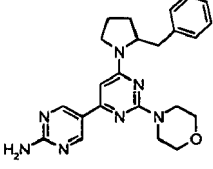
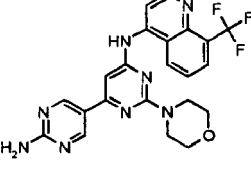
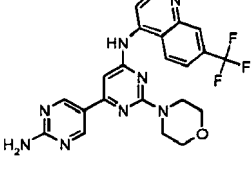
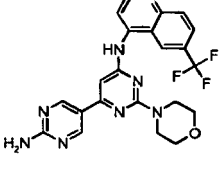
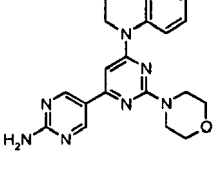
(continuación)

391		410,1, 2,20	12,63 L	++++	N/D	N/D
392		357,1	5,96 L	++++	N/D	+++
393		418,1	13,00 L	++++	N/D	+++
394		404,2	10,64 L	++++	N/D	+++
395	Quiral 	462,2, 2,38	14,83 L	++++	N/D	N/D
396	Quiral 	448,2	14,53 L	++++	N/D	+++
397	Quiral 	462,2, 2,40	14,82 L	++++	N/D	N/D

(continuación)

398	<p>Quiral</p> 	448,2, 2,38	14,52 L	++++	N/D	N/D
399		328,2	9,63 L	++++	N/D	+++
400		302,2	7,77 L	++++	N/D	+++
401		288,2	6,92 L	++++	N/D	++
402		314,2	8,39 L	++++	N/D	+++
403		390,1	13,44 L	++++	N/D	+++
404		370,2	13,71 L	++++	N/D	+++

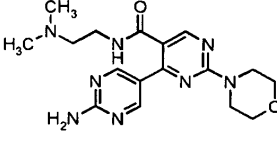
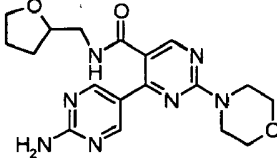
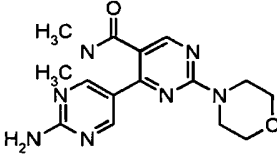
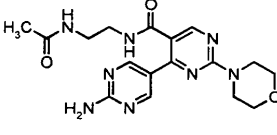
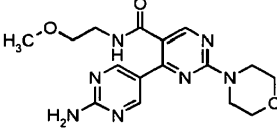
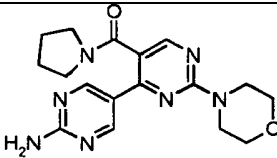
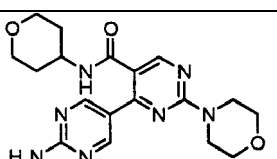
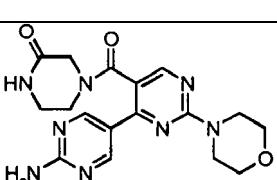
(continuación)

405		356,2	12,73 L	++++	N/D	+++
406		370,2	14,24 L	++++	N/D	++
407		418,2	14,81 L	++++	N/D	+++
408		469,1	12,14 L	++++	N/D	+++
409		469,1	12,17 L	++++	N/D	++++
410		469,1	12,17 L	++++	N/D	+++
411		390,1	13,47 L	++++	N/D	+++

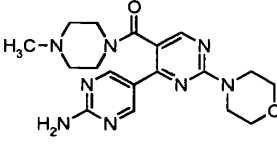
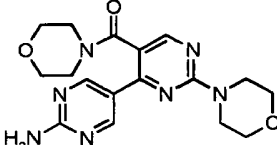
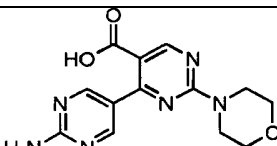
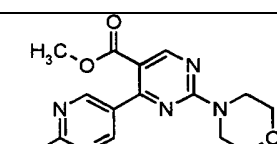
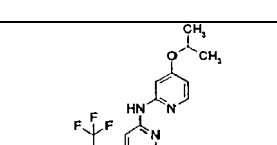
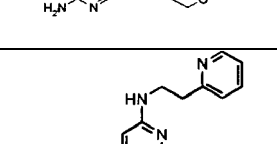
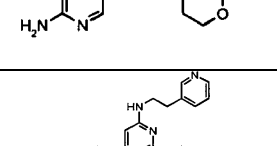
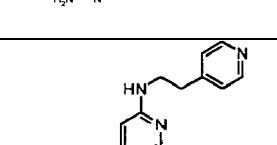
(continuación)

412		421,1	8,70 L	++++	N/D	++++
413		421,1	9,60 L	++++	N/D	+++
414		480,0, 1,98	2,19	++++	N/D	N/D
415		283,2, 1,95		++++	N/D	++
416		500,0, 1,83	2,36	++++	N/D	N/D
417		378,0, 3,02	2,79	++++	N/D	++
418		284,2, 1,94	2,2	++++	N/D	++
419		356,2, 1,77	1,86	+++	N/D	N/D

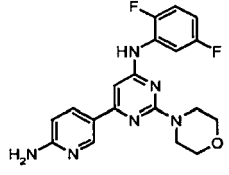
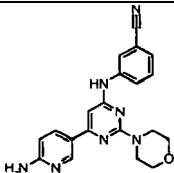
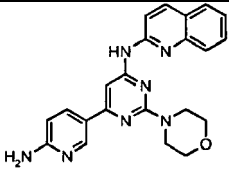
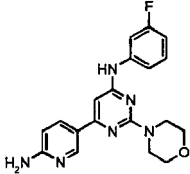
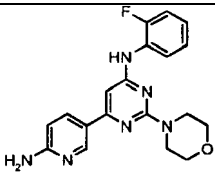
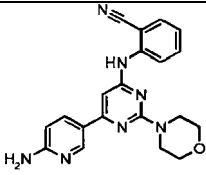
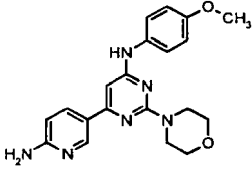
(continuación)

420		373,2, 1,37	1,23	+++	N/D	N/D
421		386,2, 1,57	1,73	+++	N/D	N/D
422		330,2, 1,47	1,58	+++	N/D	N/D
423		387,2, 1,47	1,32	+++	N/D	N/D
424		360,2, 1,57	1,47	+++	N/D	N/D
425		356,2, 1,79	1,83	+++	N/D	N/D
426		386,2, 1,61	1,56	+++	N/D	N/D
427		385,2, 1,48	1,4	+++	N/D	++

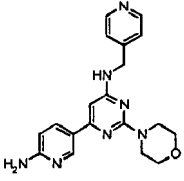
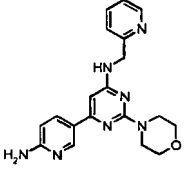
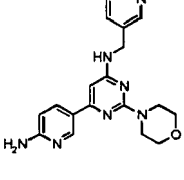
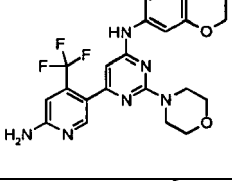
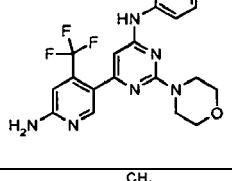
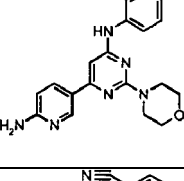
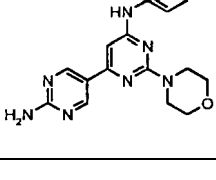
(continuación)

428		385,2, 0,5	1,34	+++	N/D	++
429		372,3, 1,39	1,69	+++	N/D	N/D
430		303,1, 1,66	1,66	+++	N/D	N/D
431		317,2, 1,59	2,02	++++	N/D	++
432		476,1, 2,16	2,46	++++	N/D	+++
433		378,1, 1,31	1,13	+++	N/D	N/D
434		378,2, 1,46	1,14	+++	N/D	N/D
435		378,2, 1,44	1,13	+++	N/D	N/D

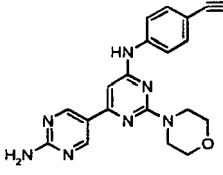
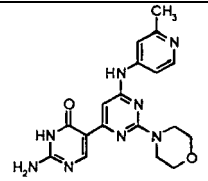
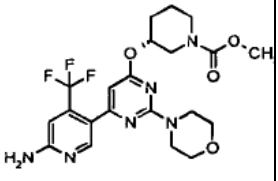
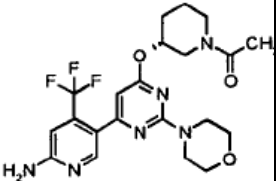
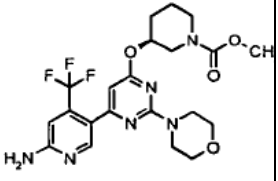
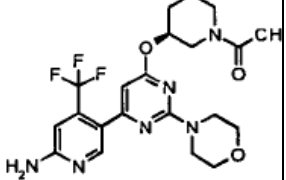
(continuación)

436		385,1, 2,25	2,58	++++	N/D	+++
437		374,0, 2,14	2,42	++++	N/D	+++
438		400,0, 1,90	2,04	++++	N/D	+++
439		367,1, 2,20	2,47	++++	N/D	+++
440		367,1, 2,07	2,29	++++	N/D	+++
441		374,1, 2,07	2,26	++++	N/D	+++
442		379,1, 1,94	2,19	++++	N/D	+++

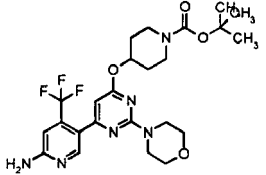
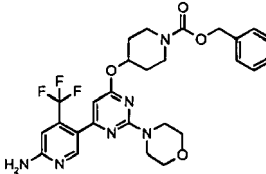
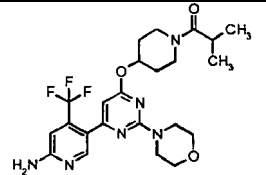
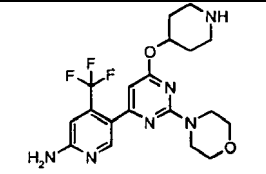
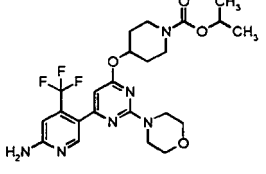
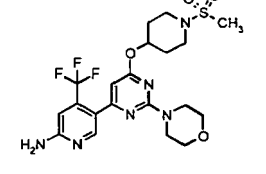
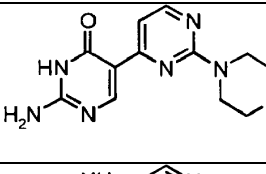
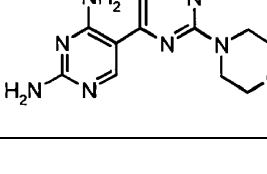
(continuación)

443		364,1, 1,41	1,10	+++	N/D	N/D
444		364,1, 1,33	1,16	+++	N/D	N/D
445		364,1, 1,37	1,10	+++	N/D	N/D
446		475,4, 1,99	2,52	++++	N/D	++
447		418,3, 1,54	1,93	++++	N/D	++
448		380,1, 1,98	2,06	++++	N/D	+++
449		375,0, 2,00	2,21	++++	N/D	+++

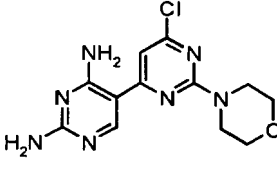
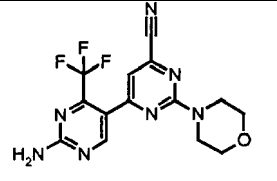
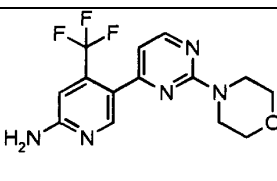
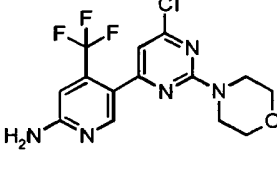
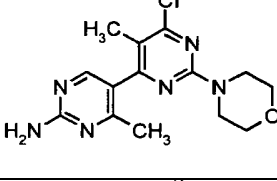
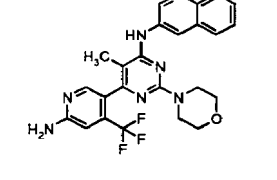
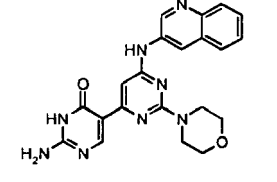
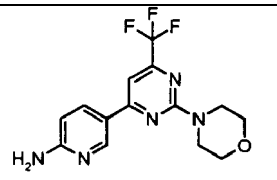
(continuación)

450		380,1, 2,01	2,19	++++	N/D	++
451		381,0, 1,30	1,48, (7,22)	++++	N/D	+++
452	Quiral 	483,0, 2,83		++++	N/D	+++
453	Quiral 	467,0, 2,87		++++	N/D	+++
454	Quiral 	483,0, 2,83		++++	N/D	+++
455	Quiral 	467,0, 2,87		++++	N/D	+++

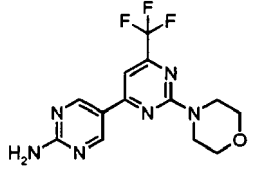
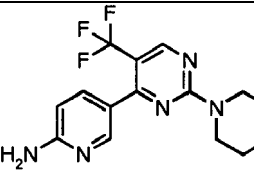
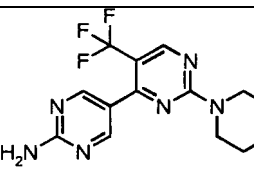
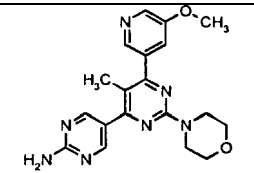
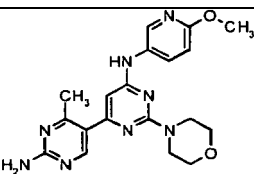
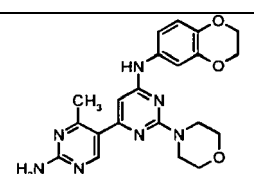
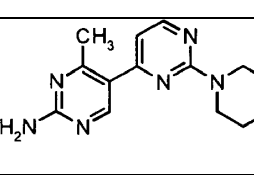
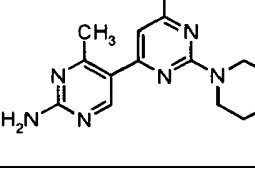
(continuación)

456		525,1, 2,90		++++	N/D	+++
457		599,2, 3,60		++++	N/D	+++
458		495,1, 2,77		++++	N/D	+++
459		425,1, 1,80		++++	N/D	N/D
460		511,1, 3,28		++++	N/D	+++
461		503,1, 2,66		++++	N/D	+++
462		275,0, 1,16	1,23, (5,79)	++++	N/D	+++
463		274,0, 1,36		++++	N/D	++

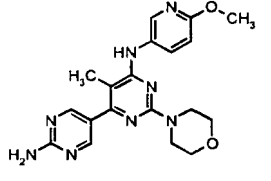
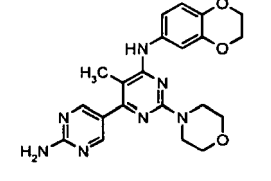
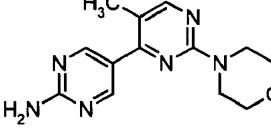
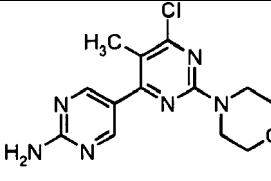
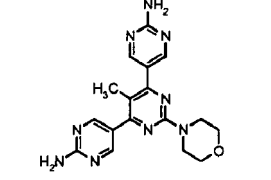
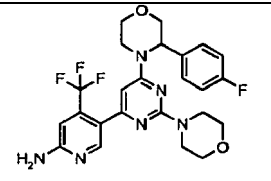
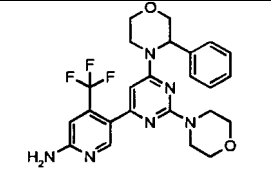
(continuación)

464		307,9, 2,09		++++	N/D	++
465		352,0, 2,46	3,57, (17,04)	++++	N/D	+++
466		326,2, 1,66	2,04, (10,20)	++++	N/D	++
467		360,2, 2,18	2,92, (14,71)	++++	N/D	++
468		321,2, 1,84	2,35, 11,87	++++	N/D	++
469		482,4, 1,70	2,08, (10,76)	++++	N/D	N/D
470		417,3, 1,58	1,83, (9,39)	++++	N/D	+++
471		326,3, 1,98	2,53, (13,21)	++++	N/D	N/D

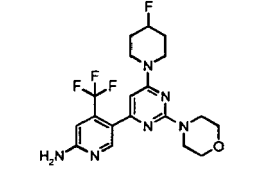
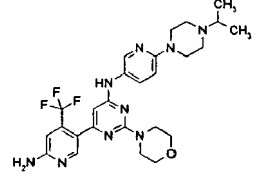
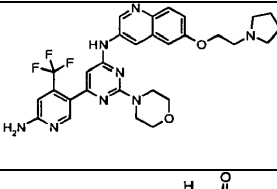
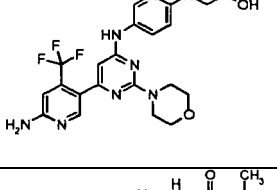
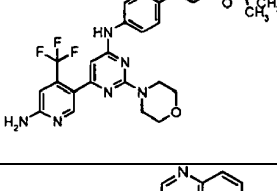
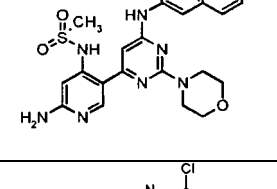
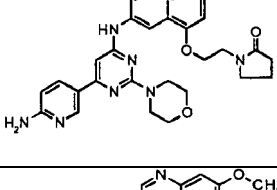
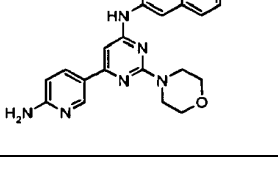
(continuación)

472		327,2, 2,21	3,13, (15,01)	++++	N/D	+++
473		326,3, 1,76	2,24, (11,11)	+++	N/D	N/D
474		327,3, 1,97	2,69, (12,81)	++++	N/D	++
475		380,3, 1,49	1,76, (8,70)	++++	N/D	+++
476		395,3, 1,89		++++	N/D	+++
477		422,3, 2,15		++++	N/D	+++
478		273,2, 1,55	1,44, (6,80)	++++	N/D	++
479		307,1, 2,05	2,33, (11,43)	++++	N/D	N/D

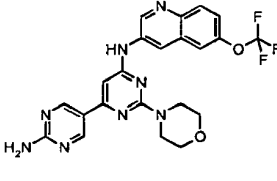
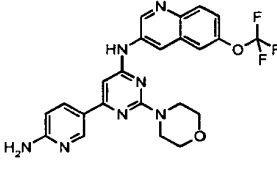
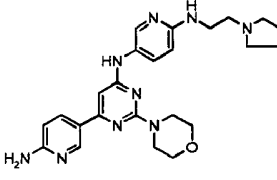
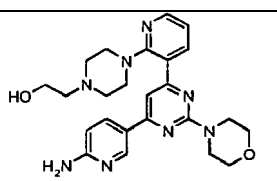
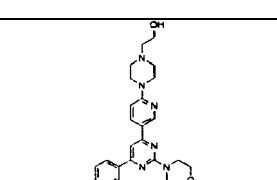
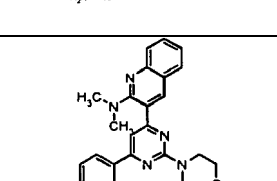
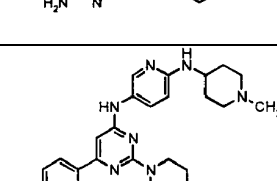
(continuación)

480		395,3, 1,79		++++	N/D	+++
481		422,3, 2,10		++++	N/D	++++
482		273,2, 1,29	1,43, (6,78)	++++	N/D	+++
483		307,2, 1,96	2,58, (12,75)	++++	N/D	++
484		366,3, 1,39	1,63, (7,75)	++++	N/D	+++
485		505,1, 2,35	14,35 L	++++	N/D	N/D
486		487,2, 2,31	13,84 L	++++	N/D	N/D

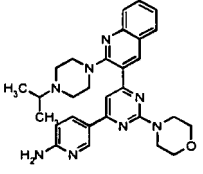
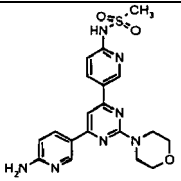
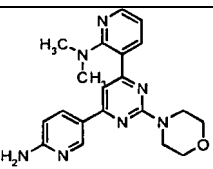
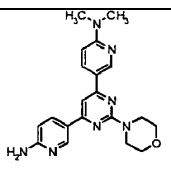
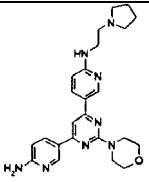
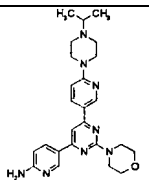
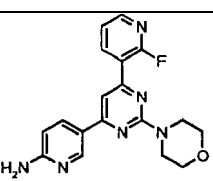
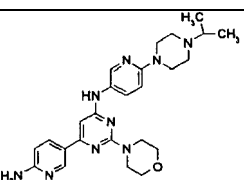
(continuación)

487		427,1, 2,12	11,84 L	++++	N/D	N/D
488		544,2, 1,76	1,67	++++	N/D	+++
489		581,2, 1,82	1,90	++++	N/D	+++
490		491,1, 1,70	1,59	++++	N/D	N/D
491		547,1, 2,09	11,59 L	++++	N/D	++
492		492,9, 1,78	2,24	+++	N/D	N/D
493		561,1, 2,20	2,46	++++	N/D	N/D
494		430,2, 1,97	10,65 L	++++	N/D	+++

(continuación)

495		485,0, 2,47	15,16 L	++++	N/D	++
496		484,1, 2,47	15,14 L	+++	N/D	N/D
497		462,4, 1,29	7,09 L	++++	N/D	+++
498		463,2, 1,77	8,92 L	+++	N/D	N/D
499		463,2, 1,72	8,24 L	++++	N/D	+++
500		428,4, 1,63	10,17	++++	N/D	+++
501		462,4, 1,28	1,51	++++	N/D	+++

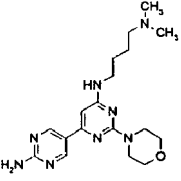
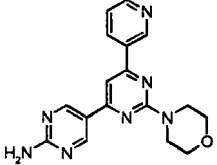
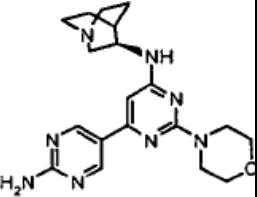
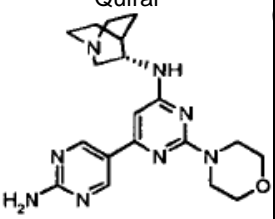
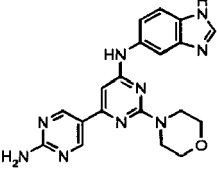
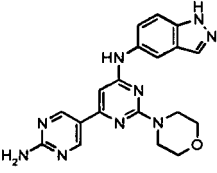
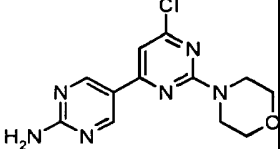
(continuación)

502		511,3, 2,08	11,82 L	+++	N/D	N/D
503		428,2, 1,93	10,1 L	++++	N/D	+++
504		378,2, 1,66	7,72 L	+++	N/D	N/D
505		378,2, 1,76	8,73 L	++++	N/D	+++
506		447,3, 1,78	8,02	++++	N/D	N/D
507		461,2, 1,8	8,93 L	++++	N/D	N/D
508		353,1, 2,16	2,34	++++	N/D	+++
509		476,3, 1,65	7,27 L	++++	N/D	+++

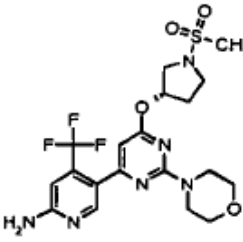
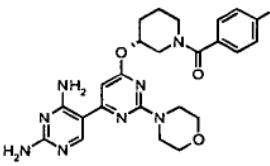
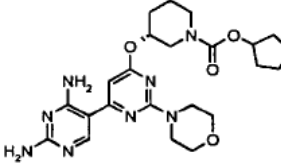
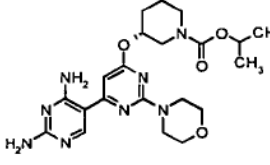
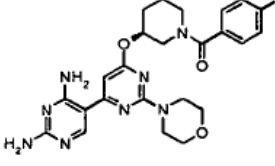
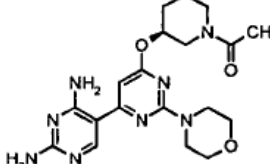
(continuación)

510		351,1, 1,74	1,70	+++	N/D	N/D
511		402,2, 1,65	7,51 L	++++	N/D	+++
512		351,2, 1,66	7,85 L	++++	N/D	+++
513		258,2, 1,48	6,33 L	++++	N/D	N/D
514		372,2, 1,65	7,49	++++	N/D	+++
515		359,2, 2,05	11,16 L	++++	N/D	++++
516		387,2, 1,54	6,71 L	++++	N/D	+++

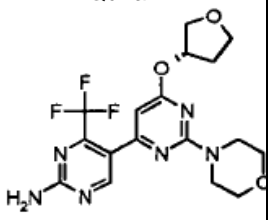
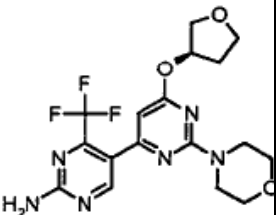
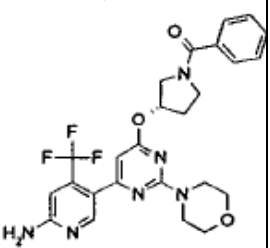
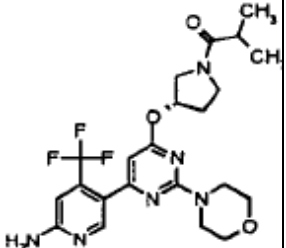
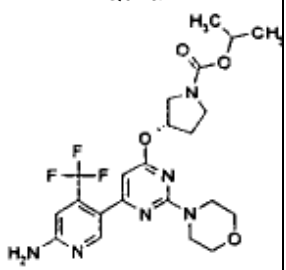
(continuación)

517		373,2, 0,71	5,93	+++	N/D	N/D
518		336,2, 1,61	8,11 L	++++	N/D	++++
519	Quiral 	383,2, 1,44	2,04	++++	N/D	N/D
520	Quiral 	383,2, 1,53	2,09	++++	N/D	+++
521		390,1, 1,59	7,15 L	++++	N/D	+++
522		390,1, 1,75	8,62 L	++++	N/D	+++
523		293,1, 1,93	2,20	++++	N/D	+++

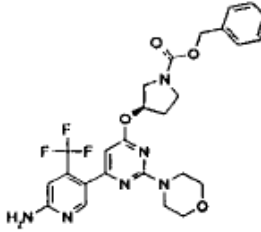
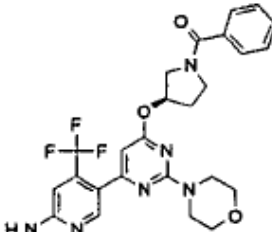
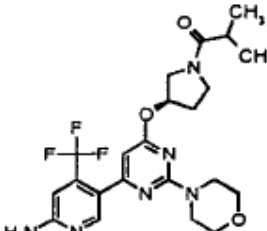
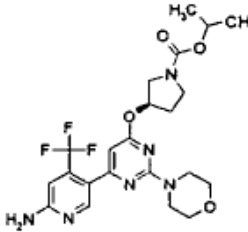
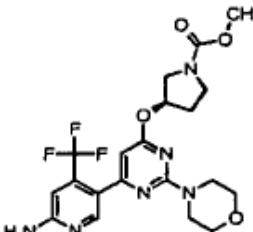
(continuación)

524	Quiral 	489,1, 2,47		++++	N/D	+++
525	Quiral 	495,2, 2,49		++++	N/D	N/D
526	Quiral 	485,1, 2,90		++++	N/D	+++
527	Quiral 	459,2, 2,75		++++	N/D	+++
528	Quiral 	495,2, 2,47		++++	N/D	+++
529	Quiral 	415,1, 2,06		++++	N/D	+++

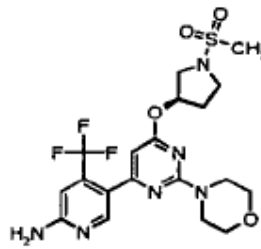
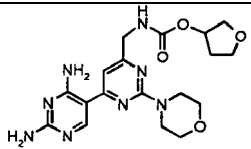
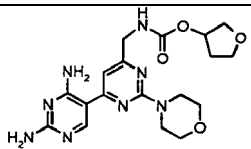
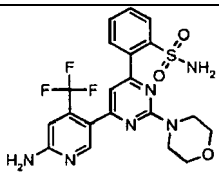
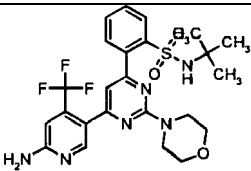
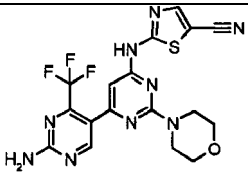
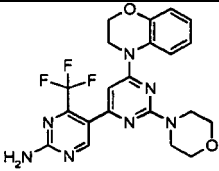
(continuación)

530	Quiral 	413,1, 3,09		++++	N/D	+++
531	Quiral 	413,1, 3,07		++++	N/D	+++
532	Quiral 	515,1, 2,74		++++	N/D	+++
533	Quiral 	481,1, 2,54		+++	N/D	N/D
534	Quiral 	497,1, 3,01		++++	N/D	+++

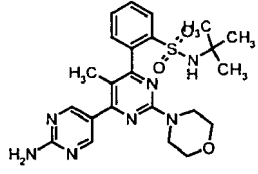
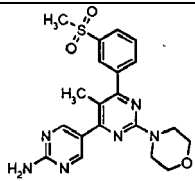
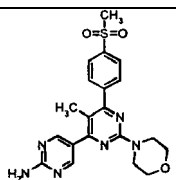
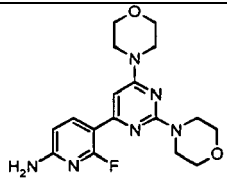
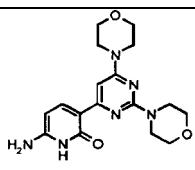
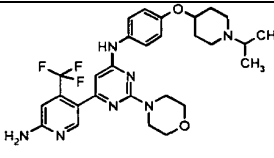
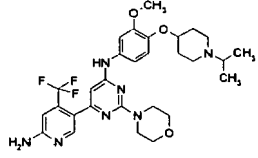
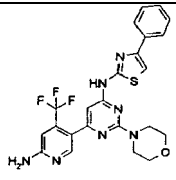
(continuación)

535	Quiral 	545,1, 3,37		++++	N/D	N/D
536	Quiral 	515,1, 2,79		++++	N/D	N/D
537	Quiral 	481,1, 2,55		++++	N/D	N/D
538	Quiral 	497,1, 2,54	3,00, (15,55)	++++	N/D	N/D
539	Quiral 	469,1, 2,56		++++	N/D	+++

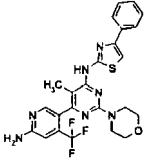
(continuación)

540	Quiral 	489,1, 2,47		++++	N/D	+++
541		417,0, 1,51	1,84, (8,78)	++++	N/D	++
542		469,0, 1,76	2,27, (10,99)	++++	N/D	N/D
543		481,1, 1,93	2,57, (12,58)	++++	N/D	+++
544		536,9, 2,47	3,38, (17,30)	++++	N/D	++
545		449,9, 3,44		++++	N/D	++
546		460,0, 3,00		++++	N/D	+++

(continuación)

547		484,5, 2,28	3,12, (15,46)	+++	N/D	N/D
548		427,3, 1,83	2,49, (11,84)	++++	N/D	+++
549		427,3, 1,82	2,51, (11,79)	++++	N/D	+++
550		360,9, 1,56		N/D	N/D	+++
551		358,9, 1,63		++++	N/D	+++
552		558,3, 1,90		++++	++++	+++
553		588,3, 1,92		++++	++++	++++
554		500,0; 2,46		++++	N/D	+++

(continuación)

555		514,0; 2,62		+++	N/D	N/D
-----	---	----------------	--	-----	-----	-----

5 Se sintetizaron los compuestos de la tabla 1 según los métodos 1-30 y los ejemplos 1-35 proporcionados anteriormente. Se determinaron los valores de CI_{50} de PI3K y los valores de CE_{50} de pSer473 Akt para la inhibición de la fosforilación de Akt según los métodos biológicos 1 y 2, respectivamente. Se determinaron los valores de CE_{50} de proliferación celular mostrados en la tabla 1 según el método biológico 3.

10 La tabla 1 muestra los valores de CI_{50} y de CE_{50} de los compuestos tal como se determinó mediante los métodos biológicos 1, 2, 3 y 4 tal como se describen en el presente documento. En la tabla 1, “+” indica que el compuesto tenía un valor CI_{50} o de CE_{50} de $>25 \mu\text{M}$; “++” indica que el compuesto tenía un valor CI_{50} o de CE_{50} de $<25 \mu\text{M}$; “+++” indica que el compuesto tenía un valor CI_{50} o de CE_{50} de $>10 \mu\text{M}$; y “++++” indica que el compuesto tenía un valor CI_{50} o de CE_{50} de $>1 \mu\text{M}$. Un “N/D” en la tabla 1 indica que no se determinaron los valores.

15 Cada uno de los compuestos en la tabla 1 presentaron valores de CI_{50} de menos de $10 \mu\text{M}$ con respecto a la inhibición de PI3K. Muchos de los compuestos de la tabla 1 presentaron valores de CI_{50} de menos de $1 \mu\text{M}$ e incluso de menos de $0,1 \mu\text{M}$ con respecto a la inhibición de PI3K. Por este motivo, se prefiere cada uno de los compuestos individualmente y se prefieren como un grupo. Se determinaron los valores CI_{50} de PI3 cinasa alfa mostrados en la tabla 1 según el ensayo de agotamiento de ATP tal como se da a conocer en el presente documento en el método biológico 1.

20 Además, muchos de los compuestos de la tabla 1 presentaron un valor de CE_{50} con respecto a la inhibición de la fosforilación de pSer473 Akt de menos de $10 \mu\text{M}$. Muchos de estos compuestos presentaron valores de CE_{50} de menos de $1 \mu\text{M}$ e incluso de menos de $0,1 \mu\text{M}$ con respecto a la inhibición de pAkt. La tabla 1 muestra los valores de CE_{50} para la inhibición de la fosforilación de pSER473 AKT. Se realizaron los ensayos según el método biológico 2 descrito en el presente documento.

25 Además, se sometieron a prueba muchos de los compuestos de la tabla 1 para determinar su actividad inhibidora en un ensayo de proliferación celular según el método biológico 4. Muchos de estos compuestos presentaron valores de CE_{50} de menos de $1 \mu\text{M}$ e incluso de menos de $0,1 \mu\text{M}$, demostrando su potente capacidad para inhibir la proliferación celular. La tabla 1 muestra los valores de CE_{50} para la inhibición de la proliferación celular de una línea celular de cáncer de ovario, A2780/.

Método biológico 1:

30 Ensayos de fosforilación

Ensayo 1: Ensayo de disolución de fase homogénea

35 Se disuelven los compuestos que van a someterse a prueba en DMSO y se distribuyen directamente en placas de protección de 384 pocillos a $1,25 \mu\text{l}$ por pocillo. Para empezar la reacción, se añaden $20 \mu\text{l}$ de PI3 cinasa 6 nM a cada pocillo seguido por $20 \mu\text{l}$ de ATP 400 nM que contiene trazas de ATP radiomarcado y 1-alfa-fosfatidilinositol (PI) 900 nM . Se centrifugan las placas brevemente para eliminar cualquier espacio de aire. Se realiza la reacción durante 15 minutos y entonces se detiene mediante la adición de $20 \mu\text{l}$ de EDTA 100 mM . Se incuba la reacción detenida durante la noche a TA para dejar que el sustrato lipídico se una mediante interacción hidrófoba a la superficie de la placa de protección. Entonces se retira por lavado el líquido en los pocillos, y se detecta el sustrato marcado con recuento de centelleo.

40 Ensayo 2: Ensayo de fase sólida en una etapa

45 Este método es similar al ensayo 1 excepto porque en primer lugar se disuelve el sustrato lipídico (1-alfa-fosfatidilinositol (PIP)) en un tampón de recubrimiento y se incuba en la palca de protección a temperatura ambiente durante la noche para dejar que el sustrato lipídico se una mediante interacción hidrófoba a la superficie de la placa de protección. Entonces se retira por lavado el sustrato no unido. El día del ensayo, se añaden $20 \mu\text{l}$ de PI3 cinasa 6 nM a cada pocillo seguido por $20 \mu\text{l}$ de ATP 400 nM que contiene trazas de ATP radiomarcado. Se añaden los

compuestos junto con enzima y ATP a las placas recubiertas con lípidos. Se centrifugan las placas brevemente para eliminar cualquier espacio de aire. Se realiza la reacción durante de dos a tres horas. Se detiene la reacción mediante adición de 20 µl de EDTA 100 mM o mediante lavado inmediato de la placa. Se detecta el sustrato lipídico fosforilado mediante recuento por centelleo.

5 Ensayo 3: Ensayo de agotamiento de ATP

Se disuelven los compuestos que van a someterse a prueba en DMSO y se distribuyen directamente en una placa de 384 pocillos negra a 1,25 µl por pocillo. Para empezar la reacción, se añaden 25 µl de PI3 cinasa 10 nM y 1-alfa-fosfatidilinositol (PI) 5 µg/ml a cada pocillo seguido por 25 µl de ATP 2 µM. Se realiza la reacción hasta agotar aproximadamente el 50% del ATP, y entonces se detiene mediante la adición de 25 µl de disolución KinaseGlo adquirida de Promega. Se incuba la reacción detenida durante 5 minutos y entonces se detecta el ATP restante por medio de luminiscencia.

Método biológico 2:

Ensayos de pSer473 Akt para monitorizar la ruta de PI3K

15 En este método, se describe un ensayo para medir el estado de pSer473-Akt mediada por PI3K tras el tratamiento con compuestos inhibidores representativos de la invención.

Se cultivaron células A2780 en DMEM complementado con el 10% de FBS, L-glutamina, piruvato de sodio y antibióticos. Se cultivaron las células en el mismo medio a una densidad de 15.000 células por pocillo en placas de cultivo tisular de 96 pocillos, con los pocillos exteriores libres, y se dejó que se adhirieran durante la noche.

20 Los compuestos de prueba suministrados en DMSO se diluyeron adicionalmente en DMSO a 500 veces las concentraciones finales deseadas antes de la dilución en medios de cultivo hasta 2 veces las concentraciones finales. Se añadieron volúmenes iguales de compuestos 2x a las células en placas de 96 pocillos y se incubaron a 37°C durante una hora. Entonces se eliminaron los medios y los compuestos, se enfriaron las placas y se lisaron las células en un tampón de lisis (NaCl 150 mM, Tris 20 mM pH 7,5, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, el 1% de Triton X-100) complementado con inhibidores de proteasa y fosfatasa. Tras mezclar meticulosamente, se transfirieron los lisados a 25 placas de ensayo tanto de pSer473Akt como de Akt total de Meso Scale Discovery (MSD), y se incubaron durante la noche con agitación a 4°C. Se lavaron las placas con 1 x tampón de lavado MSD y se detectaron los analitos capturados con anticuerpos secundarios. Tras la incubación con el anticuerpo secundario a temperatura ambiente durante 1-2 horas, se lavaron de nuevo las placas y se añadió a los pocillos una concentración 1,5x de tampón de lectura T (MSD).

30 Se leyeron los ensayos en un instrumento SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery). Se usaron razones de la señal a partir de ensayos de pSer473Akt y Akt total para corregir cualquier variabilidad y se calculó el porcentaje de inhibición de pSer473Akt a partir de la señal total observada en células tratadas con compuesto frente a DMSO solo y se usó para determinar los valores de CE₅₀ de cada compuesto.

Método biológico 3:

Estudio de eficacia y de modulación de la diana farmacológica en modelo de xenoinjerto de cáncer de ovario

35 Se mantuvieron células de cáncer de ovario A2780 obtenidas de George Coukos (Fox Chase Cancer Center, University of Pennsylvania, Filadelfia, PA) en DMEM (Invitrogen, Inc.) complementado con el 10% de suero bovino fetal inactivado con calor con el 1% de glutamina. Se propagaron las células tal como recomendó el Dr. Coukos y colaboradores. Se usaron ratones nu/nu hembras (8-12 semanas de edad, 20-25 g, Charles River) para todos los 40 estudios de farmacología *in vivo*. Se alojaron los ratones y se mantuvieron según directrices estatales y federales para el tratamiento y cuidado compasivo de animales de laboratorio y recibieron alimento y agua a voluntad. Se recogieron células cancerosas de cultivos en fase semilogarítmica usando tripsina-EDTA (Invitrogen, Inc.). Se inyectaron por vía subcutánea cinco millones de células en el costado derecho de cada ratón. Se inició el tratamiento con compuesto cuando el tamaño del tumor alcanzó hasta 300-400 mm³ para estudios de PK/PD y 200-300 mm³ 45 para estudios de eficacia. Se administró todo el tratamiento con compuesto por vía oral. Se determinaron los volúmenes tumorales usando software StudyDirector.

Para estudios en el transcurso del tiempo de PK/PD de la modulación de la diana *in vivo*, se resecaron tejidos tumorales de ratones individuales en diferentes puntos de tiempo que oscilaron entre 30 min. y 36 h tras administrar por vía oral un dosis única de compuesto (60 ó 100 mg/kg) o vehículo. Para los estudios dependientes de la dosis de 50 PK/PD, se les administró a los ratones que llevaban tumor una dosis oral individual de compuesto a diferentes concentraciones (10, 30, 60 y 100 mg/kg o vehículo) y se resecaron los tumores a las 10 h o 24 h tras la dosificación. Se extrajeron muestras de sangre mediante punción cardiaca usando una jeringa cargada con sulfato

de heparina. Se congelaron instantáneamente tumores resecados sobre hielo seco y se pulverizaron usando un criomortero y mano de mortero enfriados con nitrógeno líquido, y se lisaron en tampón de extracción celular frío (Biosource) que contenía un comprimido inhibidor de proteasa (Complete; libre de EDTA, Amersham). Se extrajeron los sobrenadantes tras la centrifugación de lisados tumorales a 300xg durante 10 min. a 4°C y se determinó la concentración de proteína en cada sobrenadante mediante BCA (BioRad). Se cargó una cantidad igual de proteína de cada lisado tumoral en geles de Tris-glicina al 10% (Invitrogen), para electroforesis de gel de poliacrilamida-dodecilsulfato de sodio (SDS-PAGE) tras lo cual se transfirieron las proteínas desde el gel a la membrana de PVDF. Se analizaron las membranas con sonda con anticuerpos que reconocían fosfoAkt^{Ser473} o fosfoAkt^{Thr308} (Cell Signaling) seguido por anticuerpo de cabra secundario anti-IgG de conejo conjugado con HRP (Amersham). Se visualizaron bandas positivas mediante quimioluminiscencia potenciada con película de rayos X. Se usaron procedimientos similares para determinar la AKT total en los mismos lisados tumorales para servir como normalización para la proteína total en cada determinación. Se exploró la densidad de la banda positiva en la película de rayos X y se expresó la modulación de la diana para cada compuesto como porcentaje de inhibición por cada compuesto en comparación con el tratamiento con vehículo. Se usa un orden de rango (<50%, 50-75%, >75%, en comparación con tratamiento con vehículo) de la inhibición de la diana para presentar la actividad de modulación de la diana del compuesto.

Para estudios de eficacia, se inyectaron células cancerosas A2780 (5×10^6 en 100 μ l de medio de cultivo DMEM) por vía subcutánea en el costado derecho de cada ratón nu/nu. Cuando los tamaños de tumor promedio alcanzaron aproximadamente 200 mm³, se administraron dosis a los ratones por vía oral diariamente (q.d.) o dos veces al día (b.i.d.) a tres concentraciones de compuesto diferentes (normalmente a 10, 30 y 100 mg/kg) en 100 μ l. Se midió el crecimiento de tumor incipiente y el peso corporal del animal dos veces por semana con observación clínica diaria para monitorizar posibles toxicidades relacionadas con el tratamiento. Normalmente, se terminaron los estudios cuando los tumores en el grupo tratado con vehículo alcanzaron 2500 mm³ o se observaron efectos clínicos adversos. La activación de la ruta de señalización de PI3K da como resultado la fosforilación de la molécula de señalización posterior Akt en Ser⁴⁷³ y/o Thr³⁰⁸. Se examinó la modulación del compuesto de la fosforilación de Akt^{Ser473} en tumores de xenoinjerto de A2780 en puntos de tiempo que oscilaban entre 30 min. y 36 h tras un dosis de compuesto individual a 60 ó 100 mg/kg. La tabla 2 resume la modulación de la fosforilación de AKT^{Ser473} mediante compuestos representativos en puntos de tiempo de 8 h o 10 h. Se clasificó el porcentaje de inhibición como <50%, 50-75% y >75%, en comparación con tratamiento con vehículo.

Tabla 2. Modulación de la fosforilación de Akt^{Ser473} mediante compuestos representativos de pirimidina de la invención.

Compuesto	60 mg/kg	100 mg/kg
91 a las 8 h		>50%
183 a las 8 h		50-75%
103 a las 8 h		<50%
10 a las 10 h	>75%	>75%
84 a las 10 h	50-75%	
76 a las 10 h	>75%	>75%
66 a las 10 h	<50%	

Se sometió a prueba la eficacia del compuesto 91 en el modelo de xenoinjerto de tumor de A2780. Ratones que llevaban tumores A2780 recibieron administración oral de compuesto 91 dos veces al día a 10 y 60 mg/kg. Se observó la inhibición del crecimiento tumoral (50%) en el tratamiento a 60 mg/kg, mientras que a 10 mg/kg no se observó actividad inhibidora (figura 1).

La modesta inhibición del crecimiento tumoral mediante el compuesto 91 a 60 mg/kg q.d. se debía a su modulación de la diana de vida corta (la inhibición del 50% duró 8 h). Por tanto, se evaluó la eficacia antitumoral de otros tres compuestos (compuesto 10, compuesto 76 y compuesto 66), que demostraron inhibición más larga de Akt^{Ser473} (inhibición >50% >10 h) en tumores de A2780 en modelo de A2780. Se administraron los compuestos por vía oral diariamente cuando los tamaños tumorales alcanzaron hasta aproximadamente 200 mm³. El compuesto 10 demostró una inhibición del crecimiento tumoral dependiente de la dosis: el 40% a 30 mg/kg, el 70% a 60 mg/kg y

estasis del crecimiento tumoral a 100 mg/kg (figura 2). Se observó una inhibición del crecimiento tumoral dependiente de la dosis similar con el tratamiento con compuesto 76 a 30 y 60 mg/kg en el modelo de tumor de A2780 (figura 3) mientras que se encontró que el compuesto 84 presentaba actividad antitumoral más débil (ICT <50% a 60 mg/kg) (figura 4).

- 5 También se evaluó la actividad antitumoral del compuesto 10 en un régimen de dosificación más frecuente (b.i.d.). Tal como se muestra en la figura 5, el compuesto 10 demostró una actividad antitumoral significativa a 30 mg/kg cuando se administraron dosis por vía oral b.i.d. De manera notable, la inhibición del crecimiento tumoral a 30 mg/kg b.i.d. era más potente que cuando se administraron dosis en un programa a una dosis diaria equivalente (60 mg/kg, figura 2). Los compuestos se toleraron bien en este estudio. Este resultado indicó que una inhibición de la diana sostenida pero menos profunda (cubriendo el periodo de dosificación completo, pero con <75% de inhibición de la diana) en tumores de A2780 mediante el compuesto 10 podía inducir eficacia antitumoral significativa.
- 10

Aunque se ha ilustrado y descrito la realización preferida de la invención, se apreciará que pueden hacerse diversos cambios en la misma sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Método biológico 4:

- 15 Estudios de proliferación celular en células A2780.

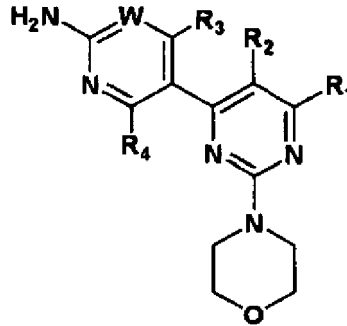
Se determinó la capacidad de los compuestos de la invención de inhibir la proliferación celular usando Cell Titer Glo, un ensayo disponible comercialmente de Promega Corporation. Se sembraron células de cáncer de ovario A2780 en placas de 96 pocillos tratadas con TC a una densidad de 1.000 por pocillo en DMEM, el 10% de FBS, el 1% de piruvato de sodio y el 1% de penicilina-estreptomina durante un mínimo de 2 h antes de la adición de compuesto.

20 Para cada concentración de compuesto de prueba, se diluyeron alícuotas de 2 μ l (500x) de compuesto o DMSO al 100% en 500 μ l de medio de cultivo para concentración 2x, entonces se diluyeron 1x en las células. Se incubaron las células durante 72 h a 37°C, el 5% de CO₂. Tras la incubación de 72 horas, se añade reactivo Cell Titer Glo para determinar el número de células viables que quedan tras la exposición al compuesto, y se calculó el valor de CE₅₀. Se realizó el ensayo según las instrucciones del fabricante (Promega Corporation, Madison, WI. EE.UU.). Se realizó cada condición experimental por duplicado. Los resultados se proporcionan en la tabla 1.

25

REIVINDICACIONES

1. Combinación que comprende un compuesto que tiene la fórmula I:



I

o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que,

5 W es CR_w o N, en el que R_w se selecciona del grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) halógeno,
- (4) metilo,

10 (5) trifluorometilo,
(6) sulfonamido;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- 15 (3) nitro,
- (4) halógeno,
- (5) alquilo sustituido y no sustituido,
- (6) alqueno sustituido y no sustituido,
- (7) alquino sustituido y no sustituido,
- 20 (8) arilo sustituido y no sustituido,
- (9) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- (10) heterociclilo sustituido y no sustituido,
- (11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,
- (12) -COR_{1a},
- 25 (13) -CO₂R_{1a},

- (14) -CONR_{1a}R_{1b},
- (15) -NR_{1a}R_{1b},
- (16) -NR_{1a}COR_{1b},
- (17) -NR_{1a}SO₂R_{1b},
- 5 (18) -OCOR_{1a},
- (19) -OR_{1a},
- (20) -SR_{1a},
- (21) -SOR_{1a},
- (22) -SO₂R_{1a}, y
- 10 (23) -SO₂NR_{1a}R_{1b},
- en los que R_{1a} y R_{1b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo sustituido o no sustituido,
- (c) arilo sustituido y no sustituido,
- 15 (d) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- (e) heterociclilo sustituido y no sustituido, y
- (f) cicloalquilo sustituido y no sustituido;
- R₂ se selecciona del grupo que consiste en
- (1) hidrógeno,
- 20 (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halógeno,
- (5) hidroxilo,
- (6) amino,
- 25 (7) alquilo sustituido y no sustituido,
- (8) -COR_{2a}, y
- (9) -NR_{2a}COR_{2b},
- en los que R_{2a}, y R_{2b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- (a) hidrógeno, y
- 30 (b) alquilo sustituido o no sustituido;
- R₃ se selecciona del grupo que consiste en

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halógeno,
- 5 (5) alquilo sustituido y no sustituido,
- (6) alqueno sustituido y no sustituido,
- (7) alquino sustituido y no sustituido,
- (8) arilo sustituido y no sustituido,
- (9) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- 10 (10) heterociclilo sustituido y no sustituido,
- (11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,
- (12) $-\text{COR}_{3a}$,
- (13) $-\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$,
- (14) $-\text{NR}_{3a}\text{COR}_{3b}$,
- 15 (15) $-\text{NR}_{3a}\text{SO}_2\text{R}_{3b}$,
- (16) $-\text{OR}_{3a}$,
- (17) $-\text{SR}_{3a}$,
- (18) $-\text{SOR}_{3a}$,
- (19) $-\text{SO}_2\text{R}_{3a}$, y
- 20 (20) $-\text{SO}_2\text{NR}_{3a}\text{R}_{3b}$,

en los que R_{3a} , y R_{3b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

- (a) hidrógeno,
 - (b) alquilo sustituido o no sustituido,
 - (c) arilo sustituido y no sustituido,
 - 25 (d) heteroarilo sustituido y no sustituido,
 - (e) heterociclilo sustituido y no sustituido, y
 - (f) cicloalquilo sustituido y no sustituido; y
- R_4 se selecciona del grupo que consiste en
- (1) hidrógeno, y
 - 30 (2) halógeno,

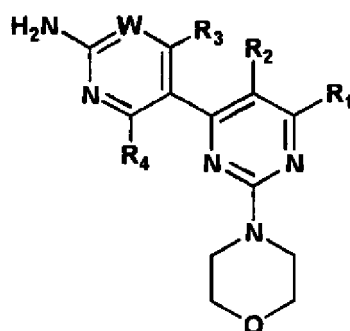
y uno o más de los siguientes agentes anticancerígenos:

lapatinib, gemcitabina, temozolomida, erlotinib, pertuzumab, trastuzumab, capecitabina, irinotecán, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, fulvestrant, dexametasona, bevacizumab y docetaxel.

2. Combinación según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

- N-(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina;
- 5 [6-(6-amino-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina;
- N-{3-[6-(6-amino-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]piridin-2-il}-metanosulfonamida;
- N-(6-(6-amino-4-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina;
- 2-amino-5-[2-morfolin-4-il-6-(quinolin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-isonicotinonitrilo;
- N*⁶-metil-2-morfolino-*N*⁶-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5'-bipirimidin-2',6-diamina;
- 10 N-(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-5-metoxiquinolin-3-amina;
- 5-(2-morfolino-6-(piridin-3-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina;
- 6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolino-N-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirimidin-4-amina;
- 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina;
- N-(6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-il)-6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina;
- 15 N-(5-((dietilamino)metil)tiazol-2-il)-6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina;
- 6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(4-(2-(dietilamino)etil)tiazol-2-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina;
- N*⁶-(2-metoxietil)-2-morfolino-4,5'-bipirimidin-2',6-diamina;
- 2-morfolino-6-(2-fenilmorfolino)-4,5'-bipirimidin-2'-amina;
- N*⁶-terc-butil-2-morfolino-4,5'-bipirimidin-2',6-diamina;
- 20 1-(2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-morfolino-pirimidin-4-il)piperidin-2-ona;
- 1-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-3-fenilimidazolidin-2-ona;
- 1-(4-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-il)etanona;
- 5-(6-((S)-piperidin-3-iloxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 5-(6-((R)-piperidin-3-iloxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 25 1-((R)-3-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)etanona;
- 1-((S)-3-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)etanona;
- 4-(trifluorometil)-5-(2-morfolino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-4-il)piridin-2-amina;
- 5-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 5-(6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 30 4-(trifluorometil)-5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina;
- 5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;

- 1-((R)-3-(6-(2,4-diaminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-il)etanona;
 2-amino-5-(2-morfolino-6-(N-acil-piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-amino-5-(2-morfolino-6-(N-metoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 6-[6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-[4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-morfolinopirimidin-4-amina;
 5 6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-metoxifenil)-2-morfolinopirimidin-4-amina;
 N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina;
 N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-metil-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Combinación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el compuesto de fórmula (I) es 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en la que dicho agente anticancerígeno se selecciona de erlotinib, trastuzumab, paclitaxel, cisplatino, carboplatino.
5. Combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular.
- 15 6. Combinación según la reivindicación 5, para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular que es cáncer.
7. Combinación según la reivindicación 6, en la que dicho cáncer se selecciona de cáncer de pulmón; de bronquios; de próstata; de mama; de páncreas; de colon; de recto; de tiroides; de hígado; de conducto biliar intrahepático; hepatocelular; gástrico; glioma; glioblastoma; endometrial; melanoma; de riñón; de pelvis renal; de vejiga urinaria; de cuerpo uterino; de cuello uterino; de ovario; mieloma múltiple; de esófago; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; de cerebro; de cavidad oral; de faringe; de laringe; de intestino delgado; linfoma no Hodgkin; melanoma; y adenoma vellosa de colon.
- 20 8. Combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en la que el compuesto de fórmula (I) y dicho agente anticancerígeno son para su uso en administración combinada o separada.
- 25 9. Compuesto que tiene la fórmula I:



I

o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que,

W es CR_w o N, en el que R_w se selecciona del grupo que consiste en

(1) hidrógeno,

30 (2) ciano,

- (3) halógeno,
 (4) metilo,
 (5) trifluorometilo,
 (6) sulfonamido;
- 5 R₁ se selecciona del grupo que consiste en
- (1) hidrógeno,
 (2) ciano,
 (3) nitro,
 (4) halógeno,
- 10 (5) alquilo sustituido y no sustituido,
 (6) alqueno sustituido y no sustituido,
 (7) alquino sustituido y no sustituido,
 (8) arilo sustituido y no sustituido,
 (9) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- 15 (10) heterociclilo sustituido y no sustituido,
 (11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,
 (12) -COR_{1a},
 (13) -CO₂R_{1a},
 (14) -CONR_{1a}R_{1b},
- 20 (15) -NR_{1a}R_{1b},
 (16) -NR_{1a}COR_{1b},
 (17) -NR_{1a}SO₂R_{1b},
 (18) -OCOR_{1a},
 (19) -OR_{1a},
- 25 (20) -SR_{1a},
 (21) -SOR_{1a},
 (22) -SO₂R_{1a}, y
 (23) -SO₂NR_{1a}R_{1b},
- en los que R_{1a}, y R_{1b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- 30 (a) hidrógeno,
 (b) alquilo sustituido o no sustituido,

- (c) arilo sustituido y no sustituido,
 - (d) heteroarilo sustituido y no sustituido,
 - (e) heterociclilo sustituido y no sustituido, y
 - (f) cicloalquilo sustituido y no sustituido;
- 5 R_2 se selecciona del grupo que consiste en
- (1) hidrógeno,
 - (2) ciano,
 - (3) nitro,
 - (4) halógeno,
- 10 (5) hidroxilo,
- (6) amino,
 - (7) alquilo sustituido y no sustituido,
 - (8) $-COR_{2a}$, y
 - (9) $-NR_{2a}COR_{2b}$,
- 15 en los que R_{2a} , y R_{2b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
- (a) hidrógeno, y
 - (b) alquilo sustituido o no sustituido;
- R_3 se selecciona del grupo que consiste en
- (1) hidrógeno,
- 20 (2) ciano,
- (3) nitro,
 - (4) halógeno,
 - (5) alquilo sustituido y no sustituido,
 - (6) alqueno sustituido y no sustituido,
- 25 (7) alquino sustituido y no sustituido,
- (8) arilo sustituido y no sustituido,
 - (9) heteroarilo sustituido y no sustituido,
 - (10) heterociclilo sustituido y no sustituido,
 - (11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,
- 30 (12) $-COR_{3a}$,
- (13) $-NR_{3a}R_{3b}$,

(14) $-NR_{3a}COR_{3b}$,

(15) $-NR_{3a}SO_2R_{3b}$,

(16) $-OR_{3a}$,

(17) $-SR_{3a}$,

5 (18) $-SOR_{3a}$,

(19) $-SO_2R_{3a}$, y

(20) $-SO_2NR_{3a}R_{3b}$,

en los que R_{3a} , y R_{3b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

(a) hidrógeno,

10 (b) alquilo sustituido o no sustituido,

(c) arilo sustituido y no sustituido,

(d) heteroarilo sustituido y no sustituido,

(e) heterociclilo sustituido y no sustituido, y

(f) cicloalquilo sustituido y no sustituido; y

15 R_4 se selecciona del grupo que consiste en

(1) hidrógeno, y

(2) halógeno,

para su uso, junto con uno o más de los siguientes agentes anticancerígenos:

20 lapatinib, gemcitabina, temozolomida, erlotinib, pertuzumab, trastuzumab, capecitabina, irinotecán, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, fulvestrant, dexametasona, bevacizumab y docetaxel, en el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular.

10. Compuesto para su uso según la reivindicación 9, seleccionándose el compuesto de fórmula (I) de:

N -(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina;

[6-(6-amino-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina;

25 N -{3-[6-(6-amino-piridin-3-il)-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]piridin-2-il}-metanosulfonamida;

N -(6-(6-amino-4-fluoropiridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)quinolin-3-amina;

2-amino-5-[2-morfolin-4-il-6-(quinolin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-isonicotinonitrilo;

N^{δ} -metil-2-morfolino- N^{δ} -(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5'-bipirimidin-2',6-diamina;

N -(6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-5-metoxiquinolin-3-amina;

30 5-(2-morfolino-6-(piridin-3-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina;

6-(2-aminopirimidin-5-il)-2-morfolino- N -(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)pirimidin-4-amina;

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

- N-(6-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-il)-6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina;
 N-(5-((dietilamino)metil)tiazol-2-il)-6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina;
 6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(4-(2-(dietilamino)etil)tiazol-2-il)-2-morfolinopirimidin-4-amina;
 N⁶-(2-metoxietil)-2-morfolino-4,5'-bipirimidin-2',6-diamina;
- 5 2-morfolino-6-(2-fenilmorfolino)-4,5'-bipirimidin-2'-amina;
 N⁶-terc-butil-2-morfolino-4,5'-bipirimidin-2',6-diamina;
 1-(2-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-6-morfolino-pirimidin-4-il)piperidin-2-ona;
 1-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-3-fenilimidazolidin-2-ona;
 1-(4-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-il)etanona;
- 10 5-(6-((S)-piperidin-3-iloxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 5-(6-((R)-piperidin-3-iloxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 1-((R)-3-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)etanona;
 1-((S)-3-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)pirrolidin-1-il)etanona;
 4-(trifluorometil)-5-(2-morfolino-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-4-il)piridin-2-amina;
- 15 5-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 5-(6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 4-(trifluorometil)-5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2-amina;
 5-(2-morfolino-6-(piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-2,4-diamina;
 1-((R)-3-(6-(2,4-diaminopirimidin-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-iloxi)piperidin-1-il)etanona;
- 20 2-amino-5-(2-morfolino-6-(N-acil-piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 2-amino-5-(2-morfolino-6-(N-metoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)pirimidin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona;
 6-[6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-[4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-2-morfolinopirimidin-4-amina;
 6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-3-metoxifenil)-2-morfolinopirimidin-4-amina;
 N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina;
- 25 N-(6-(6-amino-4-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-metil-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-feniltiazol-2-amina,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Compuesto para su uso según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, siendo el compuesto de fórmula (I) 4-(trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 12. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9, 10 u 11, en el que dicho agente anticancerígeno se selecciona de erlotinib, trastuzumab, paclitaxel, cisplatino y carboplatino.
13. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que dicha enfermedad proliferativa celular es cáncer.

- 5 14. Compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que dicho cáncer se selecciona de cáncer de pulmón; de bronquios; de próstata; de mama; de páncreas; de colon; de recto; de tiroides; de hígado; de conducto biliar intrahepático; hepatocelular; gástrico; glioma; glioblastoma; endometrial; melanoma; de riñón; de pelvis renal; de vejiga urinaria; de cuerpo uterino; de cuello uterino; de ovario; mieloma múltiple; de esófago; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; de cerebro; de cavidad oral; de faringe; de laringe; de intestino delgado; linfoma no Hodgkin; melanoma; y adenoma vellosos de colon.
15. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en administración combinada o separada con uno o más de dichos agentes anticancerígenos.

Compuesto 91 (v.v., q.d.)

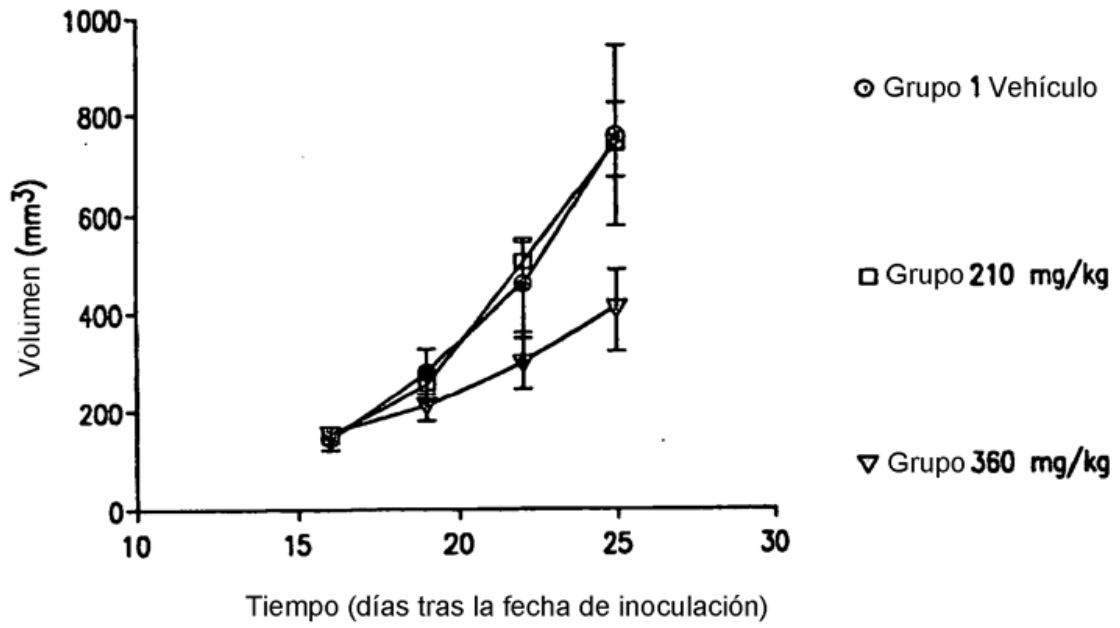


FIG. 1

Compuesto 10 (v.o., q.d.)

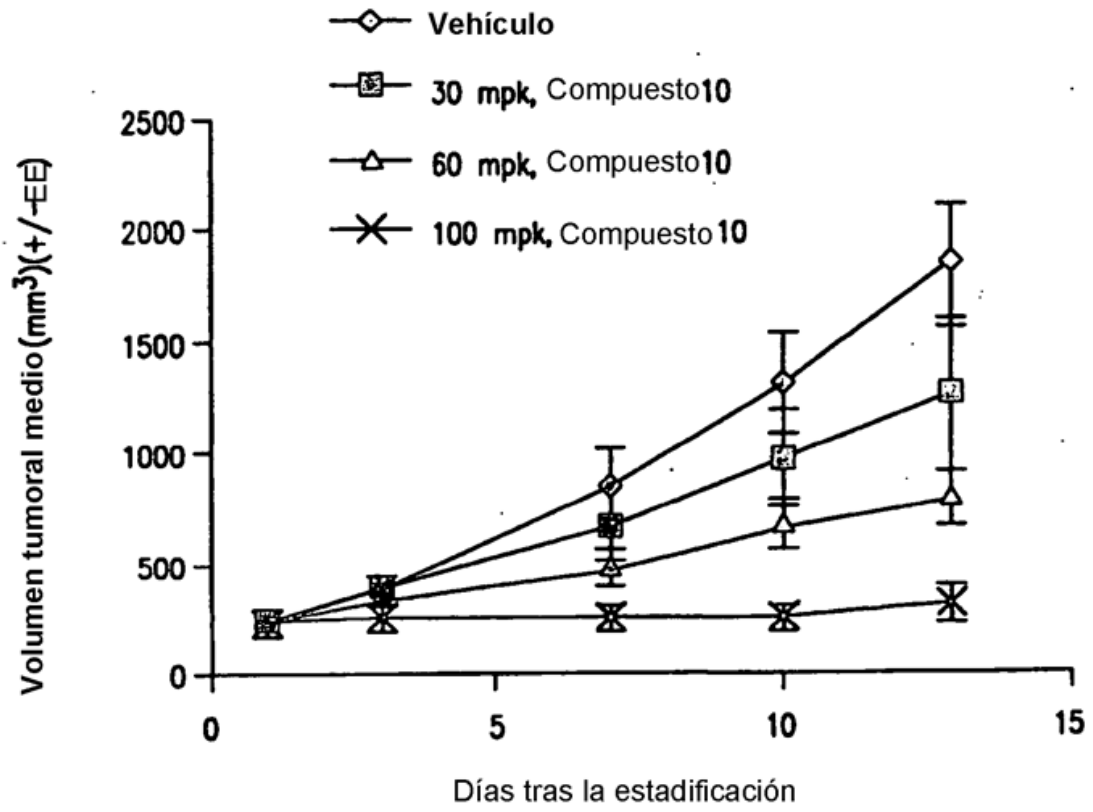


FIG. 2

Compuesto 76 (v.o., q.d.)

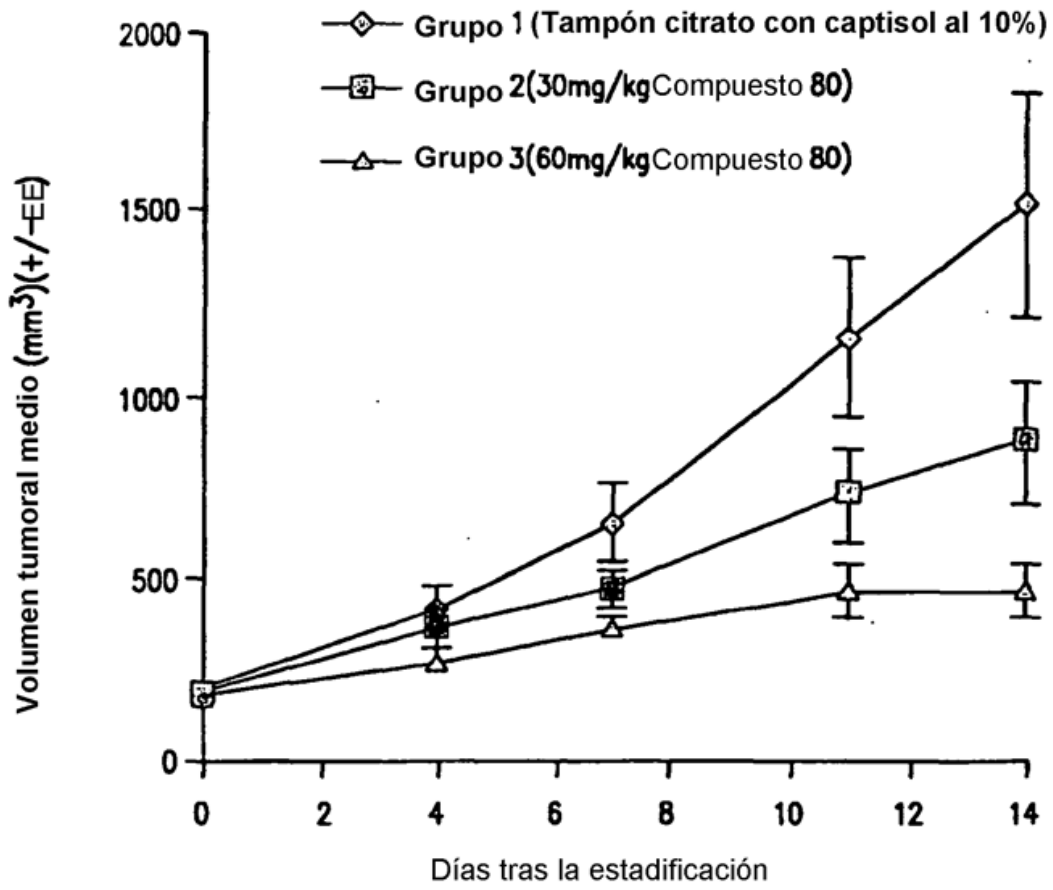


FIG. 3

Compuesto 84 (v.o., q.d.)

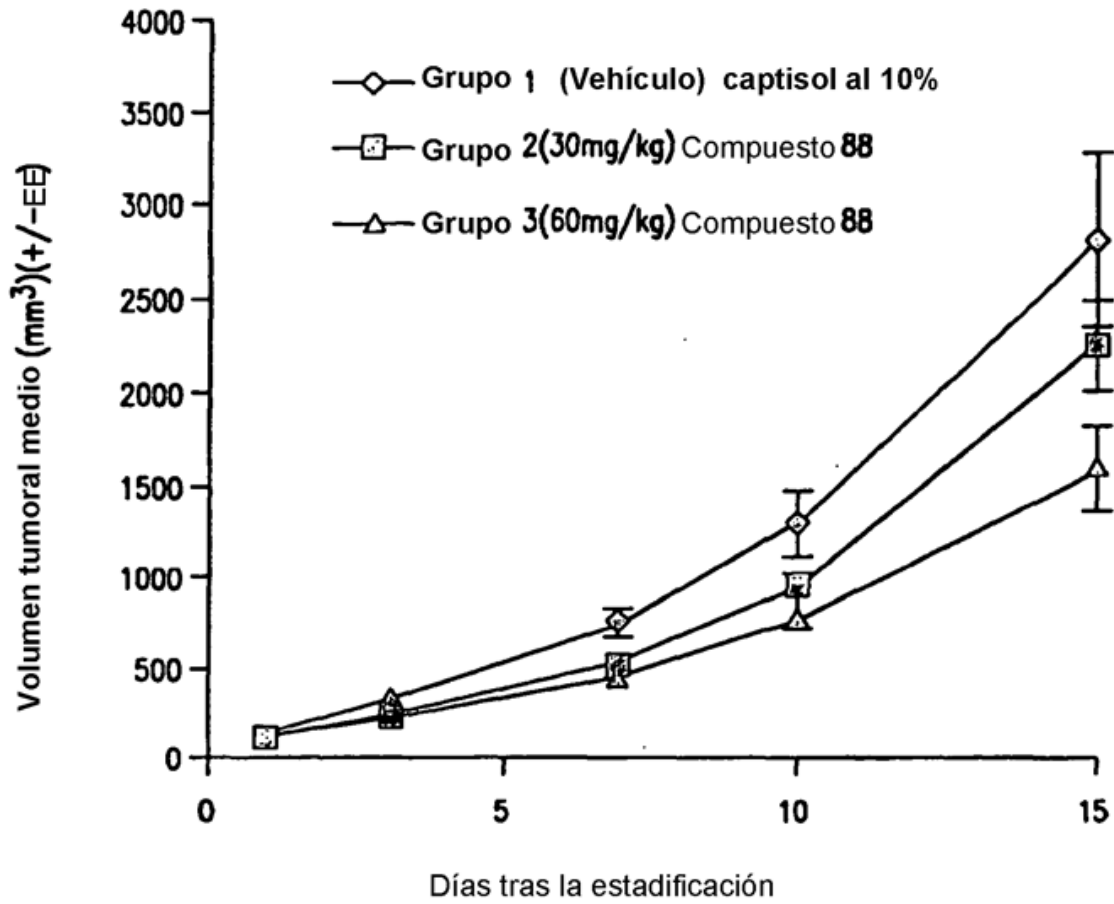


FIG. 4

Compuesto 10 (v.o., b.i.d.)

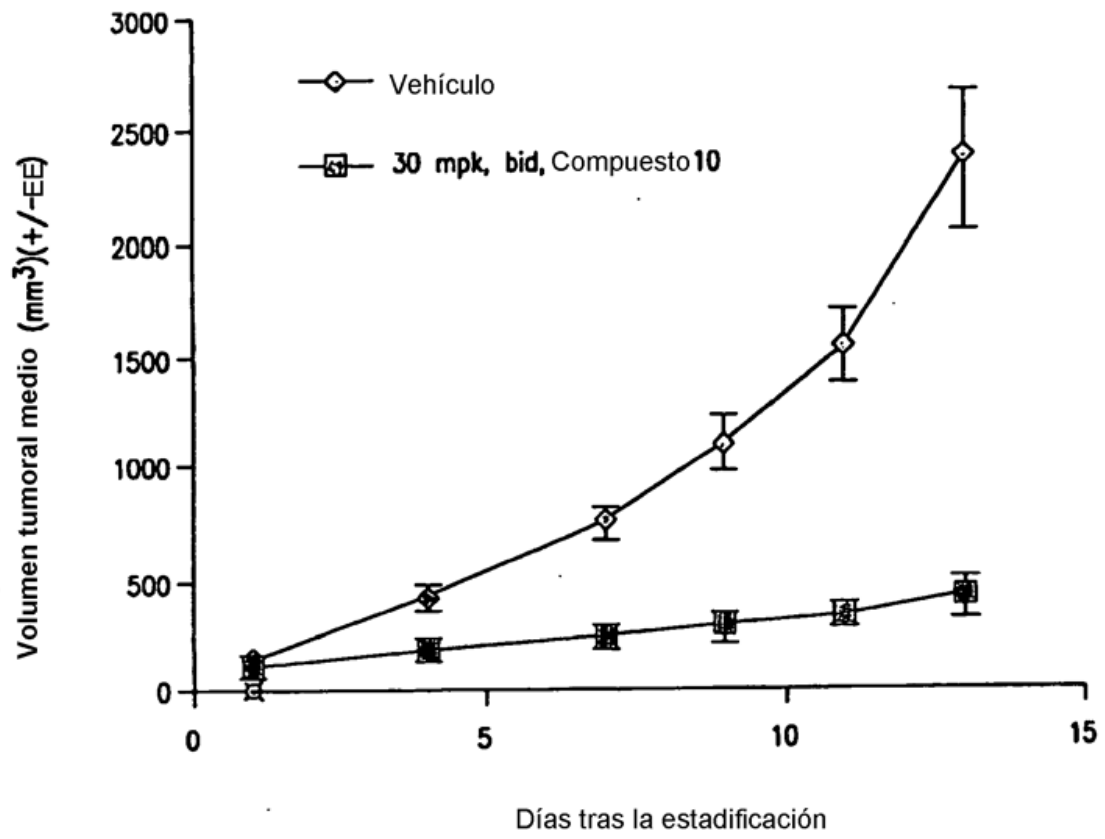


FIG. 5